



Douleurs neuropathiques chroniques

Ulrich W. Buettner

Les douleurs neuropathiques ont à plusieurs reprises fait l'objet d'une importante rubrique dans *dolor* [1-7]. Les idées qui ont été avancées sur la façon dont se constituaient les douleurs neuropathiques, leur chronicisation – et tout particulièrement les interrelations entre les douleurs neuropathiques dites périphériques et les douleurs neuropathiques dites centrales – continuent d'être au centre de discussions et de controverses.

La présente actualisation permet d'obtenir un instantané de la situation, chacun des thèmes suivants étant traité avec la plus grande concision possible :

- Définition des douleurs neuropathiques périphériques et des douleurs neuropathiques centrales
- Qu'est-ce qui distingue les douleurs neuropathiques des autres types de douleurs ?
- Principaux tableaux cliniques qui s'accompagnent de douleurs neuropathiques périphériques et centrales
- Approches thérapeutiques actuelles

Douleurs neuropathiques périphériques et centrales

La définition de la douleur neuropathique considérée comme le résultat d'une atteinte ou

d'un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central est restée la même. Les différences entre divers syndromes douloureux neuropathiques s'expliquent par la variété des mécanismes à l'œuvre dans la genèse de la douleur (Tableau 1). Des lésions du système nerveux périphérique et du système nerveux central dans le sens le plus large du terme entraînent en général des modifications des processus au niveau des récepteurs des membranes cellulaires, des médiateurs et des réactions de décharge génétiquement déterminées des neurones.

Analyse de la douleur

Une douleur neuropathique peut avoir pour origine des mécanismes totalement différents. Les causes peuvent être des lésions mécaniques, thermiques, inflammatoires et actiniques du

Editorial

Les douleurs neuropathiques ont pour origine une atteinte ou un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central. Etant donné les causes et les caractéristiques tout à fait spécifiques, les mécanismes impliqués sont multiples et entraînent les syndromes douloureux les plus divers. Les douleurs peuvent même persister alors que la cause qui en est à l'origine a disparu. Si la lésion déclenchante subsiste pendant un certain temps ou s'il n'est plus possible de parvenir à une guérison complète, il arrive souvent que les douleurs neuropathiques deviennent chroniques. Dans le présent numéro, *dolor* se propose de faire le point sur l'état actuel des connaissances dans ce domaine.

Nadine Leyser
Rédactrice en chef

neurone périphérique. Les lésions peuvent être partielles ou complètes, impliquer le système neurovégétatif et toucher l'ensemble des segments du système nerveux central, tels que la zone d'entrée des racines nerveuses, la moelle épinière, le cervelet, le thalamus et différentes zones du cerveau.

En principe, il faut distinguer les douleurs neuropathiques des douleurs nociceptives, d'une part, et des douleurs ayant primairement une origine psychique, d'autre part. Les caractéristiques essentielles qui permettent de faire la différence sont indiquées dans le Tableau 2. Il faut ici parler du concept de « mixed pain » (douleur mixte) dans lequel entrent en jeu des composantes nociceptives, neuropathiques et également psychiques. Il peut aussi arriver qu'un syndrome douloureux présente des ca-

Sommaire

Douleurs neuropathiques chroniques :	
Douleurs neuropathiques périphériques et centrales	1
Analyse de la douleur	1
Tableaux cliniques s'accompagnant de douleurs neuropathiques	2
Approches thérapeutiques actuelles	3
Impressum	4

ractéristiques neuropathiques plus ou moins marquées [8]. Il existe de nombreux cas où les différents types de douleurs se recoupent.

L'analyse de la douleur sert, d'une part, à instaurer un « meilleur » traitement, étant donné que l'on essaie de comprendre les douleurs sur un plan physiopathologique et de les traiter en fonction du mécanisme qui en est à l'origine. L'analyse de la douleur sert, d'autre part, à estimer le risque de chronicisation des douleurs. Diverses analyses cherchent à établir une classification sur la base des caractéristiques concernant la durée et la localisation des douleurs, des descriptions qui en sont faites et de leur intensité. Cela marche très bien au niveau statistique, mais risque d'induire en erreur dans la réalité de chaque cas. Une analyse de la douleur doit toujours prendre en considération l'éventualité de facteurs de chronicisation, lesquels peuvent modifier le tableau typique d'une douleur neuropathique. Ainsi les douleurs herpétiques sont-elles dans un premier temps provoquées par la réaction inflammatoire du ganglion du nerf périphérique et du dermatome correspondant. Parallèlement, des segments avoisinants sont impliqués dans le processus de chronicisation par l'intermédiaire d'une sensibilisation centrale résultant de processus au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. C'est ainsi que

Tableau 1

Mécanismes neurophysiologiques d'une activité anormale et facteurs de chronicisation de la douleur au niveau du système nerveux central

- Désinhibition
 - Dégénérescence ou désactivation des interneurons inhibiteurs
 - Lésion ou désactivation de l'inhibition descendante
- Modulation de l'inhibition descendante
- Sensibilisation (« sensitization ») périphérique et centrale
 - Régulation positive de la dynorphine (neuromodulateur)
 - Réaction inflammatoire des cellules gliales de la névroglie
- Activité ectopique
- Activité éphaptique
- Désafférentation (membre fantôme et douleur du membre fantôme)
- Plasticité
 - Repousse anarchique (« sprouting »)
 - Réaffectation fonctionnelle des neurones après désafférentation
- Modifications génétiques (expression de gènes précoces ou « immediate early genes »)

se forme l'allodynie aussi bien mécanique que thermique dans les segments contigus au dermatome primairement concerné par les efflorescences. A la douleur post-zostérienne typique fait suite une pathologie douloureuse dans laquelle l'ensemble des processus vitaux sont centrés sur la douleur. Le patient développe des modes individuels de maîtrise de la douleur qui peuvent se révéler très différents et aboutissent

la plupart du temps à une capitulation de la personne, allant de pair avec un retrait social et une dépression.

Tableaux cliniques s'accompagnant de douleurs neuropathiques

Comme il ressort clairement du Tableau 4, les douleurs de type neuropathique constituent

Tableau 2

Caractéristiques des divers types de douleur

Caractéristique	Neuropathique	Nociceptive	Primairement psychogène
Nature de la douleur	comme une brûlure, térébrante, comme une décharge électrique	oppressante, térébrante, comme un déchirement	variable
Trouble de la motricité	selon les nerfs ou les connexions moteurs qui sont impliqués	éviter de la douleur, pas de parésies	non concluant
Trouble de la sensibilité	selon les nerfs ou les connexions sensitifs qui sont impliqués	local, mais n'appartenant pas topographiquement au système somato-sensoriel	non somatotopique
Signes autonomes	souvent en cas de lésions périphériques ou spinales	signes locaux seulement	absence de signes
Divers	allodynie, hyperalgésie, névralgie	pas de somatotopie (périphérique, radiculaire, centrale), que ce soit dermatomale, myotomale ou sclérotomale	données fluctuantes, nécessité d'autres signes indiquant une origine primairement psychique

Tableau 3

Traitement médicamenteux de la douleur neuropathique dans les neuropathies périphériques

Substance	Dose initiale	Dose d'entretien	Particularités
En première intention			
Antidépresseurs tricycliques	10-25 mg pour la nuit ECG avant traitement	100-150 mg/jour en 2-3 doses	augmenter progressivement au fil des semaines
Tramadol	50 mg, 1-2 × par jour	max. 400 mg/jour, par exemple 2 × 200 mg	effet de plafonnement
Gabapentine	100-300 mg, 3 × par jour	maximum 3600 mg/jour	augmenter de 300 mg/semaine
Prégabaline	75 mg, 2 × par jour	300-600 mg, 100-200 mg 3 × par jour	augmenter en l'espace de 2 semaines
Carbamazépine/ (Oxcarbazépine)	100 mg (200 mg)/jour	600 mg (900 mg)/jour	attention à l'hyponatrémie
En seconde intention			
Lamotrigine	25 mg, 2 × par jour	2 × 200 mg/jour	augmenter progressivement (25 mg/semaine)
Venlafaxine	37,5 mg, 2 × par jour	150-225 mg/jour	
Duloxétine	30-60 mg/jour	maximum 120 mg/jour	
Opiacés	substances à brève durée d'action	après 2 semaines remplacer par une forme retard	ajustement individuel de la dose selon des règles spécifiques
Application locale			
Capsaïcine (0,075%)	3-4 × par jour	continuer à la dose initiale	

un large éventail. Cette liste est certainement incomplète, mais elle a le mérite de montrer que des troubles fonctionnels et des lésions du système nerveux périphérique ou central peuvent manifester une douleur chronique par suite de mécanismes très différents. Le réseau « douleur » de notre cerveau semble traiter des aspects très différents. Cela concerne non seulement les aspects purement affectifs de la douleur, qui se situent au niveau de la circonvolution du corps calleux (anxiété), mais aussi les aspects concernant la sensibilité, la couche V de la moelle épinière se projetant dans l'aire S1 ou le cortex pariétal par le biais du faisceau spino-thalamique (STT) et du VPL

(noyau ventro-postéro-latéral) du thalamus, alors qu'une seconde projection de la couche I de la moelle épinière a lieu dans le cortex operculo-insulaire par le biais du STT et du VMpo (partie postérieure du noyau ventral médian) du thalamus. On suppose que cette projection en particulier sert à l'homéostasie température/douleur en raison de la propriété des neurones de la couche I à réagir aux stimuli nociceptifs ainsi qu'au froid [9, 10].

Approches thérapeutiques actuelles

Dans le présent numéro, nous nous limiterons exclusivement au traitement médicamenteux

des douleurs neuropathiques chroniques. Ni une démarche thérapeutique axée sur le diagnostic ni une approche thérapeutique basée sur le mécanisme à l'origine des douleurs ne s'appuient sur des études qui correspondent aux critères modernes des études médicamenteuses. Aussi est-il impossible de donner des recommandations générales basées sur des études. L'examen des compendiums des médicaments montre que, pour les rares substances qui ne sont pas des analgésiques purs, il existe des indications autorisées dont on fait couramment usage dans le traitement de la douleur. Quelques groupes de travail, peu nombreux, (par exemple [11]) se sont particulièrement distingués dans la mise

au point d'un concept d'évaluation. Cela permet d'inclure également dans l'évaluation des études anciennes lorsque celles-ci comportaient un groupe témoin sous placebo. Le « NNT » (nombre de sujets à traiter) ainsi que le « NNH » (nombre de sujets à traiter pour observer un critère négatif) permettent du moins de faire une première comparaison entre différentes substances au sujet d'un paramètre déterminé (par exemple amélioration de 50% concernant le résultat d'un item). On utilise à cet effet la formule suivante :

$$NNT = 1 / [Succès_{\text{sous principe actif}} / \text{nombre total}_{\text{sous principe actif}}] - [Succès_{\text{sous placebo}} / \text{nombre total}_{\text{sous placebo}}]$$

La totalité des résultats obtenus pour le NNT permet de conclure qu'il est illusoire d'attendre un soulagement complet des douleurs neuropathiques par quelque traitement médicamenteux que ce soit. Les meilleures évaluations ont été obtenues soit dans le cadre d'études isolées effectuées sur un petit collectif et nécessitant absolument confirmation avant que l'on puisse en tirer des recommandations thérapeutiques, soit avec des substances classiques empiriquement bien documentées, comme les antidépresseurs tricycliques. Des substances modernes ont néanmoins – et à juste titre – fait également leur entrée dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Le choix des substances mentionnées dans le Tableau 3 est teinté de subjectivité. Il s'appuie sur les résultats d'études randomisées et con-

Tableau 4

Apparition de douleurs neuropathiques

- **Neuropathies** (mononeuropathie, polyneuropathie) d'étiologie très diverse
- **Maladie de Sudeck** et syndromes autonomes apparentés (CRPS I,II, etc.)
- **Radiculopathies et plexopathies**
- **Néuralgies** (en cas de compression, après lésion nerveuse ou au niveau de la sphère des nerfs crâniens)
- **Lésions de la moelle épinière** (d'origine inflammatoire, ischémique, hémorragique ; syringomyélie, claudication spinale et radiculaire)
- **Douleurs post-AVC** (par exemple au niveau thalamique, insulaire ou du faisceau spino-thalamique)

trôlées, tient compte des effets indésirables et des risques ainsi que des interactions possibles, du coût et de la pathologie à l'origine des douleurs [12, 13]. Les associations thérapeutiques ayant fait l'objet d'études systématiques sont en très petit nombre. L'application des recommandations présentées ici nécessite au cas par cas une étude plus approfondie, par exemple de s'assurer qu'il s'agit bien du diagnostic de douleurs neuropathiques et d'apprendre comment procéder avec des associations médicamenteuses, en particulier lorsqu'il s'agit d'opioïdes.

Bibliographie :

1. Buettner UW: *Neuropathische Schmerzen. Postherpetische Neuralgie. dolor* 98.1: 1-4, 1998
2. Tölle TR et coll.: *Somatische Chronifizierungsfaktoren des Schmerzes. dolor*; 99.1: 1-2, 1999
3. Baron R: *Therapeutische Konsequenzen angesichts der somatischen Chronifizierungsfaktoren des Schmerzes. dolor*; 99.1: 3-4, 1999
4. Felleiter P, Lierz P: *Medikamentöse Schmerztherapie nach Schmerzmechanismus. dolor*; 05.2: 1-4, 2005
5. Lindemann G, Schurz B: *Schmerzbehandlung bei Rückenmarksläsionen. dolor*; 05.1: 1-4, 2005
6. Borgeat A, Buettner UW: *Entrapmentsyndrome. dolor*; 02.4: 1-4, 2002

7. Blumenthal S: *Phantomschmerzen. dolor*; 03.3: 1-4, 2003

8. Bennett MI et coll.: *Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. Pain*; 122: 289-294, 2006

9. Craig AD: *Insights from the thermal grill on the nature of pain and hyperalgesia in humans. Dans: Hyperalgesia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications, Progress in Pain Research and Management. Vol. 30 (Brune K, Handwerker HO) IASP Press, Seattle, 311-327, 2004*

10. Treede R-D, Lenz FA: *Passing lanes and slow lanes into the nociceptive network of the human brain (editorial). Pain*; 123: 223-225, 2006

11. Finnerup NB et coll.: *Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain*; 118: 289-305, 2005

12. Wolfe GI: *Medical management of painful peripheral neuropathies. Paper presented at the Annual meeting of the AAN; 1-20, avril 2006*

13. Maier C et coll.: *Langfristige Effekte von Opioiden bei Patienten mit chronischen nicht-tumor-bedingten Schmerzen. Der Schmerz*; 5: 410-417, 2005

Impressum

Comité de rédaction : Pr A. Borgeat, Zurich ; Pr U.W. Buettner, Aarau ; Dr M. Felder, PD, Zurich ; Pr P. Keel, Bâle ; Pr S. Palla, médecine dentaire, Zurich ; rédactrice responsable : Dr N. Leyser, IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Bâle

Les noms de marque peuvent être protégés par le droit des marques, même si l'indication correspondante devait faire défaut. Aucune garantie n'est donnée en ce qui concerne les indications relatives à la posologie et à l'administration de médicaments.

Publication en collaboration avec la Société suisse pour l'étude de la douleur. Editeur : Dr Christian Jäggi, IMK, Bâle ; Edition : IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle ; tél. : 061/271 35 51 ; fax : 061/271 33 38 ; e-mail : dolor@imk.ch ; www.dolor.ch

Parution trimestrielle
ISSN 1583-0819 © IMK

Avec l'aimable soutien de



Le sponsor n'exerce aucune influence sur le contenu de la publication. Il peut faire paraître de brefs communiqués sous la rubrique *Pharmanews*.

Pharmanews

Pfizer Schweiz SA

Du nouveau à propos des dorsalgies chroniques ; Il n'est pas rare que les néuralgies entrent en ligne de compte

Selon une publication de R. Baron et A. Binder [1], les dorsalgies chroniques ne doivent pas toujours être classées dans une seule et même catégorie de douleur. Par exemple, chez les patients souffrant d'une lombosciatalgie, il est fréquent que la douleur ressentie possède des composantes à la fois nociceptives, inflammatoires et neuropathiques ; on parle alors de douleur mixte (« mixed pain syndrom »). Pour assurer le succès du traitement des dorsalgies chroniques, il est capital d'identifier les différentes composantes de la douleur et de les distinguer les unes des autres. Si les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont généralement en mesure de maîtriser une douleur nociceptive, une douleur neuropathique, quant à elle, nécessite un traitement particulier. Lyrica® (prégabaline) est officiellement indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et constitue donc une option thérapeutique.

[1] Baron R, Binder A: *Wie neuropathisch ist die Lumboischialgie? Das Mixed-pain-Konzept. Der Orthopaede*. 2004, 33: 568-575

Tous les textes publiés sous la rubrique *Pharmanews* sont des affirmations émanant de l'industrie