

# Les douleurs neuropathiques



**N. FELLAH**

**Centre de Traitement de la Douleur  
CPMC Alger**

**9<sup>ème</sup> Congrès National de la Société Algérienne de Rhumatologie  
11 Octobre 2013 - Alger**

# Les douleurs neuropathiques

Longtemps négligées et mal traitées

Entité de plus en plus individualisée et prise en compte

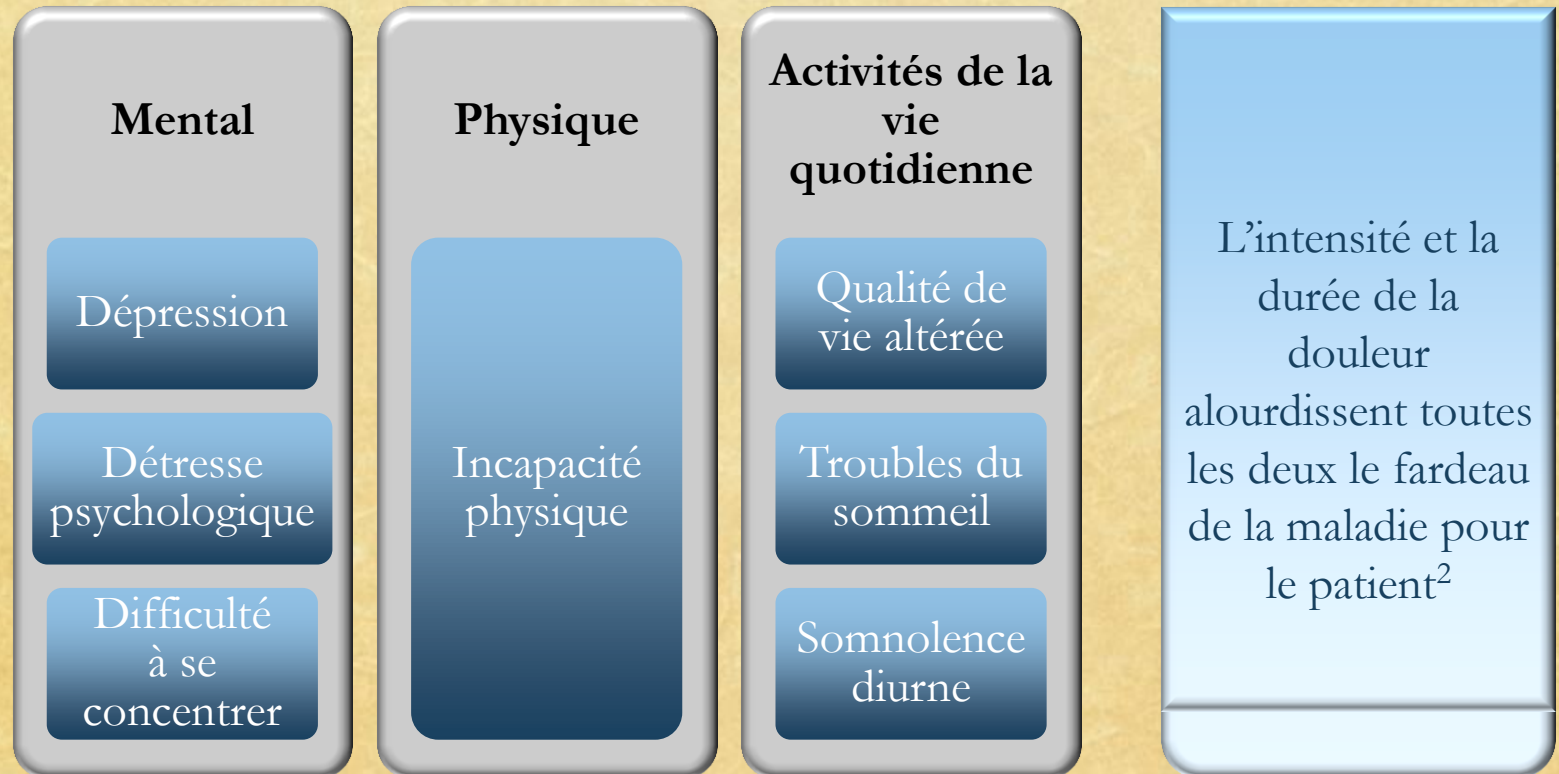
## Caractéristiques

Intensité élevée, de longue durée

Résistance aux analgésiques classiques

Répercussions sur la qualité de vie +++

# Tel que décrit par les patients, le fardeau de la douleur neuropathique est significatif <sup>1-5</sup>



1. Gilron, 2006; Jensen, 2007; Khenioui, 2006; Cruz-Almeida, 2005.    2. Jensen MP et al. *Neurology* 2007;68:1178-82.  
2.3. Khenioui H et al. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49:125-37    4. Cruz-Almeida Y et al. *J Rehab Res Dev* 2005;42:585-94.  
5. Meyer-Rosberg, 2001.

# Questions

- ♦ Qu'est ce qu'une douleur neuropathique ?
- ♦ Etiologies ?
- ♦ Reconnaissance au quotidien ?
- ♦ Outil pour son identification ?
- ♦ Thérapeutique ?

# Questions

- ♦ Qu'est ce qu'une douleur neuropathique ?
- ♦ Etiologies ?
- ♦ Reconnaissance au quotidien ?
- ♦ Outil pour son identification ?
- ♦ Thérapeutique ?

## Définition de la douleur neuropathique

Douleur liée à une lésion ou une dysfonction primitive du système nerveux

**IASP 1994**

Douleur secondaire à une lésion ou une maladie du système somato-sensoriel

**Treede 2006**

# Epidémiologie de la douleur neuropathique

La prévalence exacte de la douleur neuropathique ?

Peu d'études épidémiologiques

## Deux études Européennes

Prévalence de 3 à 8%

*Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey . J Pain 2006;7:281–9*

Prévalence de 7%

*Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136:380–7*

# Questions

- ♦ Qu'est ce qu'une douleur neuropathique ?
- ♦ **Etiologies ?**
- ♦ Reconnaissance au quotidien ?
- ♦ Outil pour son identification ?
- ♦ Thérapeutique ?



# Principales étiologies des douleurs neuropathiques ?

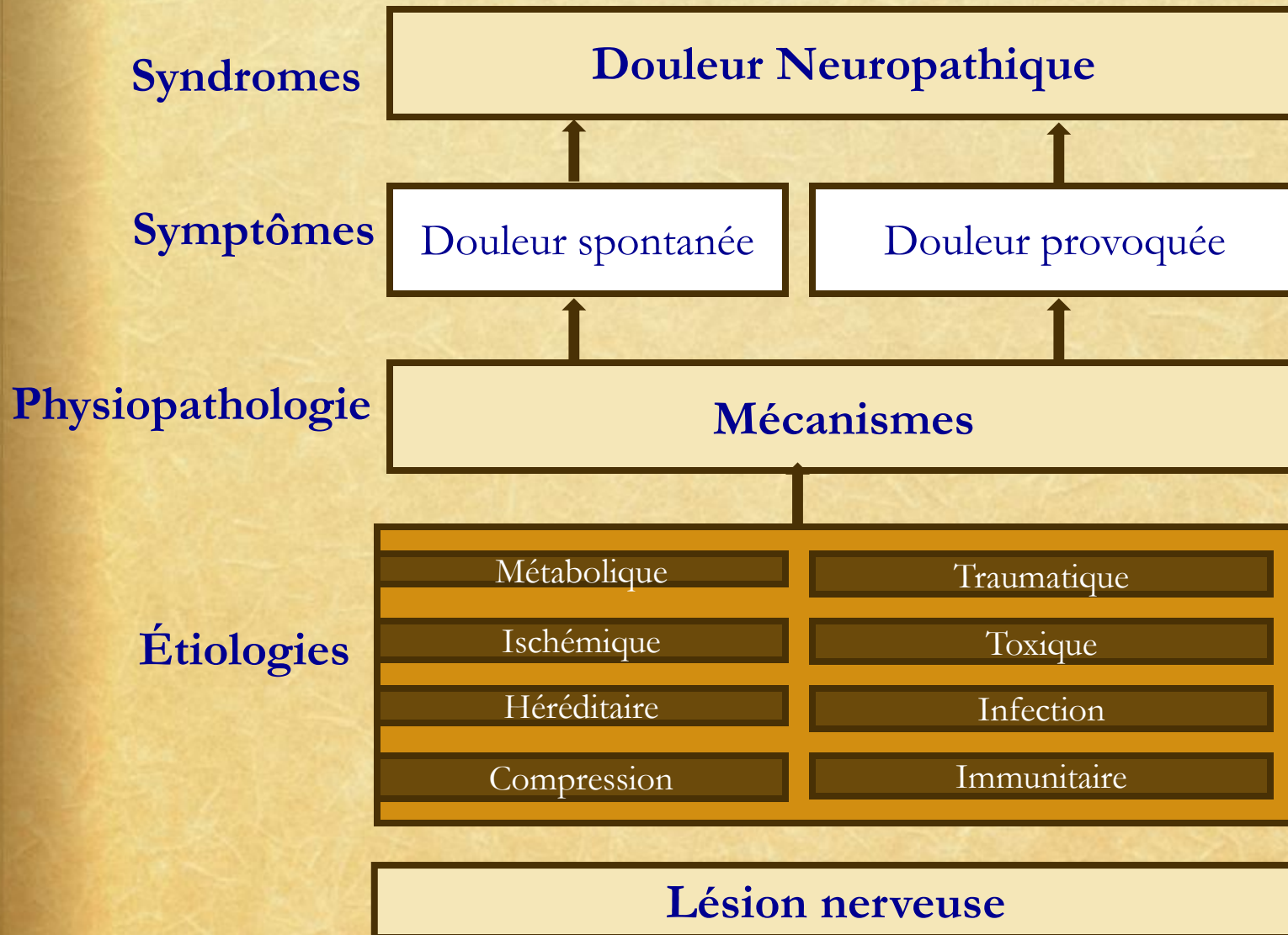
## Périphériques

- ◆ Rhumatologie : radiculopathie d'origine discarthrosique
- ◆ Neurologie : séquelles de syndromes canaux
- ◆ Infectiologie : zona, SIDA
- ◆ Traumatologie : lésions nerveuses tronculaires segmentaires
- ◆ Chirurgie : thoracotomie
- ◆ Endocrinologie : neuropathie diabétique
- ◆ Thérapeutique : neuropathies iatrogènes (Sida, Cancer)

## Centrales

- ◆ Accident Vasculaire Cérébral
- ◆ Sclérose en plaque
- ◆ Traumatisme médullaire

# Développement de la douleur neuropathique



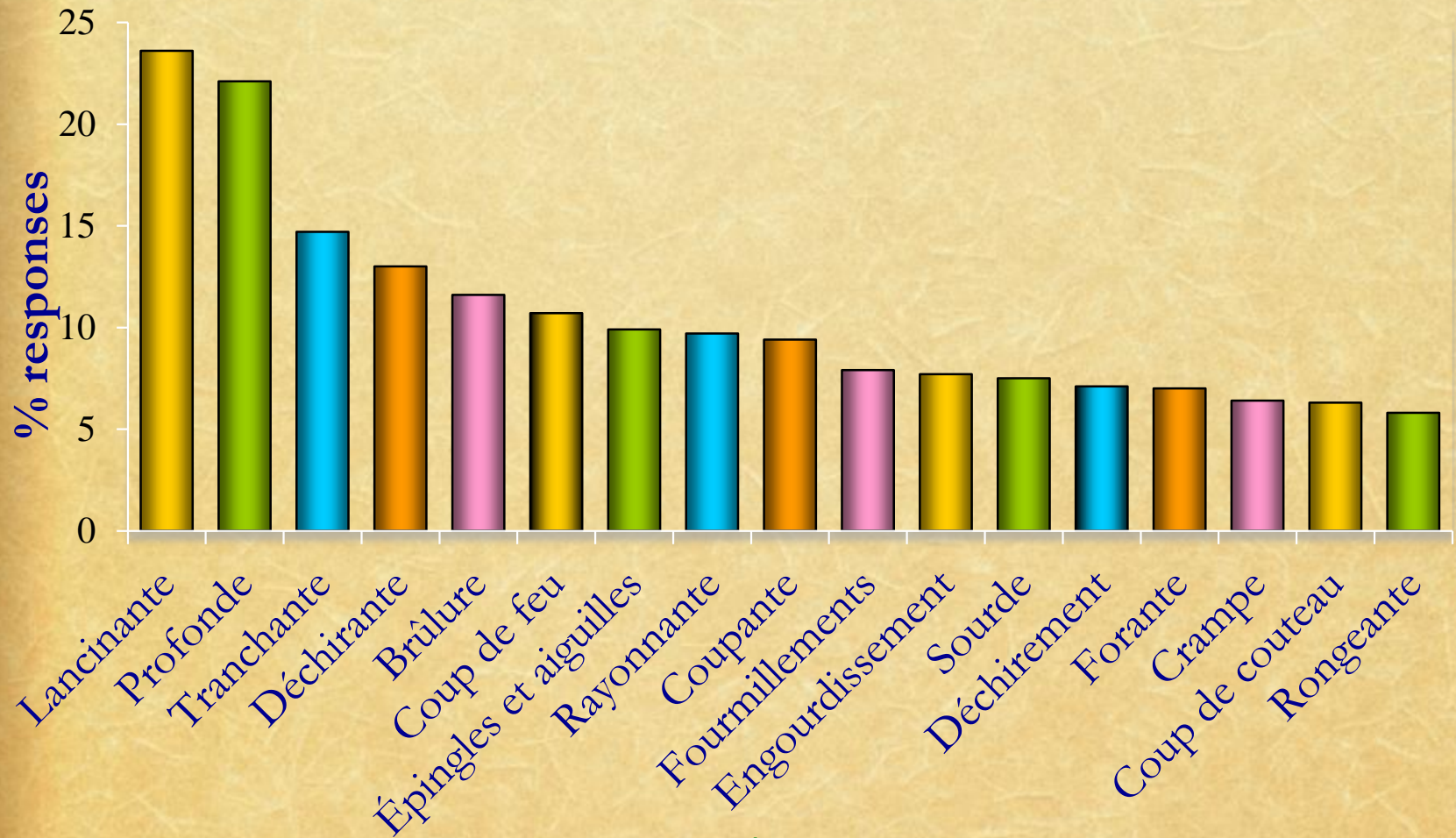
## Questions

- ♦ Qu'est ce qu'une douleur neuropathique ?
- ♦ Etiologies, place de la Rhumatologie ?
- ♦ **Reconnaissance au quotidien ?**
- ♦ Outil pour son identification ?
- ♦ Thérapeutique ?

# Symptômes rapportés par des patients

*n=1172*

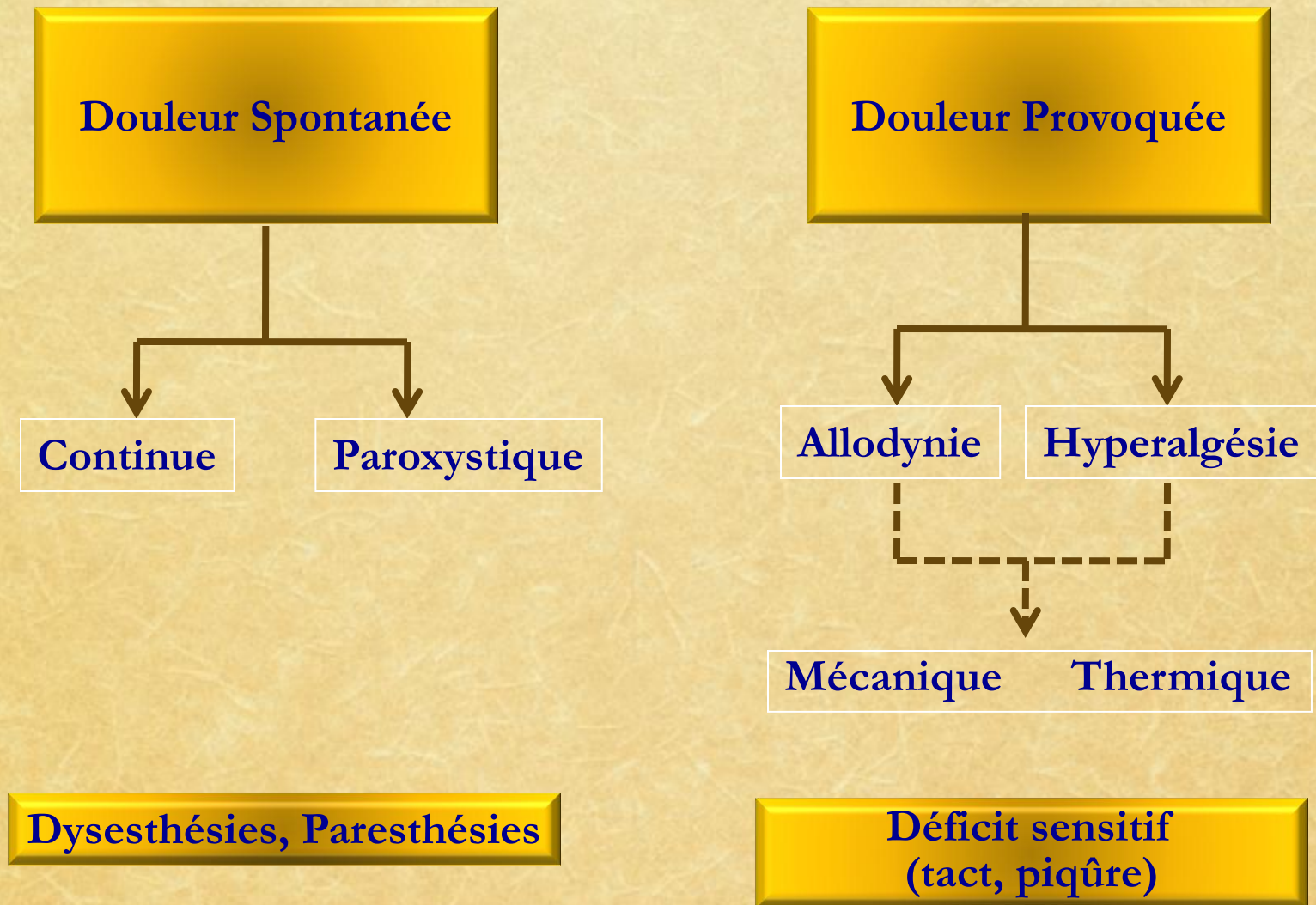
*How would you describe the pain?*



*\*Includes peripheral, central and mixed pain states*

*Data on file. Pfizer Inc. Neuropathic Pain Patient Flow Survey.*

# Séméiologie des douleurs neuropathiques



# Examen clinique

## Anomalies sensorielles et/ou physiques dans la région douloureuse

Contrôler la zone douloureuse et la comparer avec une zone saine proche, en recherchant les différences

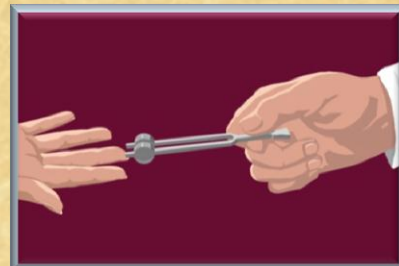
Couleur

Température

Texture

Sudation

Effectuer des tests simples au chevet pour confirmer les anomalies sensorielles associées aux symptômes douloureux



*Haanpää ML et al. Am J Med 2009;122(10 Suppl):S13-21.*

*Gilron I et al. CMAJ 2006;175:265-75.*

*Baron R, Tölle TR. Curr Opin Support Palliat Care 2008;2:1-8.*

# **Diagnostic des douleurs neuropathiques**

## **Faisceaux d'arguments**

# Diagnostic de la douleur neuropathique

Dans le même territoire lésionnel  
Symptômes sensoriels

**Positifs**  
**Activité excessive**

+

**Négatifs**  
**Déficit fonctionnel**

Douleur spontanée  
Allodynie  
Hyperalgésie  
Dysesthésie  
Paresthésie

Hypoesthésie  
Anesthésie  
Hypoalgésie  
Analgésie

**Pas de critères séméiologiques pathognomoniques validés**

**Outils d'aide au diagnostic**



# Questions

- ♦ Qu'est ce qu'une douleur neuropathique ?
- ♦ Etiologies ?
- ♦ Reconnaissance au quotidien ?
- ♦ **Outils pour son identification ?**
- ♦ Thérapeutique ?

# Outils de dépistage de la douleur neuropathique

Descripteurs verbaux couramment utilisés qui permettent d'orienter vers le diagnostic de douleur neuropathique

Nom	Items	Sensibilité*	Spécificité*	Auteur - Année
Échelle de la douleur LANSS	5 items liés aux symptômes et 2 items liés à l'examen clinique	82 - 91 %	80 - 94 %	Bennett, 2001
NPQ	10 items liés aux sensations et 2 liés à l'affect	66 %	74 %	Krause, 2003
Questionnaire DN4	7 items liés aux symptômes et 3 items liés à l'examen clinique	83 %	90 %	Bouhassira, 2005
Pain DETECT	7 items liés aux sensations et 2 items liés aux manifestations	85 %	80 %	Freyenhagen, 2006
ID-pain	5 items liés aux sensations et 1 item lié à la localisation de la douleur	n.p.	n.p.	Portenoy, 2006

\* Comparativement au diagnostic clinique.

LANSS = Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs;

NPQ = Neuropathic Pain Questionnaire;

DN4 = Douleur neuropathique en 4 questions; n.p. = non précisé.

Table adapted from Bennett MI et al. Pain 2007;127:199-203.

4 questions

10 items

Oui = 1 point

Non = 0 point

Test positif

Score  $\geq 4/10$

Sensibilité à 82,9 %

Spécificité à 89,9 %

## QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par «oui» ou «non»

### INTERROGATOIRE DU PATIENT

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	OUI	NON
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	OUI	NON
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### EXAMEN DU PATIENT

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

	OUI	NON
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	OUI	NON
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point  
NON = 0 point

Score du Patient :  /10

# Explorations neurophysiologiques

## **Electromyogramme**

Exploration des grosses fibres myélinisées

Peut être normal en cas d'atteinte limitée aux petites fibres

## **Potentiels Evoqués Somesthésiques**

Précise degré de dégénérescence lemniscate

Dysfonction des grosses fibres

## **Potentiels Evoqués Nociceptifs**

Stimulation au laser

Recherche une atteinte des fibres sensibles de petit calibre

## **IRM**

Imagerie fonctionnelle

Montre des foyers anormaux d'hyper-activation

au niveau de structures intervenant dans l'intégration

des composantes sensori-discriminatives et émotionnelles de la douleur

## Douleur Nociceptive / Douleur Neuropathique

	Douleur Nociceptive	Douleur Neuropathique
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion ou maladie du système somato-sensoriel
Caractères séméiologiques	Mécanique Inflammatoire	Continue Paroxystique
Topographie	Non systématisée	Systématisée
Examen neurologique	Normal	Déficit sensitif
Traitement	Antalgiques AINS, Paracétamol, Opiacés	Antalgiques spécifiques AD, AE

# Les douleurs mixtes

## Neuropathic Pain

Pain initiated or caused by a primary lesion or disease in the nervous system (either peripheral or central nervous system)<sup>1</sup>

### Peripheral

- Postherpetic neuralgia
- Trigeminal neuralgia
- Diabetic peripheral neuropathy
- Postsurgical neuropathy
- Posttraumatic neuropathy

### Central

- Poststroke pain

## Mixed Pain

Pain with neuropathic and nociceptive components

- Low back pain with radiculopathy
- Cervical radiculopathy
- Cancer pain
- Carpal tunnel syndrome

## Nociceptive Pain

Pain caused by injury to body tissues (musculoskeletal, cutaneous or visceral)<sup>2</sup>

- Pain due to inflammation
- Limb pain after a fracture
- Joint pain in osteoarthritis
- Postoperative visceral pain

*1. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology.*

# Questions

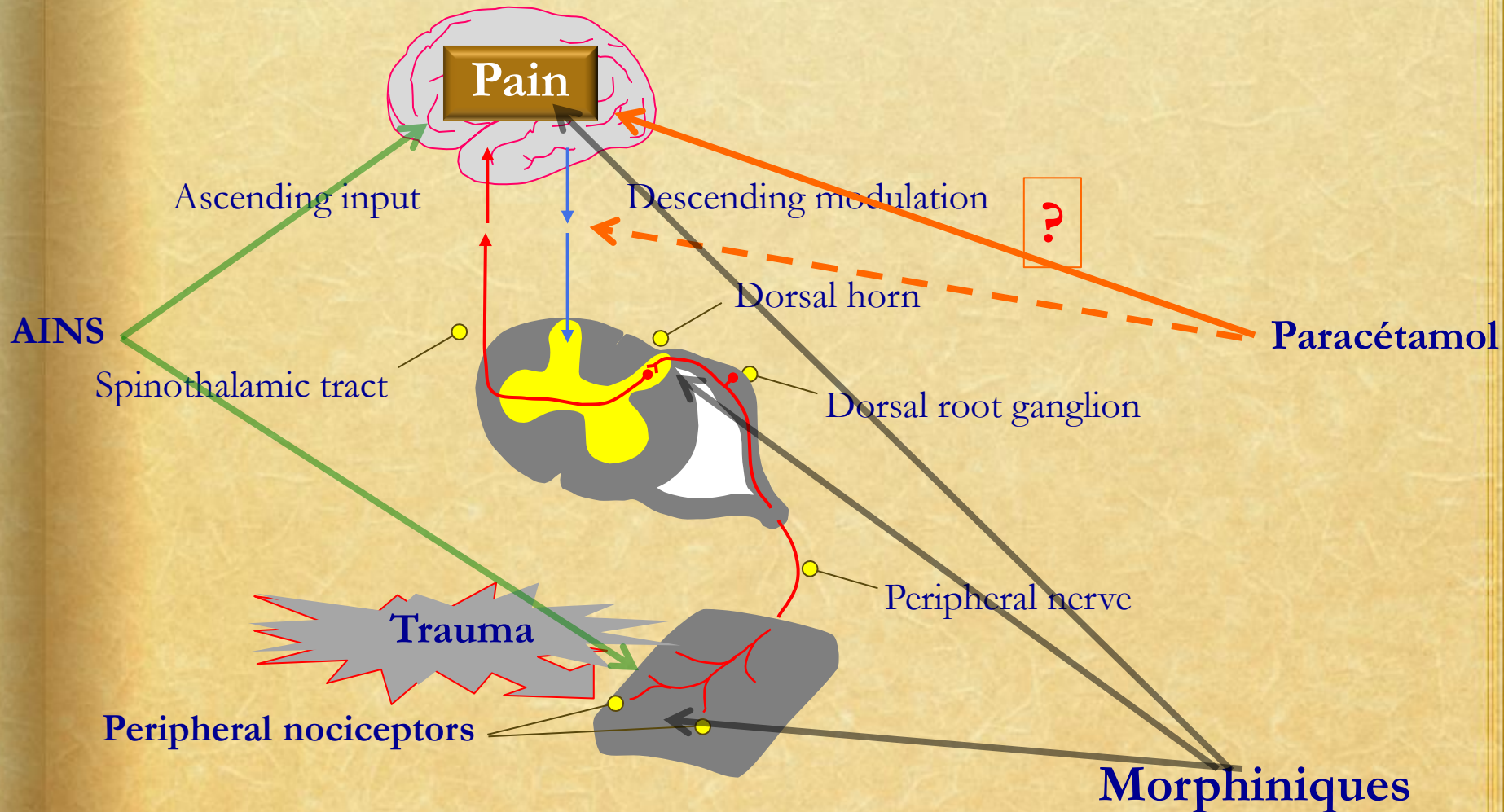
- ♦ Qu'est ce qu'une douleur neuropathique ?
- ♦ Etiologies ?
- ♦ Reconnaissance au quotidien ?
- ♦ Outils pour son identification ?
- ♦ **Thérapeutique ?**

# Traitement de la douleur nociceptive



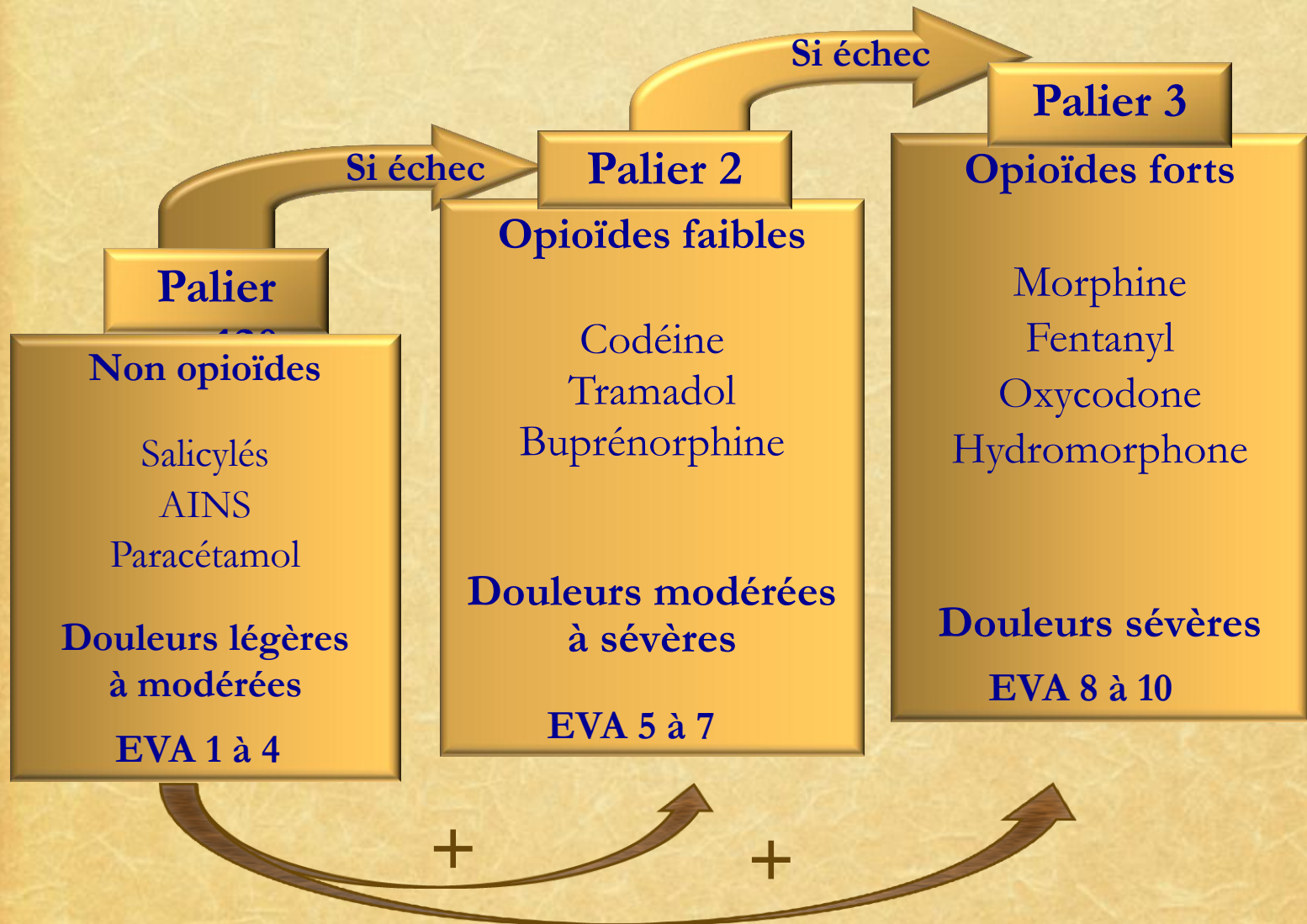
# Douleur Nociceptive

Nociceptive pain is an appropriate physiologic response to painful stimuli



# Le traitement de la douleur nociceptive

## Paliers de l'OMS



# Thérapeutique des douleurs neuropathiques

- ♦ Résistantes aux antalgiques classiques
- ♦ Nécessitent des antalgiques spécifiques
  - ♦ Antiépileptiques
  - ♦ Antidépresseurs



**Antiépileptiques NA**  
Carbamazépine

**Antiépileptiques Ca**  
Gabapentine  
Prégabaline

**SNC**

remaniements  
histologiques

sensibilisation  
centrale

altération des  
systèmes de  
modulation

changements  
phénotypiques

changements  
phénotypiques

décharges  
ectopiques

decharges  
ectopiques

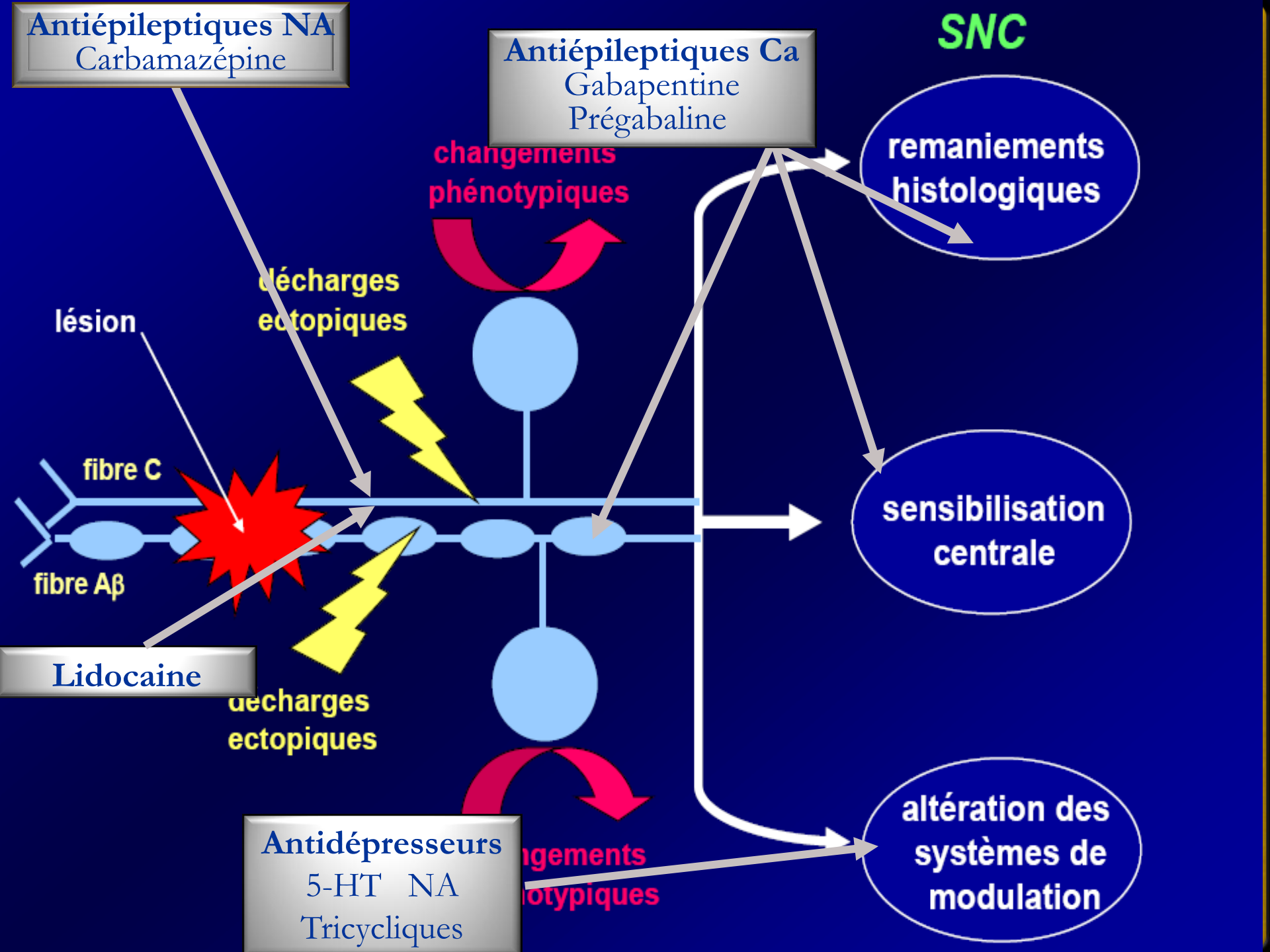
lésion

fibre C

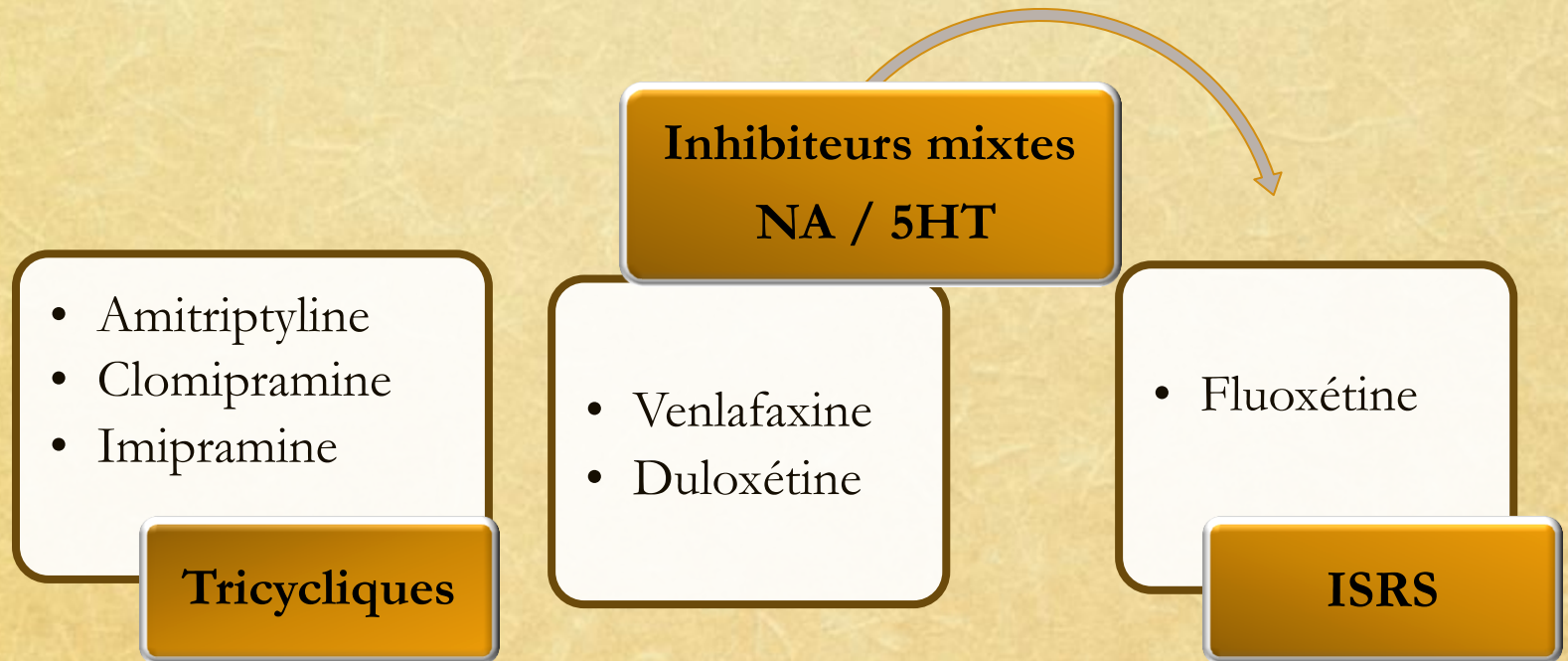
fibre A $\beta$

Lidocaine

**Antidépresseurs**  
5-HT NA  
Tricycliques



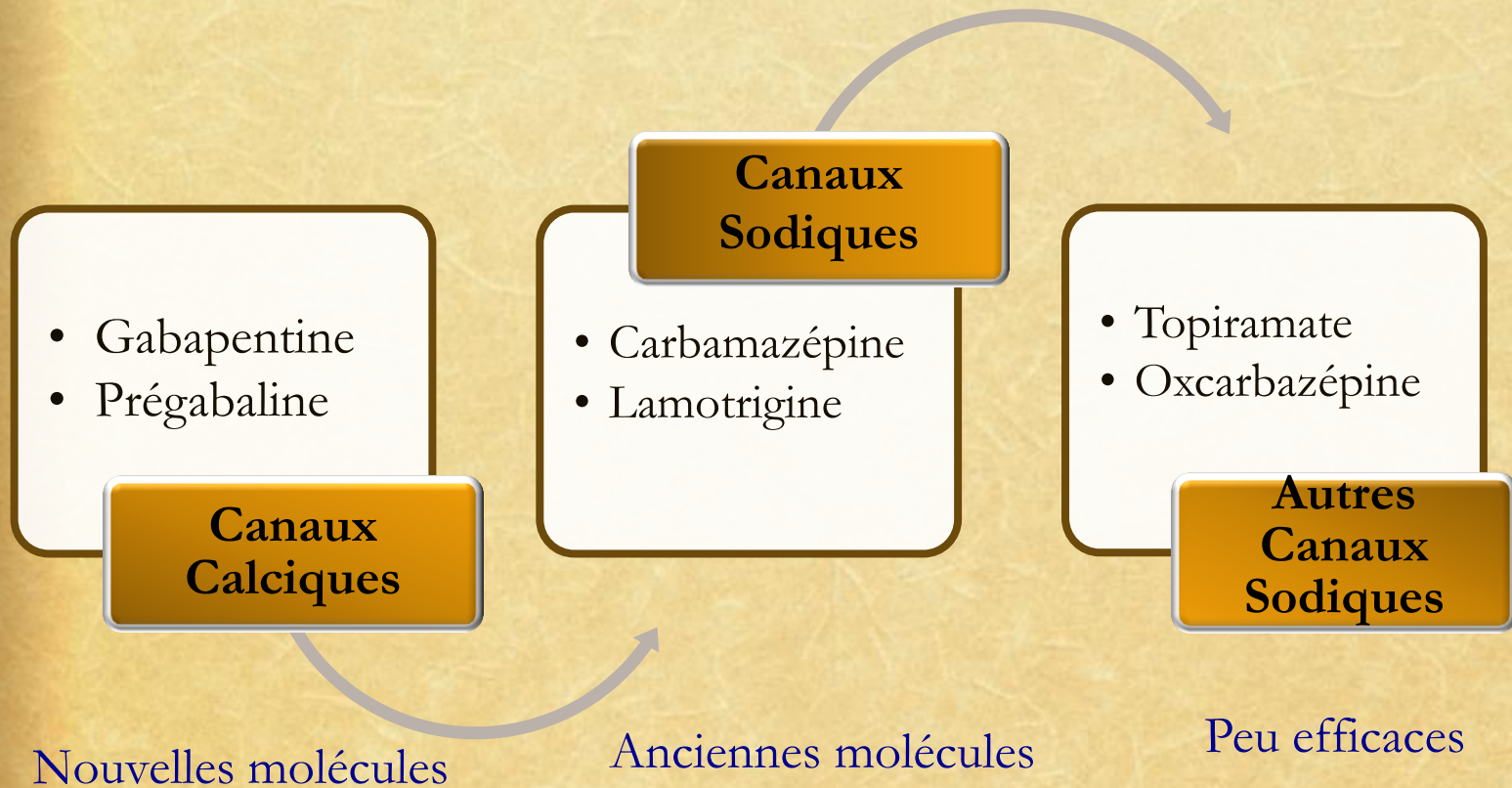
# Antidépresseurs



Efficacité

Tolérance

# Antiépileptiques



Efficacité



## Critères de choix de médicament

- ◆ Indications thérapeutiques validés
- ◆ Caractéristiques
  - ◆ Efficacité la mieux établie
  - ◆ Meilleur rapport bénéfice/sécurité
  - ◆ Éventuelle action conjointe sur les comorbidités
    - ◆ Anxiété
    - ◆ Dépression
    - ◆ Troubles du sommeil +++

**Directives internationales pour le traitement  
de la douleur neuropathique**



# Recommandations internationales

	1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>ème</sup> ligne*
Maghreb Francophone <sup>1</sup> 2011	Prégabaline, gabapentine , tricycliques, lidocaïne (topique)	IRSNs, Tramadol LP
Région du Moyen-Orient <sup>2</sup> 2010	Prégabaline, gabapentine , tricycliques, lidocaïne (topique)	IRSNs, tramadol ou autre analgésiques morphiniques
Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) <sup>3</sup> 2010	Prégabaline, gabapentine , duloxétine (NDD seulement) tricycliques, lidocaïne (topique)	Venlafaxine, Maprotiline, tramadol
The European Federation of Neurological Societies (EFNS) <sup>4</sup> 2006	Prégabaline, gabapentine, tricycliques, duloxétine, venlafaxine	Tramadol, morphiniques, capsaïcine
The International Association for the Study of Pain (IASP) <sup>5</sup> 2007	Prégabaline, gabapentine, tricycliques, duloxétine, venlafaxine, lidocaïne (topique)	Analgésiques morphiniques, tramadol
The American Academy of Neurology (AAN) <sup>6</sup> 2004	Prégabaline, gabapentine , tricycliques, lidocaïne (patch), oxycodone ou sulfate de morphine	Aspirine (crème ou onguent), capsaïcine, méthylprednisolone

*1. Griene B, et al. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the French-speaking maghrebian region. Douleur et Analgésie 2011; Epub ahead of print. 2. Bohlega S, et al. J Int Med Res. 2010; 38(2):1-23. 3. Martinez V, et al. Douleurs. 2010; 11,3-21. 4. Attal N, et al. Eur J Neurol. 2006;13:1153-69. 5. Dworkin RH, et al. Pain. 2007;132:237-51. 6. Dubinsky RM, et al. Neurology. 2004;63:959-65.*

# Recommandations thérapeutiques dans le Maghreb francophone : douleur neuropathique périphérique<sup>1</sup>

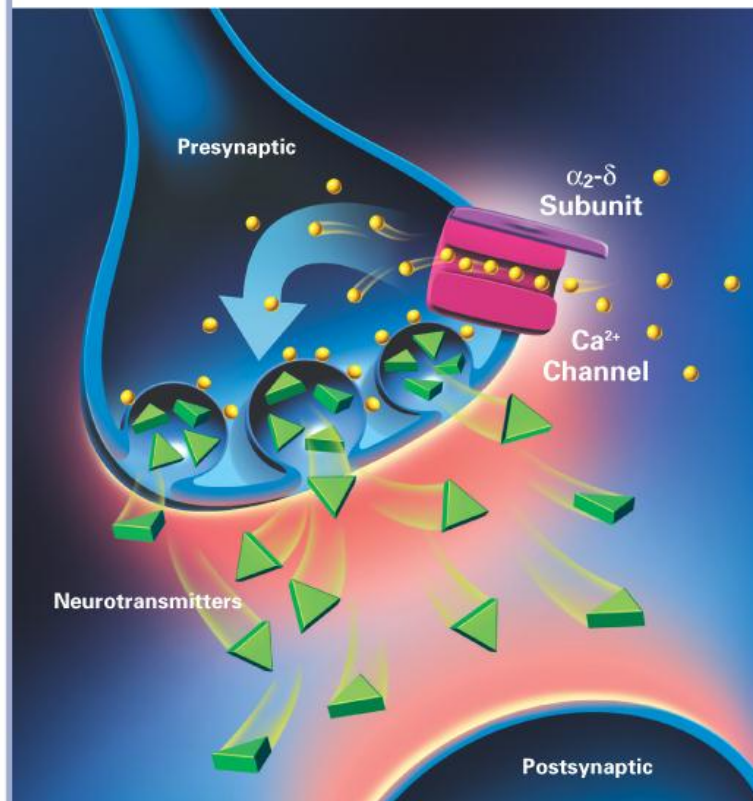
Traitement	Recommandations
Première intention	Prégabaline Gabapentine ADT Lidocaïne (topique)
Deuxième intention	ISRN (venlafaxine XR ou duloxétine) Tramadol
Troisième intention	ISRN Analgésiques morphiniques

*1. Griene B, et al. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the French-speaking maghrebian region. Douleur et Analgésie 2011*

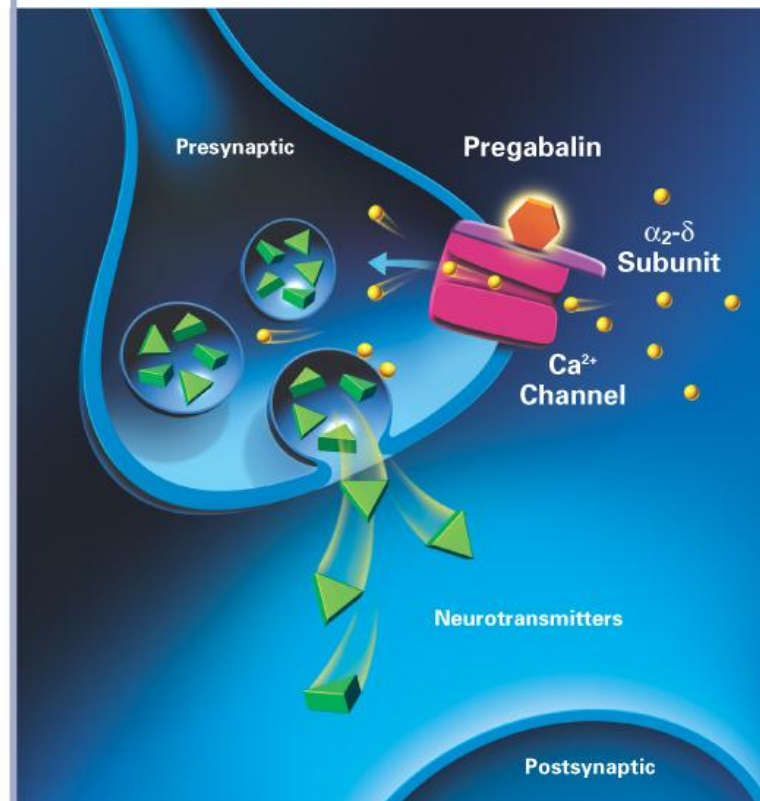
# Prégabaline

## Modulation de l'hyperexcitabilité neuronale

**Hyperexcited Neuron<sup>1</sup>**



**Modulation of Hyperexcited Neuron With Pregabalin<sup>1</sup>**

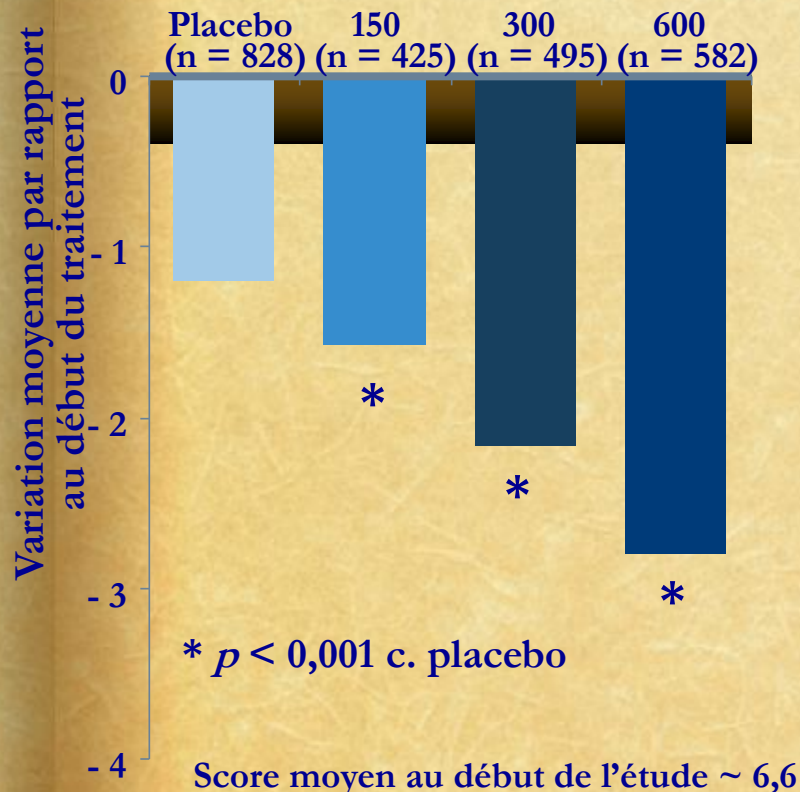


# Prégabaline

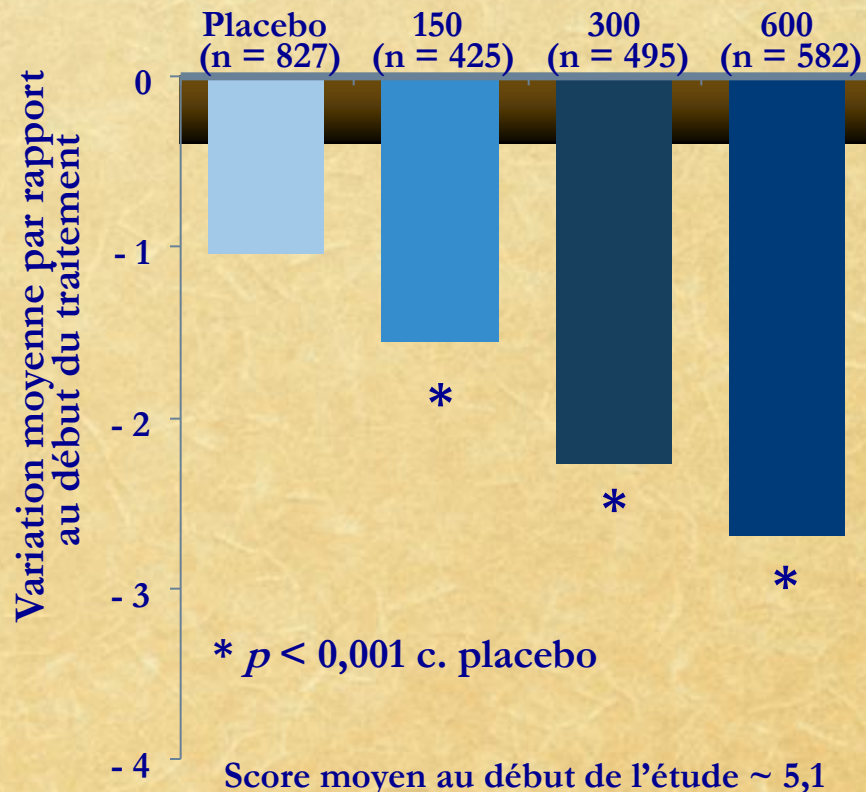
Atténuation de la douleur et réduction de l'interférence de la douleur avec le sommeil chez des sujets souffrant de douleur neuropathique périphérique

## *Douleur*

Dose de prégabaline (mg/jour)



## *Interférence de la douleur avec le sommeil*

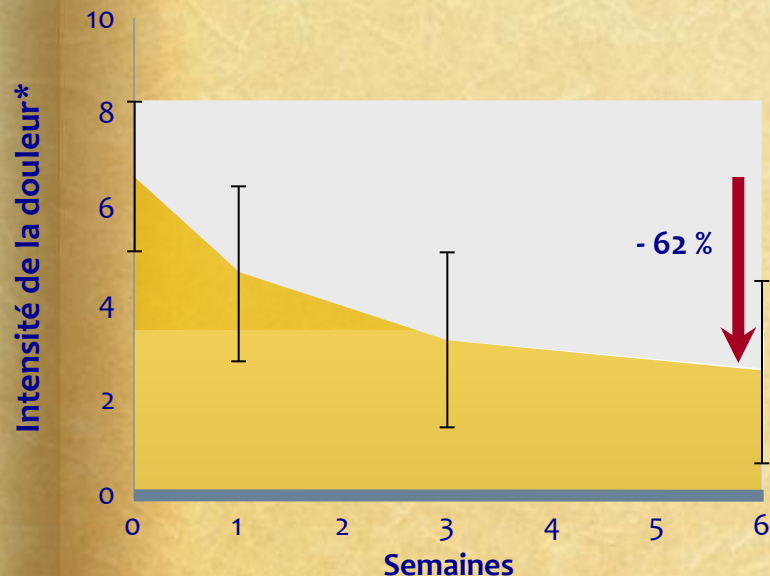


Données colligées de 10 études sur la douleur neuropathique d'origine diabétique et la névralgie post-zostérienne. Affiche présentée en 2006 au congrès de l'EFIC à Istanbul, Turquie.

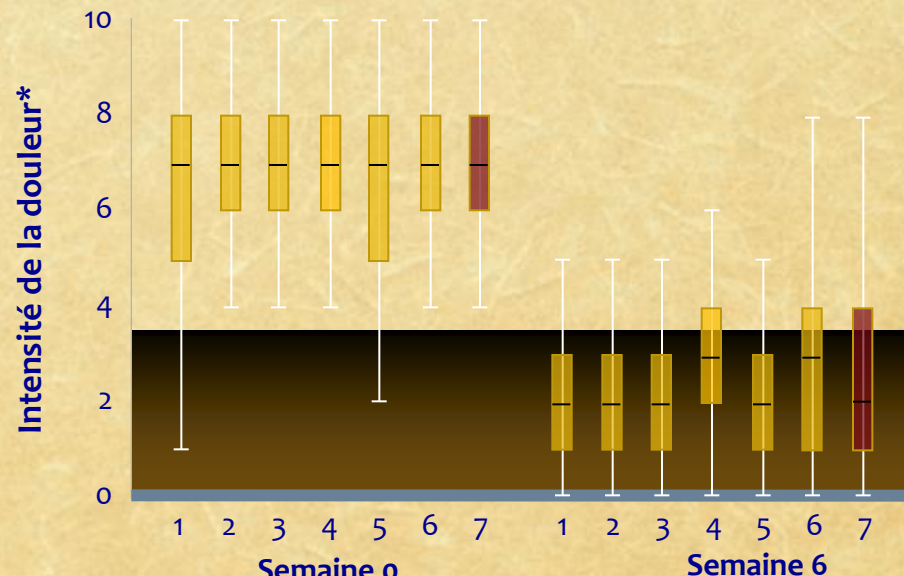
# Effacité de la Prégabaline dans la douleur neuropathique

## Pratique clinique réelle

Intensité de la douleur avant et pendant le traitement par la prégabaline



Intensité de la douleur avant et pendant le traitement par la prégabaline, classée par étiologie de la polyneuropathie

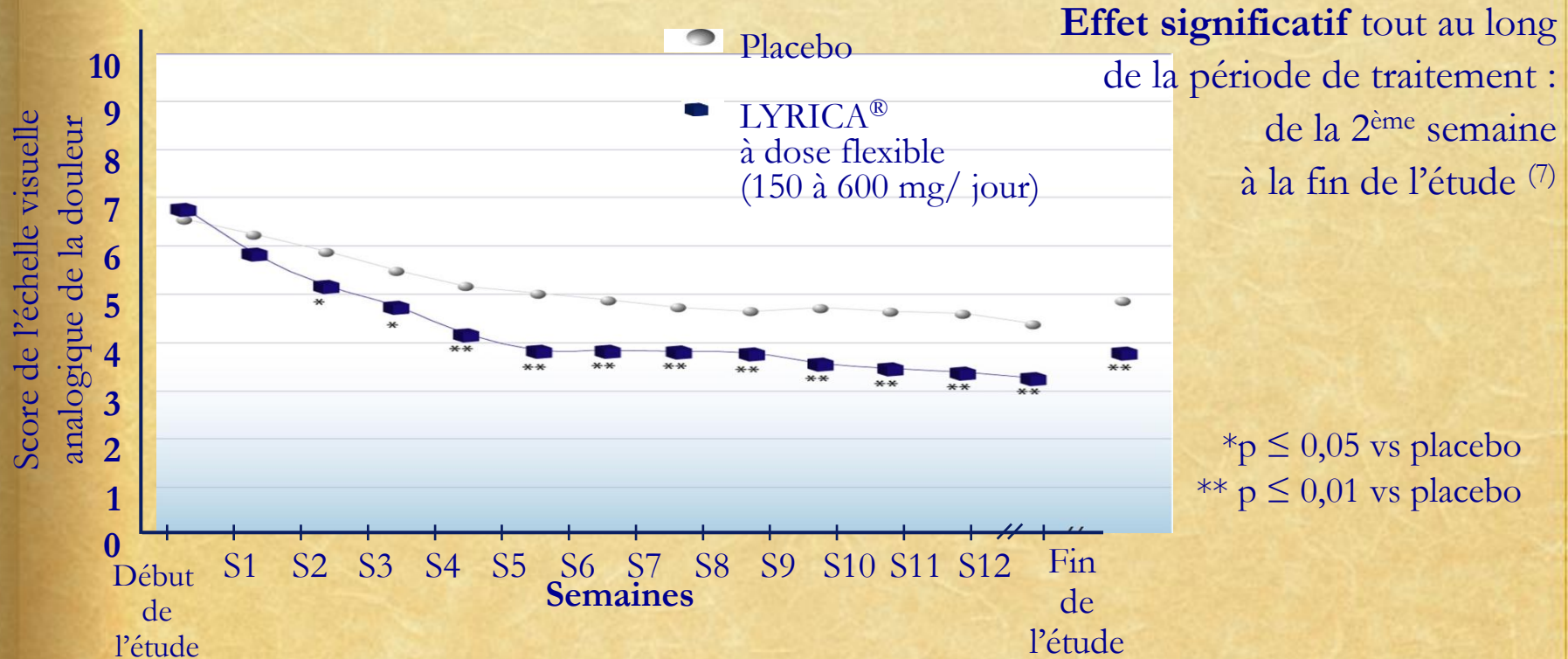


\* L'intensité de la douleur neuropathique a été consignée sur une échelle de notation numérique en 11 points (0 = aucune douleur, 10 = douleur maximale imaginable).

1. Neuropathie multiple diabétique (n = 5091)
2. Névralgie post-herpétique (n = 2187)
3. Névralgie du trijumeau (n = 1548)
4. Neuropathie multiple avec tumeur maligne (n = 406)
5. Polynévrite alcoolique (n = 803)
6. Polyneuropathie ayant une autre étiologie (n = 2379)
7. Lombalgie avec composante neuropathique (n = 4271)

# LYRICA® Efficacité maintenue dans le temps

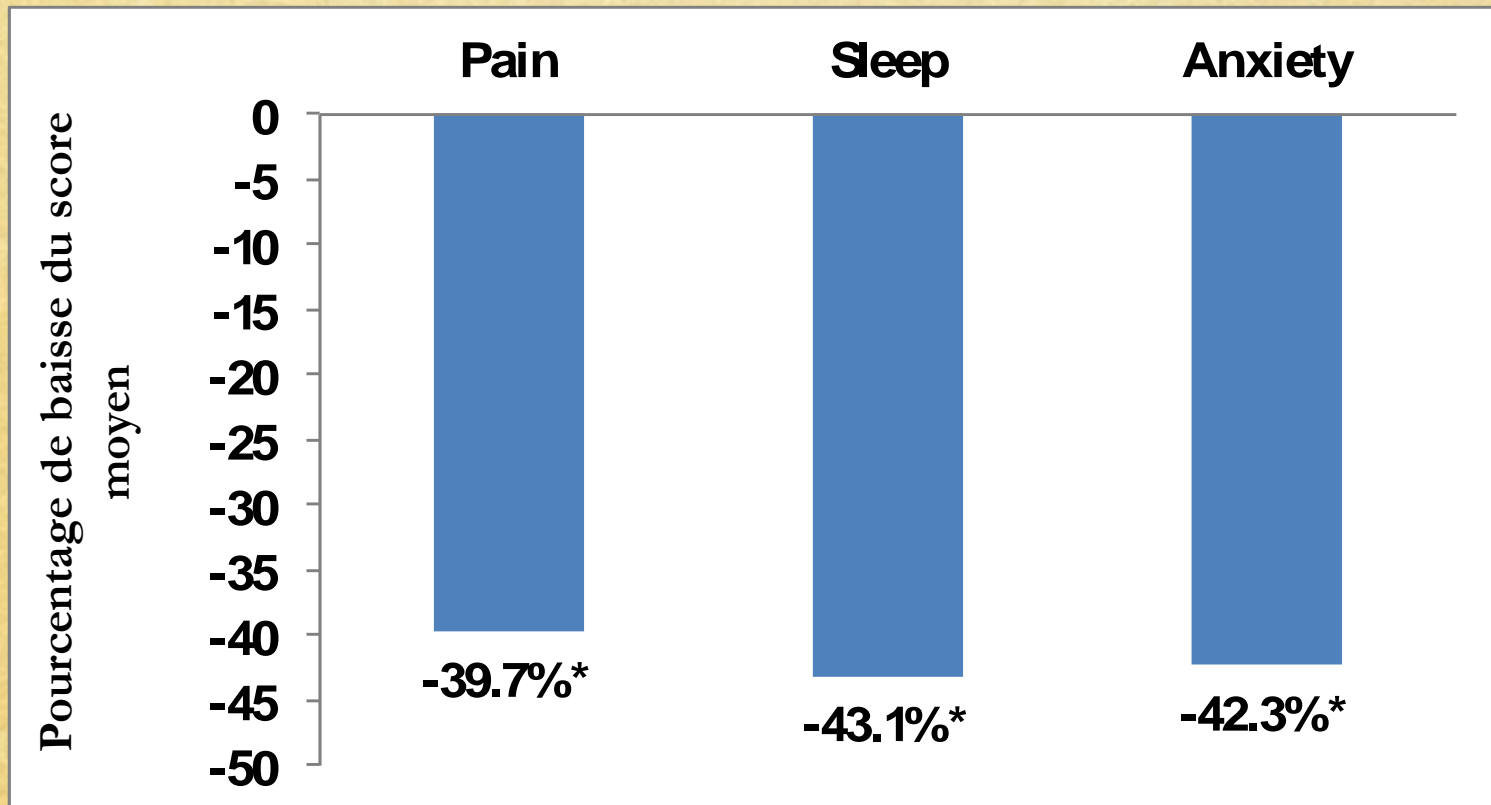
## Évolution des scores moyens hebdomadaires de la douleur



(7) Freynhagen R et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005 ; 115 (3) : 254-63 / Dossier d'AMM – étude 1008-155.

# Prégabaline

## Effets sur chacun des éléments de la douleur



\*  $p < 0,0001$  par rapport au début de l'étude.

*D'après Baron R et al. Eur J Pain 2008; 12:850-58.*

## **LYRICA® Profil pharmacocinétique simple (5)**

### **De la 1<sup>ère</sup> prise à l'équilibre**

- Pic plasmatique ou T<sub>max</sub> : 1 h
- Demi-vie d'élimination : 6,3 h
- État d'équilibre atteint en 24 - 48 h

### **De l'absorption à l'élimination**

- Biodisponibilité  $\geq 90\%$  et indépendante de la dose administrée
- Effet clinique non modifié par l'alimentation
- Pas de liaison aux protéines plasmatiques
- Produit très faiblement métabolisé (98% non métabolisés)
- Élimination rénale sous forme inchangée



# Prégabaline

## Indications

- Douleurs neuropathiques centrales et périphériques chez l'adulte

## Posologie

- 150 à 600 mg par jour, administrés en 2 ou 3 doses

## Tolérabilité

- Faible taux d'arrêt de traitement  
10.8% sous Prégabaline vs. 5.0% sous Placebo
- Bonne tolérance chez le sujet âgé
- Effets indésirables légers à modérés  
Liés a la dose  
Les plus fréquents affectent le SNC (étourdissement et somnolence)  
généralement transitoires

**Précaution d'emploi:** Insuffisance rénale

*LYRICA®, Summary of Product Characteristics, 14 July 2009 (EMEA).*

## Ajustement de la posologie de la prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne totale de Prégabaline*		Schéma posologique
	Dose de départ (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	Divisée en 2 ou 3 f.p.j.
Entre ≥ 30 et < 60	75	300	Divisée en 2 ou 3 f.p.j.
Entre ≥ 15 et < 30	25-50	150	Divisée en 1 ou 2 f.p.j.
< 15	25	75	1 f.p.j.
<b>Dose supplémentaire après une hémodialyse (mg)</b>			
	25	100	Dose supplémentaire unique

# No Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with All Drugs Studied

Insulin

Oral hypoglycemics

Diuretics

Oral contraceptive

Oxycodone

Alcohol

Lorazepam

**Anti-epileptic drugs (AEDs)**

Carbamazepine

Gabapentin

Lamotrigine

Phenytoin

Valproic acid

Phenobarbital\*

Tiagabine\*

Topiramate\*

- Multiple oral doses of pregabalin co-administered with oxycodone, lorazepam, or ethanol did not result in clinically important effects on respiration.
- Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone and may potentiate the effects of ethanol and lorazepam.

*\*Based on population pharmacokinetic analysis.  
Brockbrader et al. AES 2001. Data on file, Pfizer Inc*

# Prégabaline Lyrica®

Événement indésirable	Placebo	Prégabaline à 150 mg/jour	Prégabaline à 300 mg/jour	Prégabaline à 600 mg/jour
	%	%	%	%
n	557	176	266	511
Étourdissements	4,7	6,8	23,3	27,8
Œdème périphérique*	7,2	5,7	9,8	16,0
Somnolence	2,9	5,1	14,3	13,3
Prise de poids	0,9	4,5	3,8	8,8
Asthénie	2,2	2,3	4,9	8,6
Céphalées	6,8	6,8	6,0	6,8
Sécheresse buccale	1,3	1,7	4,9	5,9
Lésion accidentelle	2,9	2,3	2,6	5,1
Vertige	0,9	1,7	3,0	4,9
Nausées	5,2	2,3	3,0	4,5
Douleur	3,2	5,1	3,0	3,9
Infection	6,3	8,0	8,6	3,3
Œdème	0	2,3	4,9	2,0

*Données exprimées en % sauf mention contraire \* Un patient du groupe 600 mg avait à la fois un œdème et un œdème périphérique. Freeman R et al. Diabetes Care 2008; 31:1448-54*

# Oral symptomatic therapy of painful neuropathy

Drug class	Drug	Daily dose (mg)	Side Effects
Tricyclics	Amitriptyline	25-150	++++
	Imipramine	25-150	++++
SSRIs	Paroxetine	40	+++
	Citalopram	40	+++
Anticonvulsants	Gabapentin	900-1,800	++
	Lamotrigine	200-400	++
	Carbamazepine	Up to 800	+++
Opioids	Tramadol	50-400	+++
	Oxycodone CR <sup>†</sup>	10-60	++++

All medications in the table have demonstrated efficacy in randomized controlled studies, \*Mexilitene should be used with caution & with regular EKG monitoring, † Oxycodone CR may be useful as an add-in therapy in severe symptomatic neuropathy.

## Effets des antalgiques spécifiques sur les symptômes neuropathiques

Drug class	Douleur continue	Paroxysmes	Allodynie mécanique
Tricyclics	+	?	±
ISR-NA	+	?	±
Gabapentine	+	+	±
Prégabaline	+	+	±
Opioides	+	+	±
Lidocaine topique	+	?	+
Lamotrigine	+	?	-

# Douleur neuropathique périphérique

Lésion focale

Lésion diffuse

Traitement topique Xylocaine Versatis®

Traitement par monothérapie  
gabapentina ® - Laroxyl ®

Évaluer le traitement à 15 jours

Efficacité

Échec ou Efficacité Insuffisante

Maintenir le traitement

Substitution ou Bithérapie  
avec 2 classes différentes

ECHEC

Introduction d'autres traitements  
Morphinique , autres AE, IRS-NA

Stimulation  
médullaire

**\*Thérapeutiques physiques ou réadaptatives, psychologiques**  
**\*\* NTSC sauf si allodynie**

# Douleur neuropathique centrale

Traitement oral en monothérapie  
Lyrica ® - Laroxyl ® - Anafranil ®

Évaluer le traitement à 15 jours - 1

EFFICACITE

Maintenir le traitement en c

EFFICACITE  
INSUFFISANTE

Substitution ou bithérapie  
avec 2 classes différentes

ECHEC

Introduction d'autres  
traitements

Morphinique, autres AE, IRS-NA

Traitement parentéral  
morphine - kétamine

*\*Thérapeutiques physiques ou réadaptatives, psychologiques*

Drezotonie\*\*

\*\* avulsion plexique OU douleur lésionnelle de la paraplégie



# Conclusion

**Évaluation** de la douleur est un des actes médicaux les plus difficiles car la douleur est un phénomène subjectif avec plusieurs dimensions, mécanismes et un profil évolutif

**Les douleurs neuropathiques** restent globalement assez mal identifiées en dehors de situations contextuelles typiques. Elles sont mal évaluées en pratique quotidienne et souvent mal soulagées, du fait d'un traitement retardé voire inadapté

Les douleurs neuropathiques sont fréquemment associées aux douleurs par excès de nociception.

La non prise en compte de cette composante neuropathique, dans un tableau douloureux complexe, explique en partie les difficultés de prise en charge ainsi que l'inefficacité des traitements antalgiques habituels

## Conditions pour une prise en charge thérapeutique de la douleur

- ◆ Connaissance des mécanismes physiopathologiques
- ◆ Analyse séméiologique minutieuse
- ◆ Adaptation thérapeutique selon les comorbidités et les effets secondaires
- ◆ Respect les recommandations internationales