

## Traitements des douleurs neuropathiques

**La douleur neuropathique c'est compliqué.** C'est compliqué parce que le terme est vague, c'est compliqué parce que la perception de la douleur est différente selon les individus, et pour un même individu selon son état cognitif et émotionnel, et c'est compliqué parce que ça ne se voit pas et se mesure au doigt mouillé. C'est si compliqué que, bien que ce soit une composante du système nerveux, **on confie ça aux algologues.**

Alors pour faire moins compliqué, disséquons-ça en petit morceaux facilement ingérables.

Je vous propose de faire un petit tour de : « Qu'est-ce qu'une douleur neuropathique quand on n'a pas quatre ans devant soi pour comprendre », puis de voir ce qui existe comme traitements, de discuter du niveau de preuve de chacun, et de terminer par une conduite à tenir thérapeutique rapide.

**On commence par : "qu'est-ce que la douleur neuropathique". Pour comprendre, il faut se souvenir de façon schématique comment fonctionne le système nerveux sensitif.**

En périphérie, vous avez deux grand types de fibres : celles avec de la myéline et celles sans myéline. Celles qui n'en ont pas sont dites "nues" (exemple exemplaire de l'imagination des anatomistes). Les nues sont des perverses pour deux raisons : d'une part elles ne servent à rien d'autre qu'à la transmission de l'information « ça fait mal » ou « ça brûle », sans préciser le lieu, et d'autre part, **quand elles sont elles-mêmes lésées, la partie résiduelle continue d'émettre des signaux douloureux.**

Celles qui ont de la myéline sont bien plus sympa, d'une part parce qu'elles ne véhiculent que des informations utiles (type exact, lieu précis), parce qu'elles inhibent le passage de l'information douloureuse véhiculée par les fibres nues vers la moelle (c'est le fameux "*gate control*"), et enfin parce que, lorsqu'elles sont lésées, elles n'augmentent pas l'intensité de leur message.

Avec ces deux notions simples, vous allez voir qu'il est possible de distinguer déjà pas mal de tableaux différents :

**Cas 1 :** une atteinte axonale des fibres nues (au hasard, le diabète au début) : les fibres nues lésées envoient un message de douleur non spécifique et les fibres myélinisées (qui à ce stade vont très bien), véhiculent le tact sans problème, tout en assurant un bon *gate control*. Cliniquement, les gens ont mal, sans pouvoir être très précis sur la localisation de la douleur (les jambes...). C'est une douleur pure qui peut être partiellement calmée par les massages, des chaussettes, des douches... Bref, n'importe quoi qui active les fibres myélinisées et qui renforce le *gate control*.

**Cas 2 :** une atteinte myélinique (au hasard, les neuropathies inflammatoires). Les fibres nues vont très bien, merci pour elles : en l'absence de myéline, elles ne se sentent pas concernées. Elles vont donc véhiculer normalement les messages douloureux (aucune compassion). Les fibres myélinisées vont se retrouver avec une myéline en loques. Elles ne vont plus pouvoir

transmettre un message de qualité et ne pourront plus assurer le *gate control*. Cliniquement, les gens vont avoir **des sensations bizarres non douloureuses** (paresthésies), très bien localisées, comme par exemple des fourmillements, la sensation de passer le membre à travers une toile d'araignée, la sensation d'eau qui coule etc... Et comme le *gate control* n'est pas assuré, les messages de douleur normalement inhibés ne le sont plus, et les gens ressentent également **une douleur pour des stimuli qui ne le sont normalement pas** (hyperpathie).

**Cas 3** : une atteinte axonale et myélinique (par exemple une carence en vitamines). Toutes les fibres sont atteintes. Cliniquement le tableau est proche de celui de l'atteinte précédente, à laquelle s'ajoutent aussi des douleurs erratiques non systématisées. A l'extrême, si la fibre myélinisée est totalement détruite, les gens se plaignent d'une anesthésie douloureuse : **ils ont mal et ne sentent pas les stimulations cutanées sur la région atteinte**.

Point important dans tout ça : le nombre de fibres myélinisées étant largement supérieur celui des fibres nues, et les pathologies qui donnent les cas 2 et 3, largement supérieures à celles responsables du cas 1, il en résulte que dans la très grande majorité des cas de douleurs neuropathiques, la composante « douleur » est toujours inférieure en intensité à la composante « paresthésie ou anesthésie ». Si l'importance de ce point vous échappe, ça va s'éclaircir avec les traitements.

*Le système nerveux sensitif fonctionnant à l'envers des autres, après le périphérique, voyons le central.*

La gestion de la douleur et des paresthésies au niveau central est si complexe, que je connais des PU voulant se spécialiser dans ce domaine qui ont fini en vendeurs de pralines sur les plages méditerranéennes, sous neuroleptiques, après avoir découvert les boucles de retro contrôle infinies du système nerveux central. C'est bêta, d'autant plus qu'il est relativement facile de comprendre les grands mécanismes cliniquement pertinents, si on accepte d'aborder la neurologie centrale comme une série de fonctions indépendantes et hiérarchisées coordonnées entre elles. En français ça veut dire que **rien, absolument rien, n'arrive jamais à votre conscience, sans que cette information n'ait été décortiquée, analysée, remise en forme**, et saupoudrée de sucre par tout un tas de centres intermédiaires, qui essaient chacun de présenter cette information à leur avantage.

Pour que ce soit encore plus clair, prenons l'exemple d'une piqûre d'abeille. La bestiole vous pique. Localement, le venin provoque une inflammation. Les fibres myélinisées vous informent immédiatement que vous avez été piqué. Les fibres nues, irritées par le venin et comprimées par l'inflammation, vous disent que vous avez mal, mais comme elles sont sans myéline, cette info vous parvient avec un léger décalage (vous savez que vous avez été piqué avant d'avoir mal). Puis vous vous massez, ce qui diminue un peu la douleur, mais accentue une impression très pénible, liée à l'inflammation. Cette version de l'histoire peut varier sensiblement selon les individus, en fonction de l'activité des centres intermédiaires.

**Cas 1** : vous adorez les abeilles, collectionnez les masques de Maïa, et considérez que « dans un pays de tous les temps, vit la plus belle des abeilles que l'on ait vu depuis longtemps ». Dans ce cas, votre centre de l'apiphilie ne souhaite pas que cette piqûre modifie votre amour. Il va donc exercer un discret contrôle inhibiteur sur votre lobe

frontal interne (celui qui est en charge des comportements orientés vers le maintien de votre intégrité physique), et exercer un léger contrôle stimulateur sur votre lobe frontal externe (celui qui est en charge des comportements d'interaction avec l'environnement). Il va en résulter une diminution sensible de l'intensité de la douleur perçue, et une agnosie partielle de l'évènement.

**Cas 2 :** vous avez dans votre enfance lointaine été hospitalisé et traité par des injections d'antibiotiques sur de longues semaines. Vous avez développé une phobie des injections et des piqûres... je ne vais pas plus loin mais vous l'avez compris, le mécanisme inverse du précédent se met en place et la piqûre d'abeille vous semblera insupportable.

**Cas 3 :** vous avez une cognition, une mémoire, un état émotionnel neutre, mais, pas de bol, **un de vos centres archaïques est anormalement actif**. Vous n'y pouvez rien, vous êtes né comme ça. Comme il est archaïque, sa fonction est de vous protéger. Et la meilleure façon de vous protéger, c'est de vous faire croire que vous êtes en danger, pour induire chez vous un comportement d'évitement et de fuite. Il va moduler le *gate control* pour qu'il soit moins efficace. C'est dommage car vous êtes du coup beaucoup plus sensible à la douleur, et tout le monde se moque de vous en vous traitant de petite nature fragile.

**Cas 4 :** vous en avez ras-le-bol de vous faire traiter comme une pauvre petite créature hystérisante et vous décidez de prendre les choses en main. Comme vous avez lu que l'hypnose est à la mode, vous consultez un médecin anti-douleur qui pratique cette technique, et ô joie, ça marche très bien. Pourquoi ? Parce que votre centre archaïque qui veut vous faire peur est archaïque, donc soumis au contrôle des centres supérieurs. **L'hypnose, en majorant le contrôle des centres supérieurs sur l'archaïque, l'inhibe** et vous permet de renforcer votre *gate control* (NB, l'anesthésie sous hypnose suit des voies différentes).

Dernier cas, qui n'en est pas un : le mythe du patient du sud hyperalgique par rapport au patient du nord qui rigole quand on lui arrache le bras en disant « knut ». Je ne vais pas passer trop de temps là-dessus, car il faudrait plusieurs pages, mais retenez que deux jumeaux, l'un élevé à Marseille et l'autre à Lille, ont, dans le même état émotionnel, la même perception de la douleur. Ce qui peut les différencier c'est la manifestation comportementale, parfois plus exubérante dans le sud, de la douleur. Mais pas plus. Alors inutile de sous-traiter ces pauvres gens du sud déjà injustement exposés à un ensoleillement important, donnez-leur des antalgiques comme à tout le monde.

**Si vous avez survécu à cette physiologie de la douleur pour les gens pressés, passons aux traitements possibles.**

Commençons par une liste (ça rassure toujours, les listes).

- Dans la famille des antalgiques, nous avons le TRAMADOL, et les MORPHINIQUES
- Dans la famille des anti-épileptiques nous avons la GABAPENTINE, la PREGABALINE, la CARBAMAZEPINE, la LAMOTRIGINE, le LACOSAMIDE, l'OXCARABAZEPINE, le TOPIRAMATE, le ZONIZAMIDE, le VALPROATE et le LEVETIRACETAM
- Dans la famille des anti-dépresseurs, nous avons les IRS (tous), les IRSNA (DULOXETINE et VENLAFAXINE), et les TRICYCLIQUES (AMITRIPTYLINE, NORTRIPTYLINE, DESIPRAMINE, MAPROTILINE)
- Et dans la famille Rémi (sans famille) nous avons : la CAPSAICINE, la toxine botulinique, les antagonistes NMDA, le CLONIDINE, et les CANNABINOIDES

Cette liste contient pas mal de noms mais rassurez-vous, à la fin il n'en restera que huit, dont six que vous pourrez presque oublier.

Mais pour bien éliminer, il faut déjà essayer de comprendre la logique qui existe derrière ces quatre familles.

**Les antalgiques** diminuent la **perception** de la douleur. Ils n'agissent que sur la douleur, c'est-à-dire sur le message véhiculé par les fibres nues. Ils agissent quelque part dans la moelle et dans les parties les plus archaïques du cerveau.

**Les anti-épileptiques** n'agissent que sur l'**interprétation** de la douleur. En jouant sur le niveau d'excitabilité des neurones (généralement en diminuant cette excitabilité), ils empêchent les sensations à type de paresthésies d'être consciemment perçues comme désagréables.

**Les anti-dépresseurs** ont des mécanismes d'actions encore plus complexes mais de façon grossière, ils jouent également sur le **niveau d'excitabilité des neurones** (cette fois-ci en le renforçant). Ce mécanisme, en stimulant les centres supérieurs, renforcerait leurs effets inhibiteurs sur les centres archaïques. Le résultat reste cependant le même, ils empêchent les sensations à type de paresthésies d'être consciemment perçues comme désagréables.

**Les sans famille**... ont des mécanismes totalement différents : les antagonistes NMDA agissent presque comme les antidépresseurs, la CLONIDINE plutôt comme les anti-épileptiques (sur la douleur uniquement, ne me faites pas dire ce que je n'ai pas dit), et les CANNABINOIDES... personne n'en sait rien.

**Maintenant qu'on a vu les acteurs, voyons leur efficacité. C'est là que les choses se corsent et c'est là qu'il faut être un peu attentif. Pour évaluer ces molécules, il faut pouvoir :**

- Identifier le type de douleurs
- Mesurer l'intensité de cette douleur

- Mesurer la variation de cette intensité selon le traitement
- Mesurer les effets secondaires du traitement
- Evaluer le rapport bénéfice/ risque
- Evaluer (et c'est le plus important) la pertinence clinique de l'éventuelle efficacité.

Et évidemment tout ça doit être fait dans des études dignes de ce nom.

Ce que je vais vous raconter dans ce paragraphe est très largement adapté d'un excellent article du *Lancet neurology*, volume 14 de février 2015 : « *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : a systematic review and meta analysis* ». Il est payant.

Les auteurs ont essayé de trouver des études qui répondent aux critères ci-dessus et, pour vous donner une idée de leur travail, après avoir lu 1634 documents, examiné en détail 237 études, récupéré les résultats de 21 essais non publiés (c'est fou ces oublis bêtas de certaines équipes ou certains labos qui oublient de publier les études qui leur sont défavorables), ont réussi à identifier 229 articles ou études exploitables. Quand on dit exploitable, ça ne veut pas dire bien faits, ça veut juste dire qu'il est possible d'en faire quelque chose.

S'il a été si difficile de trouver du matériel exploitable, c'est parce qu'il est incroyablement difficile de trouver des études qui ont une méthodologie qui réponde aux critères du début.

Identifier le type de douleur implique de donner un cadre sémantique à des termes comme « mal », « pique », « brûlure », « désagréable », « petites fourmis rouges qui vous caressent avec leur antennes », « douleur identique à celle provoquée par une knacki froide qui vous tombe dessus ». Si vous croyez que les deux derniers exemples sont de l'humour, détrompez-vous, ce sont les termes réellement employés par des patients en consultation.

Mesurer l'intensité de la douleur implique de trouver un équivalent de l'EVA (qui ne marche que sur la douleur des fibres... de la douleur, pas sur les paresthésies), pour les autres modalités. En gros il faut trouver un équivalent de : « Sur une échelle de 1 à 10, 1 représentant une saucisse crue et 10 une saucisse cuite, à combien évaluez-vous la rigidité de la knacki froide qui vous tombe dessus ? »

Mesurer la variation... c'est encore pire. Par défaut, on considère que si un traitement est efficace, il diminue la sensation douloureuse de 50%. « Attention Simone, concentrez-vous : pourriez-vous me dire si l'intensité de la sensation de chute de knacki (froide) sur votre peau a diminué de 49, 50 ou 51 pour cent ? »

Mesurer les effets secondaires du traitement. Ça c'est vaste. Quand les études sont menées par les labos, un effet secondaire n'est réellement grave que s'il entraîne le décès de l'individu par chute d'astéroïde habité par des aliens dévoreurs de cerveau. A l'inverse, quand les études sont menées par gens proches de certaines revues anti-tout, tout est effet indésirable, y compris la difficulté à ouvrir le blister. Entre ces deux extrêmes, le critère retenu ici est : **un effet indésirable est tout effet qui nécessite l'arrêt du traitement.**

Evaluer le rapport bénéfice/ risque, ça c'est facile si vous avez répondu aux deux critères précédents.

Evaluer la pertinence clinique, c'est quelque chose de totalement arbitraire. Le choix fait ici est de considérer qu'un traitement a un effet pertinent si son NNT ne dépasse pas 11. [NNT : nombre nécessaire pour traiter, c'est à dire le nombre de personnes à qui il faut donner le traitement pour qu'une seule en tire un bénéfice ; NNH, nombre nécessaire pour blesser (to harm en anglais)].

Avec tout ça en tête, voyons les résultats (de façon simplifiée – pour les allergiques aux chiffres, passez directement à la suite).

### **Dans la famille des antalgiques :**

- pour le TRAMADOL, le NNT sur la douleur pure est de 4,7. Le NNH non évaluable. **Pas d'effet sur les paresthésies.**
- pour les MORPHINIQUES, le NNT est de 4,3. Le NNH non évaluable. **Pas d'effets sur les paresthésies.**

### **Dans la famille des antiépileptiques :**

- pour la GABAPENTINE le NNT est de 7,2. NNH variable mais pouvant aller jusqu'à 3 dans les lésions médullaires. Ces résultats masquant une grande hétérogénéité avec des NNT allant de 5 à 12 dans les douleurs post zostériennes et les neuropathies douloureuses, de 14 à 24 pour les douleurs sur lésions structurelles des nerfs (par exemple une sciatique) et un NNT non significatif sur les douleurs spinales. **La GABAPENTINE n'a donc une efficacité que sur les neuropathies douloureuses et les zonas.** Point important, cette efficacité ne s'observe que pour des doses supérieures à 1800 mg par jour.
- pour la PREGABALINE, **les résultats sont quasi identiques** (ce qui est normal dans la mesure où c'est la prodrogue de la précédente), avec la nécessité d'utiliser 600 mg/jour.
- pour tous les autres antiépileptiques, en dehors du VALPROATE et du LEVETIRACTEM, les études ne permettent pas de conclure.
- pour le VALPROATE, le NNH semble supérieur au NNT.
- pour le LEVETIRACETAM, le NNH est clairement supérieur au NNT.

### **Dans la famille des antidépresseurs :**

- pour les tricycliques, le NNT global sur toutes les composantes de la douleur neuropathique est de 3,6. Là encore il y a des disparités, mais **l'effet le plus robuste est celui de l'AMITRIPTYLINE** au-delà de 75mg. C'est d'ailleurs la dose maximum conseillée chez l'adulte de plus de 65 ans, à cause du risque de somnolence et de chutes. Rappelons également qu'au-delà de 100 mg/jour il existe une majoration du risque cardiaque.

- pour les IRSNA, le NNT est de 6,4, la VENLAFAXINE (à 225mg/jour) s'en sortant un peu mieux (NNT de 4,5 à 5,1) que la DULOXÉTINE (à 60mg/jour) (NNT de 4,8 à 15).
- pour les autres IRS, les études ne permettent pas de conclure.

### Dans la famille Rémi :

- pour la CAPSAICINE le NNT est de 10,6, avec un risque non négligeable d'aggraver la neuropathie sous-jacente.
- pour la CLONIDINE, les études ne permettent pas de conclure.
- pour les CANNABINOÏDES, le NNH semble supérieur au NNT.

### Que retenir de tout ça et quelle conduite à tenir en pratique ?

1- essayer de faire préciser au patient quelle sensation le dérange le plus, entre la douleur « comme quand on se cogne », les sensations désagréables qui ne sont pas de la douleur et la sensation d'anesthésie « comme la joue chez le dentiste ». Si le contexte s'y prête, essayez de lui faire apprendre à utiliser les mots douleur, paresthésie et anesthésie (c'est souvent impossible mais qui ne tente rien...). Ne vous embêtez pas avec le DN4 ou autre score qualitatif, ça ne fait aucune différence sur la prise en charge.

2- **Si les paresthésies sont au premier plan** (avec ou sans douleur, avec ou sans anesthésie), choisissez un des traitements de première ligne parmi les tricycliques, le couple GABAPENTINE/PREGABALINE ou les IRSNA. Personnellement je vous conseille de toujours commencer par l'AMITRIPTYLINE puis la PREGABALINE et d'éviter les IRSNA (voir le bonus pour les posologies et le rationnel de ce choix qui n'est que le mien).

3- Si les douleurs sont au premier plan, préférez le TRAMADOL.

4- Dans les deux cas, en cas d'échec malgré les ajustements posologiques ou en cas d'intolérance, ça commence à devenir difficile car en France l'usage de la CAPSAICINE et des patchs de LIDOCAÏNE est très encadré (ça va être comme la MORPHINE, au début personne n'avait le droit de l'utiliser et maintenant on se fait allumer si on n'en met pas pour un ongle incarné). Je vous conseille donc de passer la main.

5- Dans tous les cas, évitez les autres associations, ou l'usage des MORPHINIQUES seuls.

6- Et c'est essentiel, du fait de l'importance de la modulation corticale, il ne faut pas hésiter à avoir recours à toutes les techniques qui peuvent favoriser cet effet, que ce soit l'hypnose, la sophrologie, le yoga, le sport ou l'ascension de l'Everest déguisé en kangourou... Là encore ce n'est pas de l'humour, si le patient est dans une situation de bien-être, l'intensité de la douleur perçue peut s'effondrer.

## BONUS

Comment manier les traitements :

### 1- l'AMITRIPTYLINE (LAROXYL).

Existe en comprimé de 25 – 50 mg, en solution buvable de 40mg/ml et en solution injectable à 50mg/2ml. La forme la plus maniable, et de très loin, dans les douleurs neuropathique est la forme buvable.

Son utilisation dans cette indication est conforme à son AMM : « Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte ». Son SMR (service médical rendu) est important, du fait de son ancienneté, cette molécule n'a pas d'ASMR (amélioration du service médical rendu) (HAS).

L'efficacité est variable selon les individus mais un effet peut se voir dès 15 gouttes par jour (soit environ 15 milligrammes). La posologie maximum est de 150 mg dans cette indication mais dès 75 milligrammes il faut se méfier chez le sujet de plus de 65 ans). Dans tous les cas il est important de bien respecter des paliers de 25 mg par semaine (en milieu hospitalier, on va beaucoup plus vite sous surveillance de la tolérance). Les effets secondaires sont anticholinergiques.

Si aucun effet n'est visible à 75 milligrammes, il est peu probable qu'il apparaisse à des doses supérieures et il faut se poser la question de la poursuite du traitement en fonction de la tolérance.

### 2-la PREGABALINE (LYRICA).

C'est un sujet très délicat car il y a pas mal de facteurs non médicaux concernant ce médicament. Tout d'abord ce n'est guère plus qu'un prodrogue de la GABAPENTINE. Il a longtemps été présenté comme un antiépileptique pur (pas terrible par ailleurs). Et surtout, en neurologie, il est associé au fabricant de la molécule *principes*, PFIZER qui a eu de gros, mais alors de très très gros démêlés avec la justice, concernant ses pratiques pour favoriser l'usage de la GABAPENTINE (le labo s'est fait condamner très lourdement et a « bénéficié » d'un éditorial à charge sanglant dans le New England Journal of Medecine). Sauf que tout ça ce n'est pas de la médecine et vos patients eux, ils ont mal.

Dans mon expérience la PREGABALINE n'est pas plus efficace que la GABAPENTINE, mais sa tolérance est bien meilleure. Existe en gélule de 25 – 50 – 75 – 100 – 150 – 200 et 300 mg.

Son utilisation dans cette indication est conforme à son AMM. Son SMR est important, son ASMR est de V (le plus bas, ce qui est logique car son efficacité n'est pas supérieure aux tricycliques).

Le plus gros problème dans son utilisation est le risque de somnolence. Il faut l'utiliser par paliers de 25 milligrammes en deux prises par jour, jusqu'à un maximum de 600 mg par jour. Cependant là encore, si rien ne se produit à 300 mg, il faut reconsidérer la prescription.

<http://etunpeudeneurologie.blogspot.fr/2015/02/traitements-des-douleurs-neuropathiques.html?m=1>