

LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

AVANCEES PHARMACOLOGIQUES

Christian Gilardeau

INTRODUCTION

Une étude récente de la Société Française d'étude et de traitement de la douleur neuropathique suggère que **35 % des patients douloureux chroniques** consultent pour des douleurs neuropathiques.

L'apport de nouvelles connaissances se traduit par une multiplication des publications depuis ces dix dernières années (47,5% du total des publications).

La douleur neuropathique, contrairement à la douleur par excès de nociception, entraîne des **sensations complexes** pour le patient, comprenant différentes composantes bien souvent difficilement décrites, soit par un luxe de description ou une incapacité à mettre en mots. Cela entraîne une difficulté d'analyse que le praticien devra accompagner, lors de **l'interrogatoire guidé**, pour classer les sensations et comprendre les mécanismes sous-jacents. Sa difficulté d'analyse vient, d'une part d'une **approche émotionnelle**, mais aussi d'un ressenti où l'on trouve un sentiment d'étonnement, voire d'étrangeté, de la part du patient confronté à des symptômes protéïformes et fluctuants.

Dans la douleur neuropathique les grandes catégories de douleurs rencontrées en clinique, ainsi que les différents types de symptômes douloureux, répondent à des mécanismes distincts et spécifiques, ce qui interdit l'idée d'un traitement universel (2,3,4). **Le diagnostic de douleur neuropathique est exclusivement clinique** et doit être suspecté même en l'absence de signes neurologiques (ex : la douleur postopératoire (26,34)).

En terme **d'efficacité thérapeutique** de la pharmacopée sur la douleur neuropathique, le **référentiel** est la notion de diminution de **30%** (intensité et fréquence) grâce aux opioïdes (80% d'effets indésirables).

Les avancées de ces dernières années peuvent-elles faire envisager une efficacité aussi bonne avec d'autres médicaments MAIS sans les effets secondaires ?

HISTORIQUE

Quelques dates de commercialisation : dextropropoxyphène :1965; tramadol :1995; fentanyl transdermique (durogésic) : 1997.

EPIDEMIOLOGIE (10)

La prévalence en France des douleurs neuropathiques chroniques (>3 mois) est estimée à **7%** de la population générale. Le taux passe à **5%** si on tient compte des douleurs d'intensité modérée à sévère.

Les études montrent un risque de douleurs neuropathiques dans les suites postopératoires de certaines chirurgies (mastectomie, thoracotomie, sternotomie) avec une prévalence rapportée au-delà de 3 mois entre 30 à 50%.

DEFINITIONS ET RAPPELS

- **Les mécanismes physiopathologiques** de la douleur des neuropathies sont mieux connus :

- *les mécanismes périphériques* : décharges anormales et sensibilisation des nocicepteurs ;

- *la sensibilisation des nocicepteurs* : abaissement du seuil d'activation en rapport avec l'inflammation neurogène ;

- *la genèse d'activités électriques anormales ectopiques* (rôle des anesthésiques) ;

- *les modifications phénotypiques* : modification métabolique des neurones des ganglions rachidiens ;

- *les mécanismes centraux* : les caractéristiques cliniques sont le délai entre la lésion et le début de la douleur, la régression du déficit sensitif et l'aggravation par des stimulations non tactiles (bruit, odeur...) ;

- *la sensibilisation centrale* : hyperexcitabilité des neurones nociceptifs médullaires. Ce mécanisme est un des processus responsables de la chronicisation douloureuse. Il doit être évoqué en phase d'état du syndrome douloureux quand la symptomatologie est stable sans évolution depuis la phase d'installation.

La meilleure connaissance de ces mécanismes a permis le développement d'agents pharmacologiques sur de nouvelles cibles potentielles. A l'inverse, on a appris à connaître le mode d'action de médicaments dont on a trouvé les effets bénéfiques fortuitement (antiépileptiques).

Il reste ensuite à rapporter les mécanismes physiopathologiques que nous venons de voir aux caractères sémiologiques de la douleur.

- **Caractères séméiologiques** de la douleur des neuropathies :

- **La diversité** des symptômes douloureux en clinique est particulièrement riche (38) :

- *douleurs spontanées continues* : superficielles (brûlure, sensation de froid douloureux) ou profondes ;

- *douleurs paroxystiques* (décharges électriques, éclairs douloureux, coups de poignard) ;

- *douleurs provoquées* (allodynie, hyperalgésie, hyperesthésie).

L'évaluation clinique par l'examen de routine se fait grâce à la pression du doigt, à la piqûre, au frottement au pinceau et l'application de tubes d'eau chaude et froide. Les tests d'évaluation sophistiqués se font par l'algomètre de pression, les filaments et le thermotest.

- allodynie : douleur causée par un stimulus qui normalement ne produit pas de douleur. Les stimuli sont le contact léger, la pression, la chaleur inférieure à 42° , le froid supérieur à 10°.

- l'hyperalgésie : sensibilité exagérée à un stimulus qui est habituellement douloureux.

- l'hyperesthésie : sensibilité exagérée à une stimulation avec sommation et diffusion.

- *dysesthésies, paresthésies* :

- dysesthésies : sensation non douloureuse comportant un caractère désagréable.

- paresthésies (fourmillements, picotements, engourdissements) ; sensation non douloureuse.

- **La localisation** : le trajet de la douleur est habituellement compris dans le territoire du déficit sensitif en cas de douleur neuropathique d'origine neurologique. La douleur peut toutefois dépasser ce territoire neurologique.

LES AVANCEES

Jusqu'à présent la découverte de l'action d'un agent pharmacologique s'est déroulée selon deux processus : la recherche fondamentale, fondée sur la connaissance des mécanismes et les modèles animaux, et la démarche empirique où l'efficacité analgésique a été découverte secondairement (ex : la gabapentine, antiépileptique de nouvelle génération). Une troisième approche

est en cours avec l'amélioration des indications thérapeutiques par le biais de l'approche ciblée.

- L'efficacité prouvée des nouvelles molécules

- les antiépileptiques

Ils agissent sur la sensibilisation centrale :

- La **gabapentine** (Neurontin) a un effet prouvé comparable aux antidépresseurs avec moins d'effets secondaires dans les pathologies suivantes : diabète, douleurs postzostériennes, Guillain-Barré, douleurs du membre fantôme. Les doses efficaces sont de 1200 à 3600mg/j.

- La **prégabaline** (Lyrica) a un effet qui semble comparable à la gabapentine sans avoir fait l'objet d'étude comparative. Les doses efficaces vont de 150 à 600mg/j. L'efficacité est obtenue en général à partir du septième jour, plus rarement avant, avec une dose initiale de 150mg/j. Le taux de répondeurs est compris entre 26 et 52% avec un gain sur l'EVA compris entre 0,88 et 1,90 point par rapport au placebo dans un essai thérapeutique comprenant des malades diabétiques et des douleurs post-zostériennes (29).

- La **lamotrigine** (Lamictal) et le **topiramate** (Epilex) ne semblent pas avoir d'effet antalgique.

- Les **médicaments historiques** : le clonazépam (Rivotril) et la carbamazépine (Tégréto), qui sont par ailleurs les médicaments les plus prescrits dans la douleur neuropathique, n'ont pas, malgré l'AMM de la carbamazépine, d'effets démontrés scientifiquement (à part pour la névralgie faciale essentielle).

- les antidépresseurs : les inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSSN)

Les IRSSN constituent une **alternative** à la prescription des tricycliques :

- la **venlafaxine** (Effexor) (150-225 mg/j) a un effet prouvé sur la polyneuropathie qui semble inférieur aux antidépresseurs (imipramine) ;

- la **duloxétine** (Cymbalta) (60-120 mg/j) a un effet prouvé sur la polyneuropathie du diabète (seule AMM accordée). Il n'existe aucune étude comparative avec les antidépresseurs.

- **les emplâtres de lidocaïne** (Versatis), dont l'AMM en France a été accordée pour la douleur postzostérienne et les lésions nerveuses périphériques, sont disponibles en pharmacie hospitalière.

- **L'intérêt des nouvelles molécules : une meilleure tolérance**

- **les antiépileptiques de nouvelle génération** (25) sont **mieux tolérés** que ceux de la première génération (20,31,44). Les effets secondaires très fréquents (>10%) sont centraux : somnolence, vertiges, ataxie, céphalées, asthénie, diplopie, oedèmes périphériques. Les effets fréquents que sont les événements neuropsychiatriques (troubles de la concentration, de la mémoire, dépression, nervosité) surviennent en cas d'utilisation de l'OXC, du TPM et de la PLG. Les troubles digestifs surviennent avec l'OXC et la PLG. Ils sont peu différents du placebo pour des doses allant de 150 à 300 mg/j mais augmentent nettement aux doses supérieures. La PGL et la GBP peuvent entraîner une prise de poids.

Les effets secondaires surviennent surtout au moment de la titration. Leur action, comparable aux antidépresseurs de façon globale, peut les faire préférer en traitement de première ligne de certaines pathologies dans le cadre de l'approche systématique et non ciblée. En cas d'intolérance à un antiépileptique on peut changer d'AE en espérant améliorer la tolérance.

- **les IRSSN** ont des risques cardiovasculaires négligeables. La venlafaxine peut, à fortes doses, provoquer des poussées tensionnelles pour des doses supérieures à 200 g/j.

- **la ropivacaïne** à la place de la bupivacaïne dans l'utilisation des blocs périphériques permet, dans le cadre de la rééducation du syndrome régional complexe, d'éviter ainsi le bloc moteur observé auparavant.

- **Le cannabis** (13): deux agonistes sont disponibles en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis. En France, ces deux cannabinoïdes peuvent être prescrits sous forme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). En pratique peu d'ATU ont été demandées (une dizaine de prescriptions annuelles). Les espoirs semblent fortement déçus à part pour les douleurs de la sclérose en plaque.

- **la toxine botulique en injections locales** sur les neuropathies post-traumatiques ou les douleurs postzostériennes : les protocoles sont encore expérimentaux (39).

- **la lidocaïne à 5% en compresses imprégnées** (33) est le seul anesthésique à avoir fait l'objet d'études randomisées et contrôlées pour le traitement de la douleur neuropathique. L'AMM en France concerne la seule indication des douleurs postzostériennes (Versatis). En 2005 une méta-analyse lui attribue un NNT de 2 ce qui la situe devant la plupart des traitements par voie orale (il faut traiter deux patients pour obtenir un effet de 50% chez l'un d'entre eux). De façon générale les traitements topiques sont une voie de

recherche à l'heure actuelle (amitriptylline, kétamine, doxépine, clonidine voire menthol) (14).

- L'amélioration des indications par approche ciblée

La prise en charge thérapeutique s'effectue selon une approche trans-étiologique indépendamment de l'étiologie en cause par rapport aux mécanismes physiopathologiques, aux critères sémiologiques de la douleur et à la co-morbidité :

- Par rapport aux mécanismes physiopathologiques (50,51) (approche physiopathogénique) :

- *sensibilisation centrale* : traitements centraux (gabapentine, antidépresseurs) ;

- *sensibilisation périphérique* et décharges d'activités ectopiques : capsaïcine, lidocaïne, melixétine, antiépileptiques courants.

- Par rapport aux critères sémiologiques (8,50,51) (approche sémiologique) :

Les médicaments ont des actions spécifiques sur un ou plusieurs symptômes et n'ont pas d'action globale sur toutes les composantes de la douleur (4,5,6).

Les indications différenciées permettent de préciser les profils de patients répondeurs à certains traitements selon les différentes caractéristiques cliniques suivantes :

- *Douleurs spontanée permanente* :

- brûlures: antidépresseurs, AE, opiacés, tramadol,

- localisées : patch lidocaïne 5% ;

- *Douleurs paroxystiques* : antidépresseurs, AE, opiacés ;

- *Allodynie mécanique dynamique sur une zone restreinte* : topique à base de lidocaïne (patches, gels). Les pathologies concernées sont les douleurs post-zostériennes (16) ;

- *Allodynie mécanique ou thermique* : antagonistes des récepteurs NMDA, cannabinoïdes (ATU) mais pas d'action des antidépresseurs ;

- *Allodynie mécanique et non thermique* : bloqueurs des canaux sodiques (lidocaïne IV, Mexilétine) (4,5,6) ;

- *Hyperalgie* : ketamine, clonidine, nefopam, celecoxib pour diminuer la fréquence et l'intensité de ces douleurs (32).

- *Global* : AE .

- Par rapport à la co-morbidité !

- *La co-morbidité psychiatrique* : La prégabaline, la gabapentine et les antidépresseurs (duloxétine), contrairement aux opiacés, ont une action connexe ou secondaire sur la qualité de vie, les symptômes anxieux ou dépressifs et les troubles du sommeil associés à la douleur neuropathique. Ceci peut justifier leur choix dans un contexte anxio-dépressif. Les phénomènes dépressifs présents en cas de douleurs intenses et d'un handicap invalidant (ex : lésions traumatiques du plexus brachial) doivent faire éviter l'usage de morphiniques du fait du risque de dépendance (47) ;

- *Les troubles du sommeil isolés* : la même recommandation sera donnée dans un contexte de douleur insomniante (diabète) ;

- *La surcharge pondérale* : on évitera les médicaments induisant une prise de poids.

- La meilleure connaissance de l'adaptation des traitements :

- possibilité de faire une rotation du traitement entre différents AE en cas d'inefficacité d'un des membres de la classe.

- nécessité de prolonger un traitement pendant un mois avant de conclure à l'échec du AE (à dose stable).

- traitement par AE à commencer à faible dose avec titration.

- associations médicamenteuses :

Si un agent pharmacologique ne répond qu'à un type de mécanisme ou à une seule composante séméiologique le traitement des douleurs rebelles fera appel à des associations. Par exemple l'association GBP-morphine produit de meilleurs résultats que la morphine seule ou la GBP seule dans la neuropathie diabétique et la névralgie postzostérienne (24). Les associations devront donc concerner des médicaments d'actions différentes (3,4,5). L'association entre un AE et les autres antalgiques est possible. L'association de deux AE doit être évitée. L'association entre AE et antidépresseurs est déconseillée du fait du risque de potentialisation des effets indésirables mais peut être envisagée malgré tout en cas de nécessité et, bien sûr, de bonne tolérance.

Les associations ne peuvent être envisagées qu'en deuxième intention après l'échec d'une monothérapie.

- **L'amélioration des indications par approche empirique**

L'extension des indications de médicaments dont l'action antalgique a été découverte de façon empirique est possible.

- **La reconnaissance du phénomène de la douleur neuropathique (46)**

La prise en charge est notée comme insuffisante du fait principalement du faible dépistage et de la sous-estimation des répercussions de la douleur neuropathique sur la qualité de vie dans des pathologies comme le diabète. Seule, la moitié des patients diabétiques douloureux est traitée par des antalgiques. Parmi les patients traités, seuls 21% (anticonvulsivants) et 8,3% (antidépresseurs) reçoivent un traitement spécifique. L'évaluation quantifiée est possible grâce à un questionnaire rapide et facile d'utilisation comprenant dix items (DN4) (11).

LES EFFETS THERAPEUTIQUES PAR PATHOLOGIES

Malgré l'approche ciblée, les études recensées sont effectuées en référence à une pathologie :

- **En neurologie**

Des recommandations générales de prise en charge des douleurs neuropathiques sont édictées :

- *l'utilisation en première intention* de la gabapantinoïde (gabapentine ou prégabaline) ou d'antidépresseurs (antidépresseur tricycliques ou inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) ;

- *tenir compte de la pathologie* pour éviter, par les effets secondaires, d'aggraver certaines caractéristiques de la pathologie en cause (ex : l'hypotension par les tricycliques en cas de dysautonomie chez les diabétiques).

- **les polyneuropathies douloureuses** : l'International Association Study of Pain (IASP) recommande de prescrire les antiépileptiques et les antidépresseurs en première ligne de traitement associés à la lidocaïne en topique alors que la Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie (EFNS) recommande l'utilisation en première ligne des AE.

- **la neuropathie diabétique** : la neuropathie diabétique douloureuse affecte 1,5% de la population (28) (14% de la population diabétique) (46) et concerne tous les types de diabète (type 2++). La neuropathie n'est douloureuse que dans un cas sur trois. Elle touche les petites fibres peu ou pas myélinisées. Sémiologiquement elle ne se distingue pas des douleurs neuropathiques d'autres étiologies. La **duloxetine** (Cymbalta) (60 à 120mg), qui est le seul médicament à posséder l'AMM en France pour cette indication, est efficace sur les douleurs de la neuropathie d'origine diabétique avec une amélioration d'au moins 50% de l'intensité douloureuse

après 12 semaines de traitement (28) et un taux de répondeur variant de 40 à 50% (23,40,49). La dose recommandée est de 60 mg car des posologies plus fortes (120 mg) n'ont pas prouvé un gain d'efficacité. Par ailleurs, il est obtenu un meilleur effet sur la douleur, mais aussi sur l'humeur et la qualité de vie, avec l'association GBP-venlafaxine qu'avec une association placebo-venlafaxine.

- **la sciatique aiguë ou chronique** : il existe probablement une composante neuropathique dès la phase aiguë, qui va ensuite devenir prédominante dans les atteintes chroniques (surtout en postopératoire). Il est conseillé d'utiliser des médicaments spécifiques en cas d'échec des traitements anti-inflammatoires ou antalgiques généraux (Blond).

Dans la lombosciatique chronique, postopératoire ou non, a été étudié le rôle des AE. Pour la gabapentine, 21% des sujets sont répondeurs (contre 14% dans le groupe placebo) (43). Sont également actifs sans notion de quantification : le topiramate (effet sur lombalgie mais pas sur la radiculalgie) malgré le volume des effets indésirables, le LTG (amélioration de la douleur radiculaire) à la dose de 400 mg et l'oxcarbazépine.

- **les atteintes du plexus brachial** : la gravité de l'atteinte conditionne le pronostic du tableau douloureux. Les études révèlent la supériorité des antidépresseurs tricycliques. Toutefois, en première intention, les AE sont recommandés du fait de leur meilleure tolérance.

- **la douleur post-zostérienne** (22) : le traitement des douleurs postzostériennes est synonyme de difficultés thérapeutiques.

Le traitement préventif sur l'intensité des douleurs est l'utilisation des antiviraux (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) pendant les premières 72 h. Le vaccin contre le zona, qui a l'autorisation de mise sur le marché depuis 2006, doit être commercialisé en France.

La gabapentine et les antidépresseurs tricycliques peuvent être utilisés au stade aigu en cas d'inefficacité des antalgiques classiques de palier II, III ou des anti-inflammatoires. L'utilisation d'amitriptyline, à la dose de 25 mg/j, diminue l'incidence de la douleur postzostérienne de 50% à 6 mois.

Le traitement de choix pour la douleur chronique (>3 mois) (étude de classe 1, niveau A) comprend les antidépresseurs tricycliques, la gabapentine, la prégabaline, et les opioïdes forts. La mexilétine, le lorazépam et les antagonistes NMDA ont une faible efficacité. La lidocaïne en patch, qui était proposée en seconde intention, du fait de sa bonne tolérance, tend à être donnée en association de première intention. Le tramadol, la capsaïcine et le valproate sont utilisés en deuxième ligne.

En terme d'efficacité les antidépresseurs tricycliques ont un « *number need to treat* » (NNT) (nombre de patients à traiter nécessaire pour obtenir une

amélioration d'au moins 50% de la douleur) de 2,6 (classe 1) ce qui en fait un traitement de bonne qualité. Les antidépresseurs tricycliques sont efficaces sur la douleur spontanée et sur les paroxysmes mais pas sur l'allodynie mécanique (27). La gabapentine et la prégabaline ont respectivement un NNT de 4,4 et de 4,9 (classe 1) ce qui traduit une efficacité comparable. Le tramadol est efficace sur la douleur spontanée.

Les patchs (21) sont dosés à 700 mg et s'appliquent sur la surface allodynique sans dépasser la posologie de trois patchs par jour, tous posés en même temps pendant 12 h. consécutives, en alternance avec une période sans patch de 12 h. Le NNT est de 4,4.

La capsaïcine à 0,075% est modérément efficace et mal tolérée.

Par l'approche ciblée on distinguera plusieurs types de traitement en fonction des sous-groupes distingués selon les critères sémiologiques de la douleur (18) :

- sous-groupe des nocicepteurs irritables et sous-groupe désafférentation avec allodynie : gabapentine ou prégabaline associées aux patchs de lidocaïne (peu efficaces dans le sous-groupe désafférentation). Le groupe des nocicepteurs irritables présente une hyperalgésie au chaud minime et une allodynie mécanique dynamique sévère. Le groupe désafférentation avec allodynie présente un déficit thermique au chaud sévère et une allodynie mécanique modérée à sévère ;

- sous-groupe désafférentation sans allodynie (15% des douleurs post-zostériennes) : antidépresseurs tricycliques pour les douleurs spontanées et anticonvulsivants pour les douleurs fulgurantes. Ce sous-groupe présente un déficit thermique sévère sans allodynie. Il ne répond pas aux anesthésiques locaux ni à la capsaïcine.

- **la névralgie du trijumeau** : la carbamazépine reste le médicament de référence malgré un maniement et une tolérance aléatoire.

- **En rhumatologie/orthopédie**

La douleur neuropathique est **fréquemment observée** dans la pathologie locomotrice associée à des mécanismes nociceptifs. La douleur neuropathique résiste aux traitements anti-inflammatoires et souvent aux antalgiques.

La prise en charge par opioïdes est controversée. Elle semble en recul dans l'indication concernant la douleur rhumatologique (42).

Bien que la composante neuropathique soit reconnue, la prescription d'antiépileptiques est peu utilisée dans les indications rhumatologiques (48). L'analyse de l'effet des antiépileptiques semble pourtant conclure à l'intérêt de cette classe.

L'analyse des résultats par pathologie (48) permet de souligner les points suivants :

- **les lombalgies** (7, 36,41,9) : la douleur neuropathique est présente dans 39% des cas. La prévalence des signes neuropathiques est dépendante de l'âge et surtout de la durée d'évolution (35).

L'effet positif du topiramate s'exprime sur la qualité de vie et sur la douleur (NNT de 3,1 pour la douleur) (37).

L'administration préopératoire de gabapentine n'a pas permis le soulagement de la douleur observée après laminectomie.

- **la fibromyalgie** (38) : l'analyse des effets des antiépileptiques a permis de mettre en évidence :

- *l'effet de la prégabaline* (PGL) (17) sur l'intensité de la douleur, le sommeil, la fatigue, et la qualité de vie à une dose de 450 mg/j. Le taux de sorties d'essai traduit les risques d'intolérance (22,5%). Le NNT est de 6,3. L'efficacité ne concerne que le sommeil, la qualité de vie, et la fatigue, pour un groupe traité à plus faible dose (300mg/j).

- *l'effet de la gabapentine* (GBP) (2) (1200 à 2400mg/j) : 51% des patients sont répondeurs au traitement (défini par une réduction de 30% dans le score de douleur du BPI (« *Brief Pain Inventory* ») mais sans effet sur la dépression.

- **les cervicalgies** (45) : l'analyse de l'effet des antiépileptiques a mis en évidence un effet favorable sur la douleur et le sommeil de la TG à 15mg/j de moyenne et de la GBP à la dose moyenne de 915 mg/j.

- **le syndrome douloureux régional complexe (SDRC)** (1) : le contexte est post-traumatique le plus souvent. Dans le contexte post-chirurgical on retrouve comme interventions les plus souvent en cause : le traitement du canal carpien, la maladie de Dupuytren...

La douleur présentée a les caractéristiques de la douleur neuropathique (brûlure, douleurs pulsatiles, douleurs fulgurantes, hyperalgie, allodynie). La douleur comprend une douleur initiale (lieu du traumatisme dans les formes post-traumatiques) et une douleur extensive médiée par le système sympathique.

Le tableau clinique comprend par ailleurs une dysfonction sympathique (différence de température de 1° entre les deux côtés), des troubles neurologiques mineurs (perturbations motrices, réflexes tendineux exagérés du côté impliqué) provoqués par des mécanismes de facilitation de la douleur. Une allodynie sévère est présente chez un tiers des patients présentant un SDRC (sensibilisation nociceptive centrale).

Les antidépresseurs tricycliques sont les plus prescrits sans démonstration prouvée.

L'analyse des effets d'un antiépileptique (gabapentine) sur une seule étude a montré une amélioration discrète, voire douteuse, sur la douleur, sur le déficit sensitif et une absence d'effet sur l'allodynie, l'œdème ou encore la mobilité articulaire. Il n'y a pas de preuve satisfaisante de son utilité sauf si le traitement de première ligne est insuffisant. Aucune donnée convaincante n'a été retrouvée pour les autres antiépileptiques : prégabaline, phénytoïnes et carbamazépine.

La vitamine C a démontré un effet bénéfique ainsi que les corticoïdes (prednisolone). L'effet de la prednisolone a été démontré dans deux études intéressantes malgré l'absence de double aveugle (12,15). Le dosage typique est de 30mg/J pendant 3 semaines avec une diminution progressive pendant un mois.

L'utilisation locale de patch a montré son efficacité sur la douleur localisée initiale quand elle est retrouvée.

Malgré leur diffusion, surtout au stade aigu de la maladie, les techniques de blocage anesthésique et sympathique n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les études randomisées. Le blocage somatique sans blocage moteur est utilisé pour permettre un contrôle de la douleur pendant la rééducation.

- **les douleurs postopératoire** (26) : elles seraient d'incidence élevée (30% des malades entre 1 à 3 mois) et parmi elles, 50% ont des caractéristiques neuropathiques (entre 1 à 3 mois après la chirurgie) (19). La sous-estimation de ces phénomènes est possible du fait de la survenue à distance des douleurs par rapport à l'intervention.

L'existence de douleurs postopératoires de type neuropathique pose le problème de la prise en charge préventive péri-opératoire (30) afin d'éviter l'apparition de douleurs chroniques, y compris après des actes de chirurgie courante (hernie inguinale, saphénectomie, arthroscopie du genou). Plusieurs études ont pu démontrer l'effet bénéfique de la prise en charge péri-opératoire : kétamine en per-opératoire de la chirurgie colique, gabapentine dans la chirurgie du sein et les inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 (celecoxib) dans la prise de greffon iliaque.

En conclusion, globalement les nouveaux AE (GBP et PGL) sont sur la première ligne de traitement (devant les ADT) dans l'algorithme fondé sur le niveau de preuve dans la douleur de type rhumatologique après l'échec des antalgiques incluant le tramadol.

CONCLUSION

L'apport thérapeutique récent de la pharmacopée dans la lutte antidouleur des douleurs neuropathiques est plus une avancée conceptuelle que pharmacologique, permettant de mieux saisir les modes d'action et donc les indications thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Albazaz R. Le syndrome douloureux régional complexe. *Ann Chir Vasc.* 2008 ;22 :322-32.
- 2- Arnold L.M. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia. A randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Arthritis Rheum.*2007;56:1336-44.
- 3- Attal N. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.*2006;13:1153-69.
- 4- Attal N. Chronic neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2008 ;16 :S118-S131.
- 5- Attal N. Les douleurs neuropathiques : des avancées expérimentales aux applications cliniques. *Rev Neurol.* 2004 ;vol 160(2) :199-203.
- 6- Attal N. Douleurs et neuropathies périphériques in *Actualités en rééducation des maladies neuromusculaires de l'adulte.* Springer.2007.
- 7- Audette J.F. Neuropathic low back pain *Curr Pain Headache Rep.*2005 ; 9 :168-77.
- 8- Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanism to mechanism-based treatment.*Anesthesist.*2000;49: 373-86.
- 9- Blond S. Douleurs neuropathiques et contexte lombaire. *Douleurs ;*8: 43-4.
- 10- Bouhassira D. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* in press.
- 11- Bouhassira D. Comparison of pain syndrome associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire(DN4). *Pain.*2005;114:29-36.
- 12- Braus D.F. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial.*Ann Neurol.*1994; 36:728-33.

13- Chast F. 1998-2008: les “tops” et les “flops” de la lutte contre la douleur Douleurs.2009 ;10: 51-7.

14- Clère F. Place des topiques locaux dans la douleur neuropathique. Douleurs. 2008 ; 9 :153-54.

16- Christensen K. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. Acta Chir Can.1982;148:653-35.

17- Crofford L.J. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum.2005;52:1264-73.

15- Dworkin RH. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain; 132: 237-51.

18- Fields H.L. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiol Dis.1998;5:209-27.

19- Fletcher D. Douleurs neuropathiques postopératoires. Douleurs.2007;8:39-40.

20- Freeman R. The treatment of neuropathic pain. CNS Spectr.2005;10:698-706.

21- Galer B.S. Topical lidocaïne patch relieve postherpetic neuralgia more effective than a vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study. Pain.1999;80: 531-38.

22- George B. Les douleurs associées au zona craniofacial et cervical. Douleur.2009 ;10 :38-47.

23- Goldstein DJ. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy .Pain.2005;116:109-18.

24- Gilron I. Morphine, Gabapentine, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med.2005; 352:1324-34.

25- Jensen TS. Anticonvulsivants in neuropathic pain : rationale and clinical evidence. Eur J Pain.2002 ;6: 61-8.

26- Kalso E. Chronic post-sternotomy pain. Acta Anaesthesio Scand. 2001;45:935-39.

27- Kishore-Kulmar R. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. Clin Pharmacol Ther.1990 ;47:305-12.

28- Lanteri-Minet M. Duloxetine(Cymbalta) et son utilisation dans le traitement de la douleur diabétique douloureuse. Med Mal Metabol. 2009; 3(20):174-77.

- 29- Leheup B.F. Prégabaline et traitement des douleurs neuropathiques: revue de la littérature. *Douleurs*.2006.vol 5:38-48.
- 30- Libier M. Douleurs neuropathiques en chirurgie, prévention péri-opératoire? *Douleurs* 2007;8:34-5.
- 31- Markman J.D. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *J Pain*.2006; 7: S38-S47.
- 32- Martin F. Implication des COX-2 dans les processus nociceptifs centraux chez le volontaire sain. *Ann Fr Anesth Reanim*.2006; 25: S138.
- 33- Meir T. Efficacy of lidocaïne patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes : a randomized , double-blind, placebo-controlled study. *Pain*.2003;106:151-58.
- 34- Meyerson J. The incidence of chronic post-sternotomy pain after cardiac surgery-a prospective study. *Acta Anaesthesio Scand*.2001;45:940-44.
- 35- Mimassi N. Prévalence des douleurs neuropathiques dans les lombalgies chroniques. *Douleurs*. 2008;5:78-85.
- 36- Moskowitz M.H. Pharmacotherapy of neuropathic low back pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:178-87.
- 37- Muehlbacher M. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain*.2006;22:526-31.
- 38- Perrot S. Les douleurs neuropathiques en rhumatologie. *Rev Rhum*.2002 ;69(10):961-70.
- 39- Ranoux D. Toxine botulique : effets antalgiques à long terme sur la douleur neuropathique. *Rev Neurol*.2008;164:30.
- 40- Raskin J. A double-blind randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*.2005; 6:346-56.
- 41- Rives P.A. Evaluation and treatment of low back pain in family practice. *J. Am Board Fam Pract*.2004;17:S3-S31.
- 42- Rosenblum A. Opioids in the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*.2008;16:405-16.
- 43- Serpell M.G. Neuropathic Pain Study Group Gabapentin in neuropathic pain syndrome: a randomized , double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*.2002; 99:557-66.

44- Spina E. Anti-epileptic drugs : indication other than epilepsy. *Epileptic Disord.*2004;6:57-75.

45- Todorov A.A. Tiabagine and Gabapentine for the management of chronic pain. *Clin J Pain.*2005; 21:358-61.

46- Van Acker K. Prévalence et impact sur la qualité de vie de la neuropathie diabétique périphérique avec ou sans douleurs neuropathiques dans une population de patients diabétiques (type 1 et 2) suivis en consultation spécialisée. *Diab Metabol.*2009 ; sous presse.

47- Vannier JL. Prise en charge des douleurs neuropathiques des lésions traumatiques du plexus brachial chez l'adulte. A propos de 60 cas. *An Fr Anest Réanim.*2008;27:890-95.

48- Vergne-Salle P. Utilisation des antiépileptiques dans les douleurs rhumatologiques : les recommandations du cercle d'étude de la douleur en rhumatologie.2007;8:94.

49- Wernicke JF A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain.*Neurology.*2006;67:1411-20.

50- Woolf C. J. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation ; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain.*1991;44:293-99.

51- Woolf CJ. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Aesthesiology.*2001; 95:241-249.