



Traitement médicamenteux de la douleur en fonction du mécanisme

Peter Felleiter et Peter Lierz

C'est une idée prometteuse que de vouloir traiter les douleurs en fonction du mécanisme qui se trouve à l'origine de celles-ci. Malheureusement, les connaissances dont nous disposons à l'heure actuelle semblent insuffisantes, notamment dans le domaine des douleurs chroniques, pour que nous puissions mettre cette idée en pratique – et ce bien qu'il existe toute une gamme de médicaments dont l'efficacité est bien démontrée dans certains tableaux cliniques.

La distinction fondamentale des différents mécanismes de la douleur, établie sur la base des définitions de l'IASP (International Association for the Study of Pain), se fait entre douleurs nociceptives et douleurs neuropathiques.

Douleurs nociceptives

Les douleurs nociceptives sont engendrées par l'action de stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques sur les nocicepteurs appropriés et sont transmises au cerveau par un système afférent intact. Pour adopter une approche thérapeutique qui soit fonction du mécanisme de la douleur, on fera surtout attention, dans la catégorie des douleurs aiguës, à la douleur inflammatoire.

Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont définies comme une lésion primaire ou encore un dysfonctionnement de certaines composantes périphériques ou centrales du système nerveux [1]. Elles peuvent être dues à un traumatisme aussi bien qu'à une maladie. Toute une série de modifications du système nerveux périphérique sont bien connues. Parmi les mieux étudiées figurent l'hyperactivité neuronale spontanée, l'excitation éphaptique (c'est-à-dire transmise d'un neurone à un autre sans qu'il y ait de «gap junctions»), la repousse collatérale de neurones afférents, la repousse de cellules nerveuses sympathiques dans le ganglion situé au niveau de la corne postérieure ainsi

Editorial

Un traitement de la douleur axé sur le mécanisme de la douleur est certes facile à concevoir en théorie, mais il est encore fort peu ancré dans la pratique, l'une des raisons – et non la moindre – étant que le mécanisme à l'origine de la plupart des syndromes douloureux est loin d'être aussi clair et net qu'il le faudrait pour une intervention pharmacologique ciblée. Il existe néanmoins d'ores et déjà toute une série de stratégies qui sont présentées dans ce numéro.

Renate Bonifer

que les modifications de l'expression des canaux ioniques [2]. Parmi les mécanismes centraux dont la participation a été démontrée, on trouve la réorganisation de récepteurs aux niveaux spinal, thalamique et cortical, ainsi que la sensibilisation centrale et des modifications des systèmes de modulation descendante [3]. L'absence de spécificité dans la définition des douleurs neuropathiques rend plus difficile dans la pratique la pose d'un diagnostic différencié et le traitement selon les mécanismes de la douleur impliqués.

Dans la catégorie des douleurs neuropathiques, on peut, sur la base de l'étiologie clinique, faire une subdivision distinguant les lésions du système nerveux périphérique et celles du système nerveux central. Parmi les lésions du système nerveux périphérique, on classe souvent des maladies qui touchent d'abord le péricaryon

Sommaire

Traitement médicamenteux de la douleur en fonction du mécanisme, P. Felleiter et P. Lierz	1
Impressum	2

dans le cadre d'une lésion toxique ou d'un processus inflammatoire et qui ont pour conséquence une dégénérescence secondaire de l'axone périphérique. En principe peuvent entrer en ligne de compte comme cause des lésions périphériques aussi bien une atteinte nerveuse mécanique qu'une atteinte inflammatoire, métabolique ou toxique. Pour des considérations d'ordre diagnostique, on doit distinguer les affections à atteinte focale – dans lesquelles seuls un nerf ou une racine nerveuse sont touchés – des affections à atteinte diffuse – dans lesquelles plusieurs nerfs sont touchés en même temps (polyneuropathie). Un syndrome douloureux central est dû à un dysfonctionnement ou à une

lésion du système nerveux central.

Syndromes douloureux mixtes

Dans la pratique, il est fréquent de rencontrer des syndromes douloureux mixtes, c'est-à-dire qui se caractérisent par des composantes nociceptives et des composantes neuropathiques. On citera l'exemple de la hernie discale (excitation mécanique des nocicepteurs locaux = douleur nociceptive) qui, en cas de compression d'un nerf spinal, provoque une excitation ectopique ressentie par le patient comme une douleur située au niveau du territoire d'innervation de ce nerf (= douleur neuropathique).

Chronicisation

Dans l'état actuel de nos connaissances, la chronicisation des douleurs a pour fondement de multiples modifications fonctionnelles et structurelles au niveau des différentes composantes du système nerveux tant central que périphérique. Par suite de la neuroplasticité fonctionnelle et structurelle, on peut voir apparaître, outre des douleurs chroniques finalement indépendantes du mécanisme déclenchant, une hyperalgésie et une allodynie (douleur en réaction à une stimulation normalement non nociceptive; voir également dolor 98.1) ainsi qu'une extension de la zone où la douleur est ressentie. Des douleurs chroniques surviennent donc aussi à la suite de modifications pathologiques de composantes périphériques ou centrales du système nerveux, et peuvent de ce fait être considérées comme des douleurs neuropathiques secondaires. Parallèlement aux modifications somatiques, l'évaluation de la douleur par le patient (appréciation cognitive) constitue un fac-

Blocages du sympathique aux fins du diagnostic différentiel

Pour une partie des syndromes douloureux neuropathiques, c'est le système nerveux sympathique qui est en cause – des interactions pathologiques entre efférences sympathiques et neurones afférents étant notamment tenues pour responsables. En cas de signes indiquant l'existence de douleurs maintenues par le sympathique (sympathetically maintained pain ou SMP), il faut élucider si c'est bien le cas ou s'il s'agit de douleurs indépendantes du sympathique (sympathetically independent pain ou SIP). Le diagnostic différentiel de ce mécanisme de la douleur se fait sur la base d'un blocage diagnostique du sympathique, lequel doit avoir un effet décisif sur le tableau douloureux, c'est-à-dire apporter un soulagement de plus de 75 %.

Le traitement axé sur le mécanisme de la douleur doit comporter un blocage du sympathique dans tous les syndromes douloureux avec SMP avérée, à l'aide, par exemple, d'une série de traitements par des anesthésiques locaux ou des opiacés ou encore en utilisant des techniques de stimulation.

Diagnostic différentiel des syndromes douloureux neuropathiques dans la pratique

Les signes indiquant l'existence d'un syndrome douloureux neuropathique sont les suivants:

- douleurs cuisantes ou fulgurantes
- perte de la sensibilité ou dysesthésies dans la zone douloureuse
- hyperalgésie (les stimuli nociceptifs légers sont ressentis comme fortement douloureux)
- allodynie au toucher (par exemple au contact d'une éponge)
- allodynie causée par le froid ou le chaud (pouvant par exemple être déclenchée au contact d'un instrument métallique)

En cas d'origine non élucidée du syndrome douloureux neuropathique, on devra pousser plus loin la recherche diagnostique:

- diagnostic fonctionnel neurologique (par exemple vitesse de conduction nerveuse, potentiels évoqués somatosensoriel)
- imagerie diagnostique (IRM)

teur supplémentaire très important de la chronicisation.

Diagnostic différentiel

Pour différencier les syndromes douloureux nociceptifs, neuropathiques et mixtes, on dispose de l'anamnèse ainsi que des résultats de l'examen clinique et d'examen complémentaires (analyses de laboratoire, techniques d'imagerie). En ce qui concerne les douleurs neuropathiques, des directives [4] ont été édictées, selon lesquelles l'examen neurologique pratiqué à l'aide de tests sensoriels est souvent suffisant pour poser le diagnostic. Depuis peu a été présenté un nouveau questionnaire qui, en 10 points, doit permettre d'établir avec plus de sûreté le diagnostic de douleurs neuropathiques [5]. D'aucuns sont toutefois d'avis que, chez les

Impressum

Comité de rédaction: Pr A. Borgeat, Zurich; Pr U.W. Buettner, Aarau; Dr M. Felder, PD, Zurich; Dr P. Keel, Bâle, PD; Pr S. Palla, médecine dentaire, Zurich; rédactrice responsable: Dr Renate Bonifer, IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Bâle
Les noms de marque peuvent être protégés par le droit de 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: 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; http://www.dolor.ch; Parution: trimestrielle

Avec l'aimable soutien de



© IMK
31 juillet 2005, ISSN 1422-0601

patients souffrant de douleurs chroniques, ni les données anamnestiques sous forme libre ou structurée (questionnaire d'évaluation de la douleur) ni les résultats de l'examen neurologique – recourant par exemple au test de la piqûre à l'aiguille ou encore à de simples tests de mise en évidence d'une allodynie – ne sont appropriés pour établir le diagnostic d'un syndrome douloureux neuropathique [6]. Par conséquent, la confirmation du diagnostic de l'affection de fond et la connaissance de l'étiologie de cette dernière conservent toujours une importance considérable.

Traitement en cas de douleurs nociceptives

Dans tous les syndromes douloureux à composante nociceptive – donc aussi dans les syndromes douloureux mixtes –, c'est le traitement de la maladie de fond qui vient au premier plan. On dispose pour cela d'une large palette de méthodes thérapeutiques. S'il n'est pas possible de supprimer la cause de la maladie ou si l'on ne peut le faire dans l'immédiat, on recourt aux analgésiques des paliers I à III en suivant les recommandations édictées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le traitement des douleurs cancéreuses, même pour des patients chez lesquels on n'a pas détecté de tumeur maligne.

En dehors des douleurs dues à une inflammation, ce sont les syndromes douloureux causés par des spasmes ou par une ischémie qui se prêtent particulièrement à un traitement axé sur le mécanisme de la douleur. Dans tous les syndromes douloureux avec inflammation primaire ou secondaire, l'utilisation d'antiphlogistiques est recommandée. À côté des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui ont une action analgésique et anti-inflammatoire, les corticoïdes gardent toute leur place dans ce domaine d'indications. Les spasmes de la musculature lisse peuvent être traités par l'administration d'un anticholinergique à action périphérique (scopolamine) ou en ayant recours

au métamizole, un analgésique qui, même s'il n'a pas de propriété anti-inflammatoire, possède de bonnes propriétés spasmolytiques et antipyrétiques. Les douleurs d'origine ischémique peuvent, dans la mesure où il n'est pas possible d'en éliminer la cause par chirurgie vasculaire ou encore lorsque l'opération n'a pas réussi, être soulagées par un blocage du sympathique, lequel entraîne une vasodilatation permanente.

Traitement en cas de douleurs neuropathiques

Pour un traitement systématique et ciblé de la douleur, il est déterminant de disposer d'une classification correcte du syndrome douloureux neuropathique. La classification en vigueur, exclusivement basée sur la maladie de fond à l'origine de la douleur (par exemple un diabète sucré, un zona ou une lésion nerveuse), n'a ici plus de sens. Un traitement de la douleur axé sur le mécanisme de cette dernière ne peut pas rester centré sur la maladie de fond, mais doit traiter chacun des mécanismes de la douleur impliqués dans cette dernière par des méthodes appropriées.

Les Tableaux 2 et 3 récapitulent les principales options thérapeutiques médicamenteuses dans les douleurs neuropathiques [7, 8]. Dans le traitement de la douleur en fonction du mécanisme de cette dernière, ce n'est plus le recours à des analgésiques qui figure au premier plan, c'est plutôt l'emploi de co-analgésiques permettant d'agir sur des mécanismes de la douleur bien précis. Les opiacés font en l'occurrence exception, car ils sont également efficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques et jouent de ce fait un rôle important.

L'analyse des symptômes sensoriels cliniques permet dans une certaine mesure de tirer des conclusions sur les mécanismes se trouvant au premier plan dans chaque cas de figure. Il est concevable d'administrer des médicaments spécifiques en raison de leur mécanisme d'action pour agir

Tableau 1: douleurs nociceptives, traitement en fonction du mécanisme

Inflammation

- AINS
- corticoïdes

Spasmes

(de la musculature lisse)

- scopolamine
- métamizole

Ischémie

- Si suppression de la cause impossible par chirurgie vasculaire: inhibition du sympathique.

de façon ciblée sur certains mécanismes de la douleur. Ainsi le traitement des douleurs fulgurantes survenant par crises et celui des douleurs ressenties comme des brûlures sera-t-il différent au niveau du choix des médicaments.

Tout comme dans le traitement de l'épilepsie, laquelle consiste en une décharge électrique incontrôlée, notamment au niveau du cortex moteur, on recourt en premier lieu aux anti-convulsivants pour les accès de douleur. Jusqu'à présent, on n'a toutefois pas pu faire nettement la preuve du bien-fondé de cette approche théra-

Tableau 2: douleurs neuropathiques, traitement en fonction du type de douleur

pongitive-fulgurante

- anticonvulsivants (carbamazépine, gabapentine, prégabaline, phénytoïne, lamotrigine)
- anesthésiques locaux (lidocaïne, capsaïcine)

cuisante-térébrante

- antidépresseurs (mirtazapine, amitriptyline, imipramine, clomipramine)
- opioïdes à effet retard (oxycodone, tramadol, morphines)

Allodynie

- allodynie au froid: antidépresseurs tricycliques, lamotrigine
- allodynie dynamique/mécanique: amantadine, mémantine
- allodynie statique/mécanique et punctiforme: lidocaïne, phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine

Source : abrégé et modifié d'après Jensen [7] ainsi que Scholz et Woolf [8]

peutique axée sur le mécanisme de la douleur pour les douleurs neuropathiques. Alors que la carbamazépine continue à occuper une place de premier rang dans les directives concernant le traitement de la névralgie du trijumeau, il existe désormais pour toute une série de syndromes douloureux neuropathiques des études contrôlées sur le succès obtenu grâce à l'administration de gabapentine, qui entraîne moins d'effets indésirables, et en particulier moins d'interactions. L'avenir dira si un médicament récemment mis sur le marché, la prégabaline – qui module l'entrée des ions calcium dans le canal calcique voltage-dépendant, réduisant ainsi la libération de neuromédiateurs –, peut présenter des avantages supplémentaires. En l'occurrence, on escompte surtout une meilleure tolérance de cette substance.

Les antidépresseurs constituent un autre groupe important de médicaments pour le traitement des douleurs neuropathiques. Les antidépresseurs

Liste des médicaments mentionnés dans ce numéro

Amantadine	PK-Merz [®]
Amitriptyline	Saroten [®] , Tryptizol [®]
Baclofène	Lioresal [®]
Carbamazépine	Carsol [®] CR, Neurotop [®] Tegretol [®] , Timonil [®]
Capsaïcine	Crème de capsaïcine (pharmacie)
Clonidine	Catapresan [®]
Clomipramine	Anafranil [®]
Gabapentin	Neurontin [®]
Imipramine	Tofranil [®]
Lamotrigine	Lamictal [®]
Mémantine	Axura [®] , Ebixa [®]
Métamizole	Novalgin [®] , Minalgin [®]
Morphine	MST Continus [®] Sevre-Long [®] , M-retard Helvepharm, Kapanol [®]
Oxycodone	Oxycontin [®] , Oxynorm [®]
Phentolamine	Regitin [®]
Phénytoïne	Epanutin [®] , Phenhydantol [®]
Pregabaline	Lyrica [®]
Tramadol	Tramadol HelvePharm retard, Tramal [®] retard, Tramundin [®]

Cette liste ne prétend pas à l'exhaustivité.
Pour de plus amples informations, voir sous
www.documed.ch

Tableau 3: douleurs neuropathiques, traitement en fonction du mécanisme de la douleur

Mécanisme	Options médicamenteuses
périphérique	
<ul style="list-style-type: none"> hyperexcitabilité et activité ectopique seuil d'excitation réduit du nocicepteur 	inhibiteurs non sélectifs des canaux calciques (anesthésiques locaux), carbamazépine, lamotrigine, prégabaline, capsaïcine
central	
<ul style="list-style-type: none"> activité spontanée traitement anormal de l'influx dans le temps excitabilité anormale des neurones sensoriels inhibition abaissée 	inhibiteurs non sélectifs des canaux calciques (anesthésiques locaux, carbamazépine, lamotrigine), gabapentine, antagonistes des récepteurs NMDA (amantadine, mémantine), antagonistes des récepteurs NMDA (amantadine, mémantine), gabapentine, prégabaline), agonistes GABAergiques (baclofène), agonistes des opioïdes (affinité pour les récepteurs opiacés μ (morphine, oxycodone), cannabinoïdes, clonidine, antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine)
<ul style="list-style-type: none"> activation des ganglions spinaux 	corticoïdes
sympathique	
<ul style="list-style-type: none"> niveau d'activité modifié couplage sympathique/sensoriel 	blocage du sympathique (anesthésiques locaux), clonidine, blocage du sympathique (anesthésiques locaux), phentolamine, réserpine,

Source: abrégé et modifié d'après Jensen [7] ainsi que Scholz et Woolf [8]; les différents médicaments mentionnés sont à considérer comme des exemples; la liste ne prétend pas à l'exhaustivité.

tricycliques sont d'inhibiteurs efficaces du canal sodique qui agissent en outre comme antagonistes des récepteurs NMDA, lesquels jouent un rôle important dans la sensibilisation centrale et le processus de formation de la douleur. Pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des études contrôlées font état d'une efficacité moins grande.

En dehors des substances déjà mentionnées, on recourt également aux anesthésiques locaux et aux antiarythmiques, aux agonistes alpha centraux, aux antagonistes des récepteurs NMDA, aux agonistes GABAergiques ainsi qu'à toute une série d'autres médicaments. Les études effectuées sont, là encore, insuffisantes pour la plupart des substances concernées. Etant donné notamment la difficulté mentionnée plus haut à différencier les syndromes douloureux neuropathiques, les succès thé-

rapeutiques enregistrés ne peuvent être attribués avec certitude à tel ou tel type de lésion, par exemple à des lésions centrales ou à des lésions périphériques [9].

Bibliographie

- Merskey H, Bogduk N: Classification of chronic pain. Seattle, IASP Press, 1994.
- Bridges D et al.: Mechanisms of neuropathic Pain. Br J Anaesth 87: 12-26, 2001
- Woolf CH, Alter MW: Neuronal plasticity. Science 288: 1765-9, 2000
- Cruccu G et al.: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol 11: 153-162, 2004
- Bouhassira D et al.: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 114:29-36, 2005
- Rasmussen PV et al.: Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. Pain 110: 461-9, 2004
- Jensen TS et al.: Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. Eur J Pain 6 (Suppl A):61-68, 2002
- Scholz J, Woolf C: Mechanisms of Neuropathic Pain. In: Pappagallo M (ed): The Neurological Basis of Pain, McGraw-Hill New York, 2005
- Rasmussen PV et al.: Therapeutic outcome in neuropathic pain. Eur J Neurol 11: 545-53, 2004