

DOULEURS NEUROPATHIQUES

Dr Richard SCHWALD – Réseau ASPER – 15 Février 2007

SOMMAIRE

DEFINITIONS	5
Douleur par désafférentation	5
Douleur neurogène.....	5
Douleur neuropathique.....	5
Douleur nociceptive.....	5
Neuropathie	5
ETIOLOGIES	6
Douleurs périphériques	6
Post traumatiques :.....	6
Neuropathies infectieuses :.....	6
Métaboliques :	6
Pathologies malignes :	6
Toxiques :	6
Maladies auto-immunes ou hématologiques :.....	7
Douleurs des maladies inflammatoires :.....	7
Neuropathies paranéoplasiques :	7
Iatrogènes : (autres que médicamenteuses).....	7
Neuropathies héréditaires	7
Post opératoires :	7
Névralgies du trijumeau, et plus rarement du glosso-pharyngien	7
Causalgies et algodystrophies	7
Rhumatologiques.....	7
Douleurs centrales (« Central pain »)	7
1. Lésions thalamiques ou sous thalamiques.....	7
2. Lésions médullaires touchant les voies sensitives.....	8
PHYSIOPATHOLOGIE	9
Les principales hypothèses physiopathologiques actuelles :	9
1. Mécanismes périphériques :	9
Sensibilisation des nocicepteurs :	9
Interactions pathologiques entre fibres :	9
Genèse d'activités anormales :	10
2. Mécanismes centraux :	10
Sensibilisation centrale :	10
Altération des systèmes de modulation de la transmission des messages nociceptifs :	11
Phénomènes de plasticité :	11
3. Autres hypothèses :	11
SEMILOGIE	12
Les expressions cliniques de la douleur neuropathique.....	12
Tableau 1 : Principaux éléments cliniques orientant le diagnostic vers une douleur neuropathique.....	13
Tableau 2 : Sémiologie des douleurs	13
DIAGNOSTIC ET EVALUATION	14
Interrogatoire	14
Diagnostic différentiel	14
Évaluation clinique de la douleur neuropathique	14
Échelles	14
Questionnaires non spécifiques.....	14
Questionnaire DN4.....	15
Topographie de la douleur	16
Cartographie des douleurs neuropathiques	17
Examens paracliniques	18
FORMES CLINIQUES DES DNLC (douleur neuropathique liée au cancer)	19
Douleurs neuropathiques d'origine tumorale	19
Douleurs neuropathiques et envahissement tumoral.....	19
Plexopathies tumorales	19
Plexopathie cervico-brachiale	19
Plexopathie lombo-sacrée.....	19
Radiculopathies tumorales.....	19
Atteintes tronculaires d'origine tumorale	19
Membres inférieurs.....	20
Membres supérieurs.....	20

Thorax.....	20
Région crano-cervicale.....	20
Atteinte du système nerveux central.....	20
Compression nerveuse tumorale : quelles particularités ?	20
Douleurs neuropathiques et envahissement métastatique	21
Métastases osseuses.....	21
Métastases au niveau des tissus mous.....	21
Méningite carcinomateuse	21
Douleurs neuropathiques paranéoplasiques	21
Polyneuropathies paranéoplasiques (PNP)	21
Polyneuropathie sensitive paranéoplasique de Denny-Brown	21
Polyneuropathie sensitivomotrice dite terminale.....	22
Polyneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques.....	22
Polyneuropathies ischémiques	22
Douleurs neuropathiques et cachexie	22
Douleurs neuropathiques et zona.....	22
Douleurs neuropathiques iatrogènes	23
Douleurs neuropathiques post-chirurgicales	23
Douleurs neuropathiques post-chimiothérapie.....	24
Douleurs neuropathiques post-radiothérapie	24
TRAITEMENTS DES DOULEURS NEUROPATHIQUES	25
Généralités	25
Réflexion sur les composantes algogènes des douleurs neuropathiques	25
Règles générales de prise en charge thérapeutique :	26
Règles générales concernant les médicaments :	26
Les traitements médicamenteux des douleurs neuropathiques	27
Antidépresseurs.....	27
Anti-épileptiques	29
Analgésiques morphiniques	32
Opioïdes : Tramadol.....	32
Anesthésiques locaux	34
Antagonistes des récepteurs NMDA	35
Autres traitements pharmacologiques	35
Traitements non-médicamenteux	37
La neurostimulation transcutanée (TENS)	37
Antalgie interventionnelle	38
Autres traitements non médicamenteux.....	38
Arbre décisionnel de prise en charge des douleurs neuropathiques	40
LEXIQUE	41
Lexique de la douleur	41
Algodystrophie.....	41
Allodynie	41
Analgésie	41
Anesthésie	41
Anesthésie douloureuse.....	41
Antalgie	41
Causalgie	41
Douleur	41
Douleur par désafférentation.....	41
Douleur neurogène.....	41
Douleur neuropathique.....	41
Douleur nociceptive	42
Dysesthésies	42
Hyperalgésie.....	42
Hyperesthésie.....	42
Hyperpathie	42
Hypoalgésie	42
Hypoesthésie.....	42
Neuropathie	42
Névralgie.....	42
Névrite.....	42
Névrome	43
Paresthésies	43

Syndrome douloureux régional complexe	43
Tinel (signe de)	43
Topographie.....	43
Troubles trophiques.....	43
Troubles vasomoteurs.....	43
Lexique des mécanismes physiologiques	43
Canaux ioniques.....	43
Contrôles descendants.....	43
Décharges ectopiques.....	43
Éphapses	43
Fibres A alpha et A bêta.....	44
Fibres A delta et C.....	44
« Gate-control » ou Contrôle du portillon.....	44
NMDA (récepteur)	44
Nocicepteurs.....	44
Plasticité.....	44
Sensibilisation centrale.....	44
Sensibilisation périphérique des nocicepteurs	44
Sympathique.....	44
Lexique des traitements	44
Antalgiques	44
Antalgiques centraux.....	44
Antalgiques périphériques.....	45
Bloqueurs des canaux sodiques non antiépileptiques	45
Co-antalgiques.....	45
Topiques	45
RÉFÉRENCES	46
Références françaises	46
Références anglaises.....	47

DEFINITIONS

Douleur

Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en ces termes. (IASP : International Association for the Study of Pain)

Douleur par désafférentation

La définition est la même que celle de la douleur neuropathique qui est un terme plus récent et actuellement préféré

Douleur neurogène

La définition est la même que celle de la douleur neuropathique qui est un terme plus récent et actuellement préféré

Douleur neuropathique

Douleurs secondaires à une lésion

- du système nerveux périphérique (douleurs neuropathiques périphériques)
- du système nerveux central (douleurs neuropathiques centrales).

Ces douleurs peuvent être liées à des lésions très diverses touchant le système nerveux.

Les caractéristiques cliniques de ces douleurs sont particulières et les distinguent de toutes les autres douleurs.

Les douleurs neuropathiques se caractérisent par une prise en charge thérapeutique spécifique.

En effet, elles sont peu sensibles aux antalgiques usuels et sont traitées en première intention par des antiépileptiques et/ou des antidépresseurs.

Douleur nociceptive

Différente de la douleur neuropathique, la douleur nociceptive est secondaire à une stimulation des nocicepteurs sans lésion du système nerveux. Elle est habituellement sensible aux antalgiques usuels.

Neuropathie

Pathologie du système nerveux périphérique qui peut toucher

- un seul nerf : mono neuropathie (ex-mononévrite),
- plusieurs nerfs : mono neuropathie multiple (ex-multinévrite),
- ou diffuser bilatéralement : polyneuropathie (ex polynévrite ou ex-polyradiculonévrite).

ETIOLOGIES

Douleurs périphériques

Principales étiologies des douleurs neuropathiques périphériques		
Traumatiques	Post opératoire Accidentel	+++
Infectieuses	Zona VIH	+++
Métaboliques	Diabète	+++
Cancéreuses	Infiltration, compression Irradiation Chimiothérapie	+++
Toxiques	Médicaments** Alcool Toxiques industriels	+++ +
Immunes Hématologiques	Gougerot-Sjögren Dysglobulinémie Lymphomes	++
Idiopathiques	Polyneuropathie sensitive distale à petites fibres	++
Héréditaires	Amylose Maladie de Fabry	+

Post traumatiques :

- Elles résultent de lésions traumatiques généralement liées à un accident aigu : plaie, contusion, section du nerf (par exemple, lors de tentative d'autolyse au niveau du poignet) ou arrachement (par exemple, avulsion du plexus brachial lors d'accidents d'auto ou de moto).

Neuropathies infectieuses :

- Algies post zostériennes (APZ) + + +
- SIDA ...

Métaboliques :

- Diabète + + +
- Hypothyroïdie
- Insuffisance rénale chronique

Pathologies malignes :

- Syndrome de Pancoast Tobias au cours du cancer de l'apex pulmonaire

Toxiques :

- Alcool, Plomb
- Étiologies médicamenteuses des douleurs neuropathiques périphériques :
 - Amiodarone
 - Perhexiline
 - Propafenone
 - Disulfiram
 - Sels d'or
 - Antiviraux
 - Vinca-alkaloïdes
 - Sels de platine
 - Taxanes

Maladies auto-immunes ou hématologiques :

- Dysglobulinémie : myélome, maladie de Waldenström, gammapathie monoclonale bénigne
- Lymphome
- Syndrome de Gougerot-Sjögren

Douleurs des maladies inflammatoires :

- Syndrome de Guillain-Barré
- Péri Artérite Noveuse + + +, Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus Erythémateux Disséminé

Neuropathies paranéoplasiques :

- Neuropathie sensitive de DENNY-BROWN

Iatrogènes : (autres que médicamenteuses)

- Plexite post radique

Neuropathies héréditaires

- Maladie de Fabry
- Amylose
- Neuropathie tomaculaire

Post opératoires :

Sciatalgie neuropathique + + + Certains actes chirurgicaux peuvent entraîner des lésions nerveuses post-opératoires (chirurgie des varices des membres inférieurs, mammectomie, hernie discale opérée pour sciatique, ...). La situation la plus connue est celle des douleurs « fantômes » retrouvées chez les amputés.

Névralgies du trijumeau, et plus rarement du glosso-pharyngien

Causalgies et algodystrophies

Elles dépassent le cadre strict des douleurs neuropathiques périphériques car elles impliquent davantage le système nerveux sympathique.

Rhumatologiques

- Certains problèmes rhumatologiques (arthrose, hernie discale, ...) peuvent comprimer des racines nerveuses et entraîner des douleurs neuropathiques localisées selon le territoire de la racine ou du nerf comprimé (sciatique, radiculalgie).
- Syndromes canaux : Le nerf est comprimé par le rétrécissement d'un canal anatomique qu'il emprunte (canal carpien, canal tarsien...)

Douleurs centrales (« Central pain »)

Etiologies des douleurs neuropathiques centrales par ordre de fréquence décroissante	
Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques	Environ 10% des patients
Traumatismes médullaires	Environ 30% des patients paraplégiques
Sclérose en plaques	Environ 30% des patients
Syringomyélie	Environ 80% des patients

1. Lésions thalamiques ou sous thalamiques

- AVC +++ ischémique ou hémorragique
- A part, l'algo-hallucinoze ou membre fantôme douloureux

2. Lésions médullaires touchant les voies sensibles

- Traumatisme médullaire +++
- Compression médullaire lente (tumeur, malformation, hernie discale)
- Ischémie médullaire
- SEP +++
- Syringomyélie
- Tabès

Concernant la fréquence respective des étiologies centrales des douleurs neuropathiques : les AVC Ischémiques ou hémorragiques représentent 10 % des patients dans un **intervalle libre allant de 1 mois à 1 an**.

30% des patients avec un antécédent de traumatisme médullaire présentent des douleurs neuropathiques débutant entre 3 mois et un an et demi après le traumatisme.

30% des patients atteints de sclérose en plaques présentent des douleurs neuropathiques

80 % des patients avec un antécédent de syringomyélie présentent des douleurs neuropathiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie est mal connue malgré la mise au point et le développement de nouveaux modèles de lésions nerveuses chez l'animal.

Des travaux de recherche récents ont conduit à l'élucidation de certains mécanismes cellulaires et moléculaires pouvant être à l'origine du développement de nouveaux agents pharmacologiques.

Il faut remarquer la **multiplicité des mécanismes potentiellement en cause**. Il est possible que des symptômes différents (douleurs spontanées, allodynie, hyperalgésie) dépendent de mécanismes distincts et puissent donc bénéficier d'un traitement spécifique

Les principales hypothèses physiopathologiques actuelles :

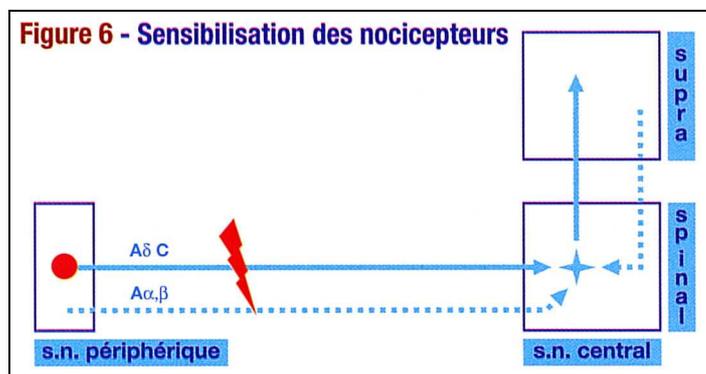
- **Des mécanismes périphériques**
 - la sensibilisation des nocicepteurs,
 - les interactions pathologiques entre les fibres (éphapses),
 - la genèse d'activités anormales,
- **Des mécanismes centraux**
 - la sensibilisation centrale,
 - l'altération des systèmes de modulation,
 - les remaniements histologiques (phénomènes de plasticité).

1. Mécanismes périphériques :

3 types d'altérations périphériques pourraient être à l'origine des douleurs neuropathiques :

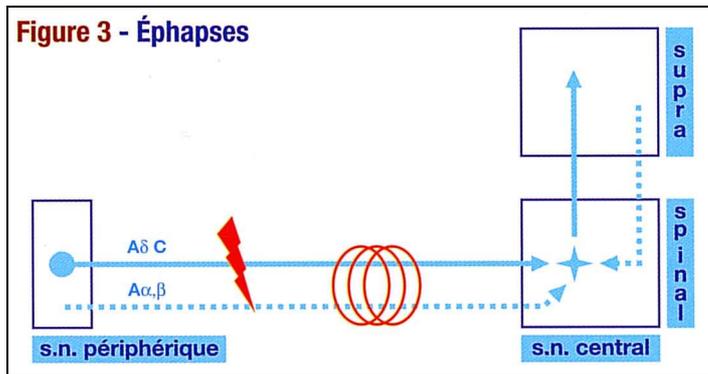
Sensibilisation des nocicepteurs :

- activité spontanée
- diminution du seuil d'activation
- augmentation de la réponse aux stimulations



Interactions pathologiques entre fibres :

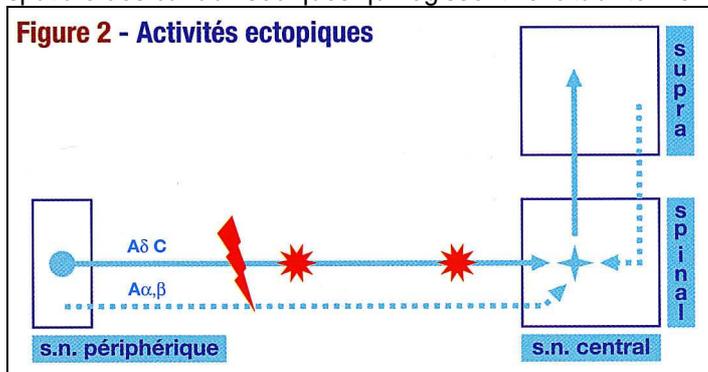
En rapport avec la formation d'éphapses, qui sont des connexions artificielles liées à l'apposition anormale de fibres entre elles, à l'origine de véritables courts-circuits.



Genèse d'activités anormales :

Une des conséquences d'une lésion nerveuse périphérique est l'apparition d'activités anormales au sein des fibres lésées, encore appelées « activités ectopiques » car elles ne sont pas générées au niveau des terminaisons nerveuses mais peuvent naître de bourgeons de régénération, de plaques de démyélinisation....

Elles sont en rapport avec une dysrégulation de la synthèse et une redistribution de la répartition spatiale des canaux sodiques qui régissent l'excitabilité membranaire.



2. Mécanismes centraux :

Sensibilisation centrale :

Elle correspond à un état d'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs médullaires qui se traduit sur le plan électrophysiologique par :

- l'augmentation de leur activité spontanée
- l'augmentation des réponses aux stimulations mécaniques

Le glutamate, (AAE) y joue un rôle essentiel en activant de manière soutenue les récepteurs NMDA (N méthyl D aspartate), conduisant ainsi à cet état d'hyperexcitabilité.

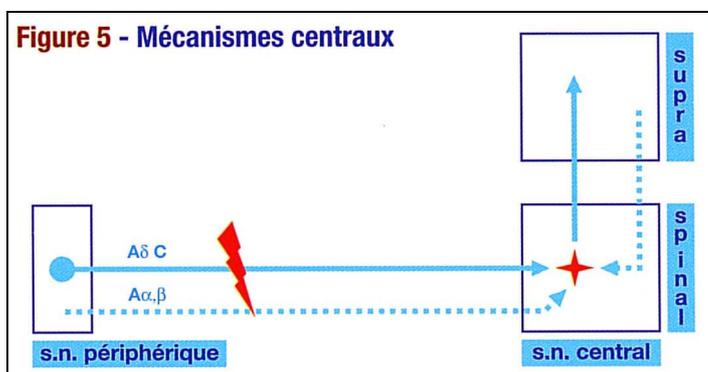
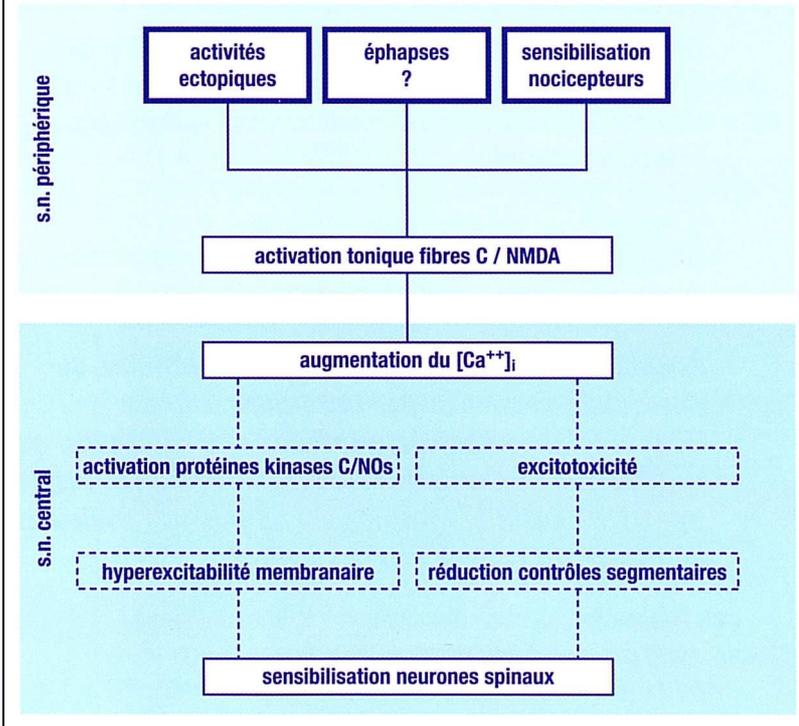


Tableau 6 - Mécanisme physiopathologique liant NMDA et sensibilisation centrale



Altération des systèmes de modulation de la transmission des messages nociceptifs :

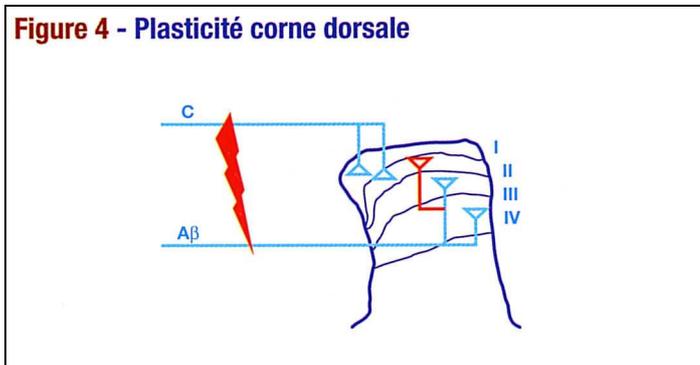
En rapport avec la réduction dans la corne postérieure de la moelle de 2 neuromédiateurs inhibiteurs, jouant un rôle capital dans les processus d'inhibition segmentaire, à savoir :

- GABA + + +
- Glycine

Phénomènes de plasticité :

Les lésions nerveuses périphériques entraînent des modifications morphologiques complexes au niveau de la corne postérieure de la moelle :

- phénomènes dégénératifs, mais également
- phénomènes de régénération,
- et surtout une modification de l'organisation topographique des terminaisons des afférences primaires.



3. Autres hypothèses :

- activation pathologique des récepteurs propres du nerf (nervi nervorum)
- activation des macrophages après lésion nerveuse qui induisent la production de cytokines (TNF α + + +) et augmentent ainsi la fréquence des décharges ectopiques

SEMILOGIE

Les expressions cliniques de la douleur neuropathique

En général très différentes de celles des douleurs nociceptives, les expressions cliniques de la douleur neuropathique méritent d'être bien connues des médecins.

Des éléments cliniques particuliers sont susceptibles de faciliter l'orientation diagnostique :

- **1. Des plaintes douloureuses caractéristiques, spontanées et/ou provoquées**
 - **une composante continue**, décrite souvent en terme de « brûlures » ou d'autres sensations anormales : fourmillements, engourdissements, picotements, impression d'étau, arrachement, piqûre, morsure.
 - **une composante paroxystique** perçue souvent comme des « décharges électriques », fulgurantes, imprévisibles mais aussi comme des sensations de broiement, de déchirement, d'élancements, d'arrachement ou de striction.
 - Enfin, les patients insistent toujours sur **le caractère extrêmement désagréable**, pénible, obsédant, inquiétant, étrange ou bizarre de ces sensations dont ils n'identifient facilement ni l'origine, ni la cause.
 - **Les douleurs présentent des caractères particuliers :**
 - **une hyperalgésie** : réponse anormalement intense à une stimulation douloureuse. Elle peut être mécanique ou thermique
 - **une allodynie** : déclenchée ou aggravée par une stimulation mécanique ou thermique normalement indolore
 - **une hyperesthésie**, terme générique regroupant les 2 éléments précédents
 - **la localisation** irradie souvent largement au-delà du territoire correspondant à la lésion.
 - Quelle qu'en soit la cause, la douleur neuropathique est souvent **aggravée par l'activité** (pire en fin de journée), la fatigue ou la tension nerveuse.
 - **Les conséquences psychologiques** sont importantes : anxiété, irritabilité, isolement social voire syndrome dépressif. Les patients peuvent ressentir un sentiment de culpabilité devant le caractère étrange de cette douleur. Ces douleurs peuvent être amplifiées ou atténuées par l'humeur du patient. Un syndrome dépressif accentuera la douleur neuropathique, un moment de détente la calmera.
- **2. Des sensations anormales non douloureuses :**
 - **dysesthésies** : Sensations cutanées anormales et désagréables, spontanées ou provoquées : picotements, fourmillements désagréables, prurit, sensations d'insecte sous la peau.
 - **paresthésies** : C'est le caractère non désagréable qui permet la distinction avec les dyssthésies qui ne sont pas décrites en ces termes.
- **3. Des antécédents de lésions neurologiques avec, habituellement, la notion d'un intervalle libre**
- **4. Une topographie neurologique de la douleur en fonction de la localisation des lésions**
- **5. Des troubles objectifs de la sensibilité à l'examen clinique :**
 - des signes sensitifs déficitaires, systématisés : hypo ou anesthésie à des modalités de stimulation variables
 - et parfois des signes sympathiques : augmentation de la chaleur locale, œdème, modifications vasomotrices et sudorales.
- **6. La notion de l'inefficacité relative ou totale des antalgiques classiques.**

Les douleurs neuropathiques s'expriment par **le caractère aléatoire et éminemment variable de l'association** de ces différents symptômes, et elles ne comportent pas nécessairement l'ensemble de ces symptômes.

Tableau 1 : Principaux éléments cliniques orientant le diagnostic vers une douleur neuropathique

1. Plaintes douloureuses caractéristiques
<p>Douleurs spontanées, survenant sans stimulus, associant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un fond douloureux permanent à type de brûlure, d'étai, d'arrachement... • une composante paroxystique à type de décharges électriques, d'élançements...
<p>Douleurs provoquées, souvent encore plus intenses que les douleurs spontanées : l'allodynie mécanique au frottement ou à la pression en est un aspect typique.</p>
2. Sensations non douloureuses anormales
Dysesthésies et paresthésies
3. Lésion neurologique dans les antécédents avec fréquemment un intervalle libre
<p>Les douleurs neuropathiques sont en général séquellaires (contrairement aux douleurs nociceptives qui résultent de lésions tissulaires évolutives), avec apparition de la douleur de quelques jours à plusieurs mois voire plusieurs années après la survenue de la lésion.</p>
4. Topographie neurologique de la douleur
<p>Le territoire de la douleur répond à une systématisation neurologique et est variable selon la localisation de la lésion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • périphérique (tronculaire, radiculaire, plexique, polyneuropathique), • centrale (encéphalique, médullaire). <p>Pour cette étape importante du diagnostic, il est recommandé d'utiliser des modèles pré dessinés.</p>
5. Troubles objectifs de la sensibilité à l'examen clinique
<p>Signes négatifs d'hyposensibilité : hypoalgésie, hypoesthésie.</p> <p>Signes positifs d'hyposensibilité : allodynie, hyperalgésie, hyperpathie.</p>
6. Douleur non calmée par les antalgiques usuels

Tableau 2 : Sémiologie des douleurs

Sémiologie des douleurs neuropathiques				
Douleurs spontanées		Douleurs provoquées		Sensations anormales non douloureuses
		Stimulation normalement non nociceptive	Stimulation normalement nociceptive	
Continues	Discontinues	Allodynie	Hyperalgésie	Dysesthésies Paresthésies
Brûlure Etau Arrachement...	Décharges électriques Elancements...	Mécanique et/ou thermique		Fourmillement Picotement Démangeaisons
		Statique Dynamique	Chaud Froid	

DIAGNOSTIC ET EVALUATION

Interrogatoire

- **L'histoire de la douleur**
Date de début, mode d'installation, évolution jusqu'à la consultation, avec ses niveaux d'intensité et ses variations topographiques éventuelles.
- **La description des douleurs**
 - 14 qualificatifs proposés au patient (battement, brûlure, coup de poignard, crampe, décharge électrique, écrasement, élancement, étai, fourmillement, douleur irradiante, pénétrante, piqûre, serrement, tiraillement)
 - des items concernant leurs modalités de survenue, leur évolution au cours du nyctémère avec une cotation de 0 à 10 pour décrire leur intensité.
 - S'y ajoute la mention d'éventuels facteurs de déclenchement ou d'aggravation, d'ordre mécanique, positionnel, cutané ou autre.
- **L'identification de l'étiologie si possible**
 - Atteinte du système nerveux périphérique
 - Atteinte du système nerveux central
- **L'évaluation du retentissement** de la douleur sur la vie du patient (activités familiales, loisir, sociales et professionnelles), mais également sur les fonctions cognitives, le sommeil et/ou l'humeur, incluant les pertes éventuelles de fonction corporelle, d'autonomie.

Diagnostic différentiel

Deux causes classiques d'erreurs doivent être connues :

- la première erreur concerne le **syndrome d'impatience des membres inférieurs** (restless legs syndrome) qui s'exprime par une sensation désagréable, parfois à la limite du tolérable, mais toujours très difficile à décrire : sensation de picotement ou de ruissellement ou de brûlure, toujours accompagnée d'un impérieux besoin de bouger. Deux caractères sont typiques : la gêne survient de préférence le soir et la nuit ; elle est favorisée par l'immobilité, et soulagée, au moins en partie, par le mouvement.
- La deuxième erreur concerne les **syndromes canaux** mettant en jeu des structures nerveuses peu connues : ainsi le syndrome canalaire du nerf sus-scapulaire génère une douleur qui est volontiers confondue avec une douleur musculaire ou osseuse de la région scapulaire. On pourrait multiplier les exemples de syndromes canaux méconnus, comme la compression du fémoro-cutané sous l'épine iliaque, les compressions des nerfs interdigitaux, le syndrome du tunnel tarsien avec brûlures plantaires.

Évaluation clinique de la douleur neuropathique

Échelles

Elles sont un moyen de communication simple, accessible à tous, validé, intéressant pour suivre l'évolution de la douleur chez un même malade. Elles peuvent évaluer la douleur moyenne, la douleur au moment présent, au moment maximal et minimal sur les 24 heures, au moment d'un effort... L'évaluation des douleurs paroxystiques est complétée par la détermination du nombre et de la durée des paroxysmes quotidiens. L'autoévaluation globale de la douleur par le patient lui-même est réalisée au moyen d'échelles telles que :

- l'échelle verbale simple,
- l'échelle visuelle analogique (EVA), éventuellement couplée à une échelle numérique au verso (échelle numérique de Likert),
- Le questionnaire Douleur de Saint-Antoine (QDSA).

Questionnaires non spécifiques

Divers questionnaires par listes de qualificatifs évaluent les différentes dimensions de la douleur chronique. Certains qualificatifs ont valeur d'orientation diagnostique ou expriment l'intensité de la douleur et sa

répercussion affective. Certains questionnaires non spécifiques sont très utiles en pratique courante. Il est néanmoins possible d'utiliser certains d'entre eux faute de mieux. Il s'agit notamment du Questionnaire Douleur de Saint Antoine (QDSA) dont la version abrégée à 16 items, plus facilement utilisable en consultation, explore sur les 9 premiers items le versant sensoridiscriminatif de la douleur, et sur les 7 derniers son versant affectif et émotionnel.

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire une douleur.

Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement (depuis les 8 derniers jours), répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

QDSA Abrégé	0	1	2	3	4
	Absent	Faible	Modéré	Fort	Extrêmement fort
Elancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En étau					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillements					
Lourdeur					
Epuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Enervante					
Exaspérante					
Déprimante					

Questionnaire DN4

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est un outil simple de diagnostic. (D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57.)

- Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :
- Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- La somme obtenue donne le Score du patient, noté sur 10.
- **Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (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 ou 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

Topographie de la douleur

Le contexte et la topographie de la douleur permettent souvent d'orienter le diagnostic vers une douleur par lésion nerveuse.

La douleur neuropathique comporte une topographie caractéristique liée au site lésionnel :

- tronculaire (radial, médian, péronier, etc.),
- radiculaire (nerf intercostal, racines cervicales, ou racines lombaires L5, S1 comme dans une sciatalgie, etc.),
- ou plexique (plexus brachial, lombaire).

La douleur neurologique centrale a une distribution différente, également caractéristique :

- bilatérale à niveau supérieur dans la paraplégie,
- hémicorps dans les lésions encéphaliques.

Toutefois, certaines topographies peuvent être trompeuses et ne respectent pas toujours des territoires nerveux.

Cartographie des douleurs neuropathiques

La cartographie développée principalement sous la direction de P. Baud, a pour objectif essentiel de **fournir un outil d'aide au diagnostic** lui permettant d'affiner celui-ci et de **rendre claires et lisibles, pour tout utilisateur, les données de l'examen clinique.**

Cet outil pourrait déboucher sur des perspectives de suivi des patients, avec l'observation de l'efficacité et de la tolérance des traitements, dans un objectif réel d'amélioration symptomatique des douleurs neuropathiques.

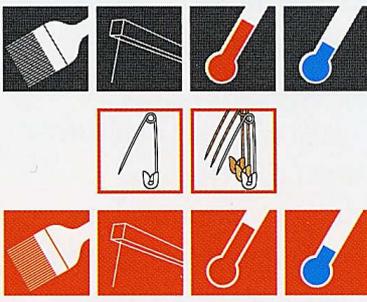
En pratique la cartographie du corps humain permet à partir de l'interrogatoire de :

- **Localiser la douleur** décrite par le patient **sur un schéma corporel** de face et de dos.
- **Indiquer son mode de manifestation** (douleur continue, permanente ou discontinue, intermittente)
- De coter de 0 à 10 **son intensité.**

L'examen clinique du patient est représenté par des **vignettes iconographiques** illustrant :

- les types de déficit de sensibilité et/ou d'allodynie observés par l'examen à la brosse, filament de Von Frey, tubes chaud et froid
- l'existence ou non d'une hyperalgésie ou d'un phénomène de sommation.
- la localisation des déficits de sensibilité et/ou allodynies observés sur les schémas corporels.

Modalités du relevé topographique



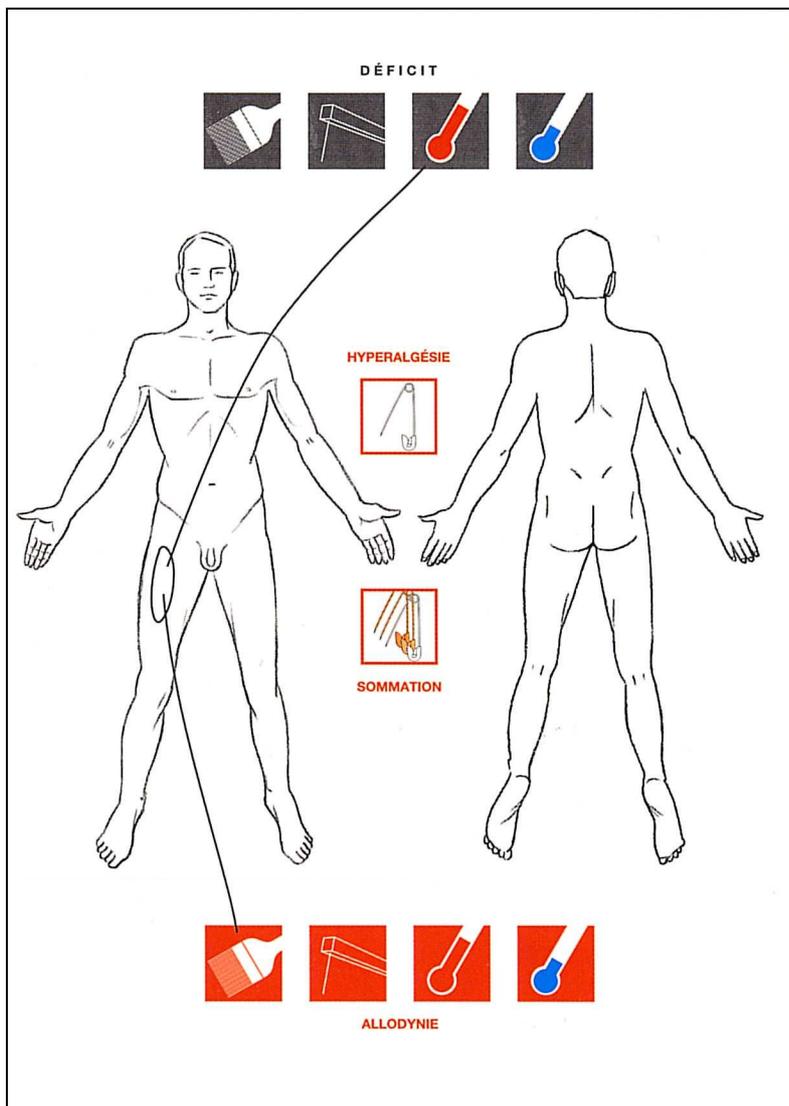
Les pictogrammes utilisés sur ce modèle représentent :

- en gris : déficit de sensibilité
- en rouge : allodynie
- en cerné rouge : hyperalgésie
- le pinceau représente l'exploration de la sensibilité mécanique dynamique,
- le monofilament la sensibilité mécanique statique,
- les tubes chaud et froid la sensibilité thermique.
- l'épinglet représente le stimulus normalement douloureux par piqûre,
- les 3 épinglets la recherche d'un phénomène de sommation (2 piqûres par seconde pendant 30 secondes).

Exemple de relevé topographique

Sur l'exemple reproduit ici, le territoire (correspondant au crural) a été entouré. L'examen a permis de préciser l'existence au sein du territoire :

- D'une allodynie mécanique dynamique désignée par le pinceau sur fond rouge
- D'une hypoesthésie thermique au chaud désignée par un tube d'eau chaude sur fond gris



Examens paracliniques

Les examens complémentaires n'apportent rien au diagnostic de douleur neuropathique. Un bilan paraclinique peut être éventuellement demandé pour mieux évaluer l'étendue des lésions nerveuses (IRM, électromyogrammes...)

FORMES CLINIQUES DES DNLC (douleur neuropathique liée au cancer)

Douleurs neuropathiques d'origine tumorale

Il s'agit de la première catégorie, la maladie cancéreuse en elle-même pouvant être à l'origine de la symptomatologie douloureuse. Seront distingués l'envahissement tumoral locorégional, puis général et enfin les syndromes paranéoplasiques.

Douleurs neuropathiques et envahissement tumoral

L'envahissement tumoral direct est essentiellement responsable d'atteintes du système nerveux périphérique. Plusieurs catégories peuvent ainsi être distinguées en fonction du niveau d'atteinte.

Plexopathies tumorales

Les atteintes plexiques sont liées soit à un infiltrat de cellules néoplasiques, soit à une compression mécanique extrinsèque ; dans les 2 cas le tableau clinique est comparable, avec une atteinte neurologique progressive. Dans un premier temps il s'agit de dysesthésies puis rapidement de réelles douleurs neuropathiques, intenses et quasi-constantes, avec signes de dénervation électrophysiologique.

Plexopathie cervico-brachiale

La plexopathie cervico-brachiale peut être due à la compression directe par des structures ganglionnaires dans le cadre des lymphomes, mais plus fréquemment par un cancer des tissus mous. Les masses tumorales craniocervicales engendrent une atteinte plexique supérieure (C5, C6), avec une symptomatologie proximale au niveau du membre supérieur homolatéral. Les tumeurs de l'apex pulmonaire sont à l'origine d'une plexopathie inférieure (C7, C8, T1), les douleurs étant plus distales et intéressant les 4^e et 5^e doigts ; elles réalisent le classique syndrome de Pancoast-Tobias lorsqu'il existe une lyse de la première côte et un syndrome de Claude Bernard Horner.

Plexopathie lombo-sacrée

La plexopathie lombo-sacrée est principalement causée par les cancers colorectaux, et dans une moindre mesure par les tumeurs pelviennes (col et corps utérins, vessie, prostate). Le niveau d'atteinte permet également de distinguer 2 tableaux. La plexopathie lombo-sacrée supérieure (L2, L3, L4) génère des douleurs abdominales basses avec irradiation vers le flanc puis la face antérieure de la cuisse, le réflexe rotulien étant altéré. L'atteinte plexulaire inférieure (L5, S1) est plutôt à l'origine de douleurs périnéales, puis à la face latéro postérieure de la cuisse et de la jambe, et plus fréquemment à la face plantaire du pied ; une altération des réflexes achilléen et/ou anal est retrouvée.

Radiculopathies tumorales

Une radiculalgie neuropathique peut être la conséquence d'une compression radiculaire prolongée, anatomiquement avant la participation de la racine à la constitution d'un plexus ou d'un nerf intercostal : le plus souvent il s'agit d'une tumeur d'origine vertébrale. Une atteinte méningée occasionne plutôt un tableau pluriradiculaire.

Atteintes tronculaires d'origine tumorale

Tout tronc nerveux peut potentiellement être atteint lors de l'extension tumorale mais quelques tableaux sont plus fréquents.

Membres inférieurs

Les douleurs neuropathiques dans les territoires cruraux (face antérieure de la cuisse) et sciatiques (face postéro-latérale de la jambe et pied) sont la conséquence des tumeurs de la cuisse, principalement les sarcomes. Une tumeur pelvienne (prostate, vessie, col utérin) peut être compressive dans leur trajet intra pelvien, mais dans ce cas, c'est essentiellement le nerf obturateur qui est lésé, la symptomatologie douloureuse intéressant alors les 2/3 inférieurs de la face interne de la cuisse. Le nerf cutané latéral de la cuisse (sensitif pur) peut être atteint lors des tumeurs pelviennes, avec développement d'une véritable meralgie paresthésique neuropathique (face antérolatérale de la cuisse, en raquette).

Membres supérieurs

Au niveau des membres supérieurs, les sarcomes de l'humérus et les tumeurs de la région du coude compriment préférentiellement les nerfs ulnaires (douleurs du bord interne de la main et des 2 derniers doigts) et radial (bord externe de la main et pouce, voire face postérieure de l'avant-bras).

Thorax

L'envahissement de la paroi thoracique par une tumeur pulmonaire ou pleurale peut engendrer des douleurs neuropathiques en hémi ceinture caractéristiques de l'atteinte des nerfs intercostaux.

L'extension locorégionale des cancers pulmonaires et mammaires peut atteindre le nerf intercostobrachial de HYRTL, qui réalise une anastomose entre la deuxième racine thoracique et le nerf cutané médial du bras.

Du fait de cette caractéristique anatomique, les douleurs neuropathiques peuvent concerner la région axillaire et/ou la face médiale du bras et/ou la zone antéro-supérieure du thorax.

Région crano-cervicale

Enfin, les tumeurs crano-faciales peuvent envahir les nerfs crâniens, et principalement le nerf trijumeau, soit au niveau tronculaire, soit après sa séparation en 3 branches (ophtalmique, maxillaire et mandibulaire), le territoire douloureux dépendant de cette division et de la localisation tumorale. Les carcinomes pharyngiens ont par ailleurs tendance à comprimer le nerf glosso-pharyngien, provoquant des douleurs pharyngées et/ou cervicales, avec irradiation caractéristique vers l'oreille et la mastoïde.

Atteinte du système nerveux central

La compression médullaire constitue la principale urgence médicale de la maladie cancéreuse. Celle-ci est principalement extrinsèque en cas de tumeurs vertébrales; la symptomatologie douloureuse neuropathique peut alors être présente à l'étage lésionnel (à la limite supérieure du déficit sensitif séquellaire), mais également, en fonction de la sévérité de l'atteinte, en sous lésionnel. Les radiculalgies neuropathiques sont plus fréquemment bilatérales au niveau thoracique et unilatérales aux niveaux cervical et lombaire. La compression peut également être d'origine intrinsèque en cas de tumeur nerveuse centro-médullaire, réalisant un véritable syndrome syringomyélique, avec atteinte bilatérale et suspendue des sensibilités douloureuses et thermiques (croisement au niveau centro-médullaire des fibres qui vont constituer les faisceaux spino-thalamiques).

Les tumeurs cérébrales avec envahissement du thalamus pourraient être à l'origine de douleurs neuropathiques centrales, mimant un syndrome thalamique, mais la littérature reste pauvre à ce sujet.

L'envahissement tumoral direct est essentiellement responsable d'atteintes du système nerveux périphérique.

Compression nerveuse tumorale : quelles particularités ?

Les douleurs neuropathiques par compression tumorale maligne sont-elles comparables à celles qui sont la conséquence d'une compression non maligne, tel le conflit disco-radulaire à l'étage lombaire ? **C'est la constatation de l'absence fréquente d'allodynie mécanique dans les DNLC d'origine tumorale qui est à l'origine de cette question.** Une étude japonaise a récemment tenté de faire progresser le débat : un modèle animal de sciatalgie neuropathique a été développé, soit par constriction nerveuse chronique (groupe 1), soit par développement d'un sarcome fémoral (groupe 2). Les auteurs ont pu confirmer la

disparition progressive de l'allodynie mécanique dans le groupe 2, en parallèle avec le développement tumoral et l'anesthésie de la zone douloureuse, alors que l'allodynie persistait dans le groupe 1. Par ailleurs, l'étude microscopique des structures nerveuses comprimées a mis en évidence une atteinte préférentielle des fibres myélinisées de gros calibre dans le groupe 1 et, *a contrario*, celle des fibres de petit calibre dans le groupe 2. Shimoyama évoque le **rôle hypothétique des cytokines** d'origine macrophagique (principalement du *Tumor Necrosis Factor*) pour expliquer ces différences, et pousse à la poursuite d'études sur les DNLC d'origine tumorale, qui, du fait d'un profil très différent d'atteinte nerveuse, semblent constituer une entité spécifique, nécessitant une prise en charge ciblée.

Douleurs neuropathiques et envahissement métastatique

De même que la tumeur primitive, les localisations secondaires métastatiques sont à l'origine d'atteintes spécifiques du système nerveux.

Ne seront décrites dans ce chapitre que les types d'atteintes, leurs conséquences cliniques ayant déjà été détaillées.

Métastases osseuses

Les métastases osseuses les plus fréquentes sont situées au niveau vertébral ; une extension tumorale intra canalaire pourra être à l'origine d'une compression médullaire (tableau clinique décrit plus haut) tandis qu'une extension péri vertébrale sera dans un premier temps à l'origine d'une atteinte de racine(s) nerveuse(s), avec véritable radiculalgie neuropathique. Les localisations secondaires costales peuvent envahir les nerfs intercostaux, avec douleur en hémi ceinture thoracique ; en ce qui concerne les os longs, les douleurs seront localisées dans le dermatome du tronc nerveux concerné.

Métastases au niveau des tissus mous

Les métastases viscérales, mais aussi les adénopathies métastatiques, provoquent des plexopathies par envahissement tumoral ; les structures ganglionnaires axillaires envahies dans le cancer du sein peuvent également atteindre le nerf intercostobrachial. En théorie, des métastases cérébrales peuvent être à l'origine de douleurs neuropathiques centrales, mais le syndrome thalamique d'origine métastatique n'est pas décrit dans la littérature, certainement du fait du pronostic défavorable à court terme de ces lésions...

Méningite carcinomateuse

Développées principalement dans les cancers du poumon, du sein et de la prostate, les douleurs neuropathiques liées à une méningite carcinomateuse sont caractéristiques, l'atteinte étant pluri étagée car pluri radiculaire. Tout patient cancéreux présentant ces douleurs et des céphalées est suspect de méningite carcinomateuse. Le diagnostic sera alors confirmé par la ponction lombaire, qui montrera une hyperprotéinorachie et surtout la présence de cellules tumorales dans le liquide céphalo-rachidien. Les tumeurs cérébrales avec envahissement du thalamus pourraient être à l'origine de douleurs neuropathiques centrales.

Douleurs neuropathiques paranéoplasiques

Polyneuropathies paranéoplasiques (PNP)

Une polyneuropathie est définie comme paranéoplasique si elle est liée à la présence d'un cancer sans relever d'un envahissement tumoral ou d'une complication connue ; il est donc bien difficile d'établir avec certitude ce diagnostic, sauf si une évolution conjointe des affections tumorale et neurologique est prouvée, ou si un marqueur spécifique est retrouvé. Une polyneuropathie est notée chez 4 à 5 % des patients cancéreux. Si la PNP décrite par Denny-Brown en 1948 est la plus classique, elle reste rare (0,5 % des cancers), la grande majorité étant des PNP sensitivomotrices (75 % des cas).

Polyneuropathie sensitive paranéoplasique de Denny-Brown

Elle est également dénommée neuropathie sensitive primaire maligne ou ganglioradiculite. Si cette forme de PNP est classiquement décrite, c'est parce qu'elle est à l'origine de la découverte de la néoplasie dans 75 %

des cas, avec une surreprésentation du carcinome pulmonaire à petites cellules. Les autres tumeurs en cause sont surtout d'origine ORL et digestives. L'âge moyen de découverte est de 60 ans avec une légère prédominance féminine. Le point de départ de l'atteinte sensitive se fait au niveau du ganglion spinal, qui est le siège d'une perte neuronale et d'infiltrats inflammatoires, avec extension distale secondaire. Cliniquement l'atteinte débute classiquement plutôt aux membres supérieurs, est souvent asymétrique, avec une évolution sur quelques mois vers une neuropathie sensitive sévère extensive. La survie moyenne du patient n'est alors que d'un an, plus du fait des complications neurologiques que de l'évolution tumorale.

La preuve de l'origine paranéoplasique de cette polyneuropathie peut être faite par la mise en évidence, dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, d'un anticorps anti-Hu, dirigé contre le noyau des neurones, qui est spécifique à 99 %. L'association d'une PNP sensitive, d'une encéphalomyélite et d'un tel anticorps constitue le syndrome anti-Hu, dont la pathogénie reste inconnue. Une réponse immune dirigée contre la tumeur et interagissant avec le système nerveux reste l'hypothèse la plus probable. D'autres anticorps ont d'ailleurs été identifiés au cours des PNP sensibles douloureuses : anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, anti-amphiphysine, anti-Ma et anti-Ta. Toujours est-il qu'une rémission tumorale est la seule façon d'espérer une amélioration des lésions neurologiques, qui laissent place aux douleurs neuropathiques séquellaires.

Polyneuropathie sensitivomotrice dite terminale

Plus fréquente que la forme précédente, elle apparaît chez un patient porteur d'un cancer connu, souvent pendant la phase terminale de la maladie. L'atteinte clinique débute cette fois au niveau des membres inférieurs. Son développement semble être corrélé à la perte de poids, qui serait à l'origine de la sécrétion de facteurs neurotoxiques (Prostaglandines, Interleukine 1, *Tumor Necrosis Factor*).

Polyneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques

Si les PNP des carcinomes sont plus souvent liées à des mécanismes auto-immuns avec antigènes communs entre la tumeur et le système nerveux périphérique (type DENNY-BROWN), les lymphopathies entraînent quant à elles une sécrétion tumorale directe de facteurs immunologiques, tels qu'une immunoglobuline monoclonale. Il s'agit le plus souvent d'une IgM qui intervient comme anticorps contre la MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*), induisant une démyélinisation à prédominance distale puis une dégénérescence axonale, à l'origine de la PNP douloureuse.

Polyneuropathies ischémiques

Environ 1/5 des neuropathies avec vasculite sont liées à une pathologie cancéreuse, le mécanisme restant obscur. Si cette forme de PNP ne régresse pas après traitement tumoral curatif, les immunosuppresseurs sont ici efficaces.

Douleurs neuropathiques et cachexie

La cachexie ainsi que l'immobilisation prolongée sont fréquentes chez les patients cancéreux. Elles exposent au risque de compressions nerveuses tronculaires avec douleurs neuropathiques dermatomales. Il s'agit principalement du nerf ulnaire au coude, du nerf tibial postérieur au genou et du nerf sciatique au niveau du bassin. De plus la cachexie pourrait être liée à la sécrétion de substances elles-mêmes neurotoxiques (voir PNP dite terminale).

Douleurs neuropathiques et zona

S'il est bien établi que la fréquence du zona augmente chez le cancéreux, certains facteurs exposent ces mêmes patients à une dissémination avec extension de la zone cutanée touchée : l'âge jeune, le lymphome de Hodgkin, l'existence d'une tumeur de grande taille et une chimiothérapie récente de moins de 6 mois. Ces facteurs incitent à déterminer des groupes de patients à haut risque de dissémination (et donc de douleurs post-zostériennes intenses et rebelles), qui pourraient bénéficier d'un traitement antiviral par voie intraveineuse.

Douleurs neuropathiques iatrogènes

Le traitement spécifique de la maladie cancéreuse utilise **la chirurgie et/ou la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, qui peuvent toutes les trois être à l'origine de lésions du système nerveux.**

Douleurs neuropathiques post-chirurgicales

La chirurgie du cancer vise à l'ablation tumorale mais peut être à l'origine de plusieurs types de DNLC. L'équipe de Jung a même proposé une classification en 4 tableaux principaux après chirurgie du cancer du sein :

- douleur de sein fantôme ;
- douleur neuropathique dans le territoire du nerf intercostobrachial ;
- douleur liée à un névrome ;
- douleur neuropathique de territoire tronculaire.

Si l'objectif avoué de cette proposition est de mettre l'accent sur la variété des mécanismes physiopathologiques des DNLC post-chirurgicales du cancer du sein, dans un cadre plus général plusieurs tableaux cliniques méritent d'être distingués.

Une rémission tumorale est la seule façon d'espérer une amélioration des lésions neurologiques.

Douleurs post-amputation et assimilées

Douleurs du moignon et douleurs cicatricielles

En dehors des pathologies locales (infectieuses, ulcéreuses, osseuses), le moignon peut être le siège d'un névrome, avec douleurs fulgurantes liées au contact (zone gâchette) et difficultés d'adaptation d'une prothèse. Plus fréquemment il s'agit de douleurs neuropathiques cicatricielles, secondaires à la section de filets nerveux superficiels. En chirurgie carcinologique, notamment mammaire, la fréquence de ce type de douleur intéressant la zone cicatricielle est de 23 à 49 %. Elles favoriseraient l'apparition des douleurs « fantômes ».

Algohallucino

L'algohallucino est définie comme la sensation d'un membre (ou organe) toujours présent et douloureux. Elle est interprétée comme une douleur liée à la réactivation de la mémoire somato-sensorielle, dont l'intensité semble corrélée à celle de la douleur péri-opératoire, et principalement pré-opératoire. Ses mécanismes sont centraux, avec embrasement épileptoïde des neurones convergents et réorganisation somatotopique centrale. Si elle **concerne principalement les membres amputés** (sarcomes ou mélanomes), elle se développe également après chirurgie d'organe : on parle alors de douleurs de **sein fantôme** (13 à 44 % des cas) ou de **rectum fantôme** (15 %), pour ne citer que les cas les plus fréquents. L'aggravation de l'algohallucino peut précéder une récurrence loco-régionale décelable.

Douleurs post-thoracotomie

Si ce terme désigne un groupe hétérogène de pathologies douloureuses, la composante neuropathique est classiquement liée à une atteinte intercostale, soit par étirement soit par lésion directe au cours de l'écartement osseux. Une analgésie péri-opératoire efficace semble également en réduire l'incidence. Cependant la persistance de douleurs à 1 an reste rare. La réapparition secondaire de la symptomatologie douloureuse est très en faveur d'une récurrence tumorale locale.

Douleurs post-cervicotomie

La cervicotomie peut classiquement être responsable d'une plexopathie cervico-brachiale traumatique, qui mérite d'être prévenue par des moyens ergonomiques simples et une mobilisation précautionneuse des structures anatomiques durant le geste chirurgical.

Douleurs neuropathiques sur lésion nerveuse tronculaire

Tous les troncs nerveux sont susceptibles d'être atteints, soit par lésion accidentelle per-opératoire, soit par étirement, soit encore par compression sur table ; la lésion la plus typique est une nouvelle fois l'atteinte du nerf intercostobrachial lors du curage ganglionnaire du cancer du sein, considérée comme la lésion la plus fréquemment rencontrée dans ce que les Anglo-saxons appellent le « syndrome douloureux post-mastectomie ». La difficulté principale réside dans la grande variabilité anatomique de cette anastomose accessoire...

Douleurs neuropathiques post-chimiothérapie

En dehors des mononeuropathies après extravasation de produit (alcaloïdes, cisplatine), devenues rares depuis l'utilisation de chambres implantables, **les principales sources de DNLC liées à la chimiothérapie sont les polyneuropathies toxiques, sensibles ou sensitivo-motrices.**

Les caractéristiques des atteintes liées aux 3 principales familles neurotoxiques :

- Les polyneuropathies liées à l'utilisation des **vinca-alcaloïdes** (vincristine, vinblastine, vindésine) ont la caractéristique de toucher principalement les petites fibres sensibles, avec une apparition sub-aiguë en 1 mois après le début du traitement.
- Les **sels de platine** (cisplatine, carboplatine) donnent une atteinte dose-limitante (300 à 400 mg/m²) retardée, plusieurs mois après la fin du traitement, avec une évolution également lente sur plusieurs années. L'oxaliplatine possède un profil évolutif particulier, avec une toxicité immédiate (pendant la perfusion) et régression spontanée. La durée de cette atteinte augmente avec la dose cumulée (6 cycles) pour devenir permanente. L'existence d'une allodynie thermique froide est caractéristique.
- En ce qui concerne les **taxanes** (paclitaxel, docetaxel), la neurotoxicité est aiguë, dès la première cure, mais également dose-limitante (275 mg/m²).

Plus rarement, d'autres produits sont en cause : arabinosine, cytarabine, 5 Fluoro-Uracile, Ifosfamide. Il apparaît donc nécessaire chez le patient cancéreux présentant une polyneuropathie périphérique douloureuse de connaître le protocole de chimiothérapie, la chronologie du traitement (nombre et date des cures) et d'en rapprocher le début des symptômes douloureux.

Douleurs neuropathiques post-radiothérapie

Si toute radiothérapie peut induire une fibrose nerveuse tronculaire, la complication principale à l'origine de DNLC reste la plexopathie post-radique. Celle-ci est en premier lieu liée à une fibrose des fibres nerveuses, mais 2 autres causes, plus rares, peuvent être distinguées.

Plexopathie par fibrose post-radique

Plus fréquente au niveau cervicobrachial, la plexopathie par fibrose post-radique est alors consécutive à une irradiation des structures sub-clavières et axillaires, notamment lors des lymphomes et du cancer du sein. L'atteinte est dose-dépendante, principalement plexique supérieure (C5, C6), le caractère douloureux restant peu fréquent (20 % des cas) et d'intensité modérée. Le plexus lombo-sacré peut également être atteint, notamment lors de la curiethérapie des cancers gynécologiques. Le tableau clinique est d'apparition retardée par rapport au traitement, de 6 mois à plus de 20 ans. Il est alors nécessaire d'effectuer un bilan complémentaire afin d'éliminer un envahissement tumoral par récurrence loco-régionale.

Plexopathie transitoire

Cette entité rare (1,5 % des cancers du sein radiothérapés), a été décrite par l'équipe de Salner, son étiologie étant inconnue. Il semble exister un lien avec l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante. Son apparition ne dépend pas de la dose utilisée ; l'atteinte plexique est globale et apparaît en moyenne à 4 mois et demi de traitement. S'il existe une symptomatologie douloureuse dans 40 % des cas, celle-ci reste modérée et rapidement réversible.

Plexopathie ischémique aiguë

L'ischémie aiguë post-radique de l'artère sub-clavière est une cause encore plus rare de plexopathie cervico-brachiale. Survenant plusieurs années après traitement, elle reste dans la grande majorité des cas indolore, et résolutive après traitement étiologique.

Myélopathie post-radique

La radiothérapie actuelle est très rarement à l'origine d'atteinte médullaire séquellaire. Dans 20 % des cas, des douleurs neuropathiques apparaissent sur un mode uni- ou pluri-radulaire. Il convient alors d'éliminer une localisation secondaire métastatique vertébrale.

TRAITEMENTS DES DOULEURS NEUROPATHIQUES

Généralités

Réflexion sur les composantes algogènes des douleurs neuropathiques

L'approche étiologique

Diverses approches thérapeutiques des douleurs neuropathiques ont été préconisées, se fondant principalement sur leur étiologie, les symptômes présentés par le patient ou encore les mécanismes physiopathologiques que l'expérimentation animale a permis de décrypter.

L'approche thérapeutique étiologique est la plus classique mais la majorité des études réalisées ne concerne que les **polyneuropathies douloureuses du diabète** et les **douleurs post-zostériennes** qui ne peuvent être considérées comme des modèles de douleurs neuropathiques et représenter cette entité nosologique dans son intégrité.

Certaines classes thérapeutiques réputées efficaces dans ces 2 étiologies, comme les antidépresseurs tricycliques ou les antagonistes NMDA, montrent en outre parfois des résultats discordants et leur efficacité n'a, par ailleurs, pas été confirmée dans les polyneuropathies liées au SIDA ou à une lésion médullaire.

L'approche symptomatique

Une approche thérapeutique symptomatique, indépendante de l'étiologie, semble donc envisageable, certaines des classes thérapeutiques déjà mentionnées paraissant plus efficaces à l'égard de certains symptômes :

- **les antidépresseurs tricycliques sur les douleurs spontanées,**
- **les antagonistes des récepteurs NMDA sur l'allodynie mécanique ou au froid**
- **la lidocaïne, par voie intraveineuse, sur l'allodynie mécanique au frottement ou à la pression,** mais non pas sur l'allodynie thermique ou l'hyperalgésie.

Cette approche, que sous-tend l'hypothèse que chaque symptôme ou composante des douleurs neuropathiques obéit à des mécanismes distincts et spécifiques, est en fait contredite par des données expérimentales chez l'animal qui suggèrent qu'un même symptôme peut être lié à plusieurs mécanismes. Elle est en revanche confortée par l'observation que les effets sélectifs de la lidocaïne systémique apparaissent similaires chez des patients avec des lésions périphériques ou des lésions centrales.

L'approche Physiopathologique

Une approche thérapeutique rationnelle, ciblée sur les mécanismes physiopathologiques des douleurs neuropathiques, se développe à la suite du progrès des connaissances en expérimentation animale. Elle impliquerait notamment certains **canaux sodiques** et, potentiellement, des cytokines, neurotrophines ou facteurs de croissance, de même que certains récepteurs au chaud, au froid ou aux ions H⁺ récemment clonés.

Ces mécanismes pourraient être à l'origine des phénomènes de **sensibilisation centrale** par l'intermédiaire des récepteurs NMDA, de phénomènes de **neuroplasticité** au niveau des systèmes nociceptifs centraux et/ou de **modifications dynamiques des systèmes de transmission** des messages nociceptifs.

Cependant, compte tenu des limites des modèles expérimentaux animaux, il est encore impossible de transposer à l'homme les données obtenues et donc de dire, actuellement, si chacun des symptômes observés en clinique est sous-tendu par un mécanisme spécifique ou par des mécanismes multiples, ou encore, si un même mécanisme peut être à l'origine de plusieurs symptômes.

Face à ces difficultés, il paraît plus que jamais indispensable de se tourner vers une analyse sémiologique poussée des douleurs neuropathiques chez l'homme et de vérifier l'intérêt d'établir des sous-groupes par étiologie, par localisation topographique ou par symptomatologie, dans des objectifs thérapeutiques précis.

Règles générales de prise en charge thérapeutique :

- **L'information au patient:**
 - il est indispensable de se fixer des objectifs réalistes concernant l'**efficacité** des traitements, antidépresseurs en particulier, **souvent partielle**. Cet objectif doit être explicité, ainsi que les **effets indésirables potentiels**. Il n'est pas forcément la suppression de la douleur, mais plutôt son soulagement, associé à une amélioration fonctionnelle se traduisant par une amélioration de la qualité de vie.
 - Il est aussi nécessaire d'expliquer au patient la prescription à titre antalgique de molécules présentant souvent une autre indication (antiépileptique, antidépresseur...).
 - La nature des traitements doit être expliquée afin de limiter les arrêts prématurés après la lecture par le patient des notices d'information accompagnant ces médicaments.
- **La multidisciplinarité médecin généraliste, neurologue, structure spécialisée**
 - La prise en charge de la douleur, notamment lorsqu'elle est chronique, nécessite dans l'idéal une approche multidisciplinaire, afin de prendre en compte ses différentes composantes médicale, psychologique et sociale.
 - Cette notion de multidisciplinarité s'applique aux douleurs neuropathiques.
 - Le patient souffrant de douleurs neuropathiques doit être idéalement pris en charge par le médecin généraliste, assisté de son correspondant neurologue. Pour les cas les plus sévères et les plus complexes, une approche multidisciplinaire sera réalisée au mieux dans les centres antidouleur.
- Tous les traitements - à l'exception des topiques locaux - doivent être initiés à **doses progressives**, en effectuant une **titration individuelle jusqu'à apparition d'une efficacité ou d'effets indésirables**.
- La prise en charge pharmacologique doit enfin toujours se concevoir dans un contexte plus général de **prise en charge globale des patients**, qui inclut le traitement :
 - des conséquences psychoaffectives de la douleur
 - du handicap physique éventuel
 - des conséquences socioprofessionnelles de la douleur (adaptation de poste...)

Règles générales concernant les médicaments :

- Les douleurs neuropathiques sont en règle générale réfractaires aux analgésiques usuels et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Elles peuvent parfois répondre aux opioïdes, mais en général à condition que ceux-ci soient administrés à doses importantes.
- Le traitement des douleurs neuropathiques repose pour l'essentiel sur l'utilisation de produits appartenant à d'autres classes pharmacologiques :
 - les antiépileptiques
 - les antidépresseurs
 - les anesthésiques locaux
- Or, pour la plupart, ces traitements ne possèdent pas d'indication spécifique en analgésie, à l'exception de :
 - certains antidépresseurs (amitriptyline et imipramine) qui possèdent l'indication « algies rebelles »
 - la carbamazépine qui est indiquée dans la névralgie du trijumeau
 - la Gabapentine dans le traitement des APZ
 - et à présent la Prégabaline
- Monothérapie versus association médicamenteuse :
 - Les douleurs neuropathiques ne sont pas toujours suffisamment contrôlées avec un seul médicament, et il peut être utile d'associer plusieurs médicaments.
 - Une étude récente, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle a démontré l'efficacité d'un traitement à base de Gabapentine et de Morphine dans la neuropathie diabétique et dans la neuropathie post herpétique. Cette association a entraîné un effet antalgique plus prononcé, à des doses plus faibles que celles nécessaires si la Gabapentine ou la Morphine était utilisée séparément; l'incidence de certains effets indésirables tels constipation, sédation et sécheresse de la bouche était toutefois accrue. D'autres études s'avèrent certainement nécessaires pour déterminer quelles sont les meilleures associations et dans quels types de douleurs neuropathiques elles peuvent être utilisées.

Les traitements médicamenteux des douleurs neuropathiques

Antidépresseurs

Substances amines tertiaires ou secondaires ayant un effet antidépresseur par une inhibition de la recapture des monoamines : sérotonine et noradrénaline.

Cette action pharmacodynamique est supposée être à l'origine de leur effet antalgique intrinsèque dans les douleurs neuropathiques par un renforcement de certains contrôles descendants.

- Les antidépresseurs non tricycliques agissent par des mécanismes variés.
- Les ISRS agissent par inhibition spécifique de la recapture de sérotonine.
- D'autres antidépresseurs non tricycliques IRSNA agissent par inhibition de la sérotonine et de la noradrénaline.
- D'autres encore agissent par un mécanisme indépendant de la recapture des monoamines. La majorité de ces antidépresseurs non tricycliques n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les douleurs neuropathiques.

Antidépresseurs tricycliques

▪ Généralités :

- Les antidépresseurs tricycliques sont les premiers médicaments dont l'efficacité a été démontrée dans des douleurs neuropathiques de différents types. Les études ont été réalisées surtout avec l'amitriptyline et la nortriptyline.
- Leur effet antalgique est indépendant de leur effet antidépresseur.
- ANAFRANIL[®], LAROXYL[®] ont l'AMM pour les douleurs neuropathiques, et TOFRANIL[®] pour algies rebelles.

▪ Mécanisme d'action :

Action centrale, médiée par un blocage de la recapture des monoamines (sérotonine et/ou noradrénaline), renforçant ainsi les contrôles inhibiteurs descendants

- blocage des récepteurs NMDA
- blocage des canaux sodiques
- action sur le système opioïde endogène
- action sur le métabolisme de la substance P

▪ Efficacité:

- Efficacité sur la composante continue de la douleur spontanée
- Allodynie
- et à un degré moindre sur les paresthésies et les dysesthésies.

▪ Tolérance :

- En raison de leurs effets indésirables, la dose optimale n'est souvent pas obtenue, réduisant l'efficacité du produit à 50 - 60 %.

▪ Les principaux effets indésirables des antidépresseurs tricycliques sont:

- sédation,
- hypotension orthostatique,
- troubles de la conduction cardiaque,
- effets anticholinergiques.
- Sécheresse buccale
- Constipation
- Trouble de l'accommodation
- Tachycardie
- Sueurs
- Troubles mictionnels
- Hypotension
- Impuissance
- Somnolence
- Convulsions
- Etat confusionnel
- Prise de poids

▪ Contre-indications :

- Glaucome à angle fermé
- Insuffisance uréthro prostatique (risque de rétention urinaire)
- Infarctus du myocarde récent (faire un ECG initial)
- Association avec IMAO non sélectifs

▪ **Posologie :**

- Il est recommandé de commencer le traitement par de faibles doses (10 à 25 mg par jour le soir) et d'augmenter celles-ci progressivement par paliers de 15 jours jusqu'à 75, maximum 150 mg par jour.
- Grande variabilité interindividuelle
- Dose moyenne : 75 mg/j (ou 1 mg/kg/jour)
- Extrêmes :
 - Amitriptyline : 25 - 150 mg/j
 - Imipramine : 50 - 250 mg/j
- **Les délais d'action varient entre 2 et 8 semaines.**

Tableau des Antidépresseurs tricycliques principaux utilisés dans les douleurs neuropathiques

TRICYCLIQUES				
DCI	Spécialités	Formes disponibles	Posologie habituelle	Caractères
Imipramine	TOFRANIL	cp 10, 25 mg	Obtenue par palier sur 15 jours Souvent voisine de 1 mg/kg (parfois supérieure) Débuter à doses faibles (10 à 20 mg) Monoprise le soir (pour les sédatifs)	Psychotonique
Amytryptiline	LAROXYL	cp 25, 50 mg sol buv 4% (1 gtte=1ml) sol inj IM IV 50mg/ml		Sédatif Activité Mono Aminergique mixte
clomipramide	ANAFRANIL	cp 10, 25, 50 mg sol inj IV 25mg/2ml		Psychotonique Activité Mono Aminergique mixte
trimipramine	SURMONTIL	cp 25, 100 mg sol buv 4%		Sédatif ++ Activité/NorAdrénergique Pas d'AMM

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la Sérotonine (ISRS)

▪ **Généralités**

- Certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), Tels le citalopram (Seropram®), la paroxétine (Deroxat®) et la venlafaxine (Effexor®), ont montré un effet favorable sur la douleur neuropathique dans quelques études. **Ils n'ont pas l'AMM dans cette indication.**
- Les IRS et IRSNA interviennent souvent en seconde intention (résultats discordants des essais cliniques).
- Leur efficacité est inconstante
- Leur posologie antalgique supérieure ou égale à la posologie antidépressive, de l'ordre de 40 mg/j

▪ **Contre-indications**

- Association aux IMAO et sumatriptan
- Insuffisance rénale sévère pour certains

▪ **Effets secondaires :** leur tolérance est meilleure que celle des tricycliques

- Insuffisance rénale sévère pour certains Troubles neuropsychiques
- Troubles digestifs
- Troubles cutanés
- Bradycardie
- Toux
- Hyponatrémie

Tableau des Antidépresseurs ISRS possibles dans les douleurs neuropathiques

ISRS INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE				
DCI	Spécialités	Formes disponibles	Posologie habituelle	Caractères
Citalopram	SEROPRAM [®]	cp sec 20 mg sol buv 40 mg/ml sol inj 20mg/0,5ml, 40mg/ml	20 à 60 mg/j	Sérotoninergiques purs Hors AMM
Fluoxétine	PROZAC [®]	cp ou gel 20 mg sol buv 20mg/5ml	5 à 60 mg/j	
Paroxétine	DEROXAT [®]	cp 20 mg susp buv 20mg/ 10ml	20 à 6à mg/j	
Sertraline	ZOLOFT [®]	gel 25 et 50 mg	50 à 200 mg/j	

Tableau des Antidépresseurs IRSNA possibles dans les douleurs neuropathiques

IRSNA INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE						
DCI	Spécialités	Formes disponibles	Posologie habituelle	Contre-indications	Effets secondaires	Caractères
Venlafaxine	EFFEXOR [®] EFFEXOR LP [®]	cp 25, 50 mg gel 37,5 mg	37,5 à 75 mg.j	Adaptation des posologies si insuffisance rénale Association aux IMAO	Nausées Vomissements Constipation Vertiges Sécheresse buccale	Activité Mono Aminergique mixte
Milnacipram		gel 25, 50 mg	25 à 100 mg/j			Hors AMM
Mirtazapine	IXEL [®] NORSET [®]	cp 15 mg sol buv 15 mg/ml	15 à 45 mg/l			

Anti-épileptiques

L'effet antalgique reconnu de certains antiépileptiques ne concerne que les douleurs neuropathiques. Il s'agit d'un effet intrinsèque, reposant sur des mécanismes encore inconnus, mais probablement les mêmes que ceux expliquant leurs effets antiépileptiques.

Antiépileptiques classiques : TEGRETOL[®], RIVOTRIL[®]

- **Mécanisme d'action :**
 - blocage des canaux sodiques + + +
 - agonistes des récepteurs GABA A (benzodiazépines)
- **Efficacité :**
 - Composante paroxystique de la douleur spontanée + + +,
 - et à un moindre degré sur la douleur continue et les paresthésies
 - La carbamazépine est utilisée depuis longtemps dans la névralgie du trijumeau et dans la neuropathie diabétique. Les preuves de son efficacité proviennent cependant d'études anciennes ne répondant pas toujours aux critères actuels.
- **Posologie :**
 - **Carbamazépine (Tégrétol[®])**
Doses thérapeutiques moyennes : 600 - 800 mg/j,
Pouvant être augmentées jusqu'à : 1200 - 1600 mg/j
 - **Clonazépam (Rivotril[®])**
Doses thérapeutiques moyennes : 1 - 4 mg/j,
Pouvant être augmentées jusqu'à : 6 - 8 mg/j

Nouveaux anti-épileptiques : NEURONTIN[®], LYRICA[®]

Gabapentine (Neurontin[®])

- Huit études randomisées, contrôlées par placebo, ont montré que la gabapentine (Neurontin[®]) entraîne une diminution des douleurs neuropathiques chroniques, en particulier dans la névralgie post herpétique et la neuropathie diabétique.
- **Mécanisme d'action :**
 - C'est un analogue cyclique du GABA, agissant par potentialisation des taux de GABA
 - fixation à la sous unité A delta des canaux calciques + + +
- **Tolérance :**
 - La gabapentine est généralement **mieux supportée que les autres antiépileptiques**
 - Le risque d'interactions médicamenteuses est également moindre.
- **Les principaux effets indésirables** de la gabapentine sont:
 - la somnolence et des vertiges,
 - et moins fréquents, des troubles gastro-intestinaux et un œdème périphérique.
- **Posologie :**
 - le traitement est en général débuté par de faibles doses, de 100 à 300 mg par jour, le soir; celles-ci sont ensuite progressivement augmentées jusqu'à une dose minimale efficace de 1200 et jusqu'à 3600 mg maximum par jour.

Prégabaline (Lyrica[®])

- La Prégabaline (Lyrica[®]) est un antiépileptique apparenté à la Gabapentine. Plusieurs études randomisées contrôlées par placebo ont montré un effet bénéfique de la prégabaline dans les douleurs neuropathiques périphériques.
- Son efficacité et ses effets indésirables semblent comparables à ceux de la gabapentine.
- La posologie est de 150 à 600 mg par jour en 2 ou 3 prises.

Tableau des anti-épileptiques les plus utilisés dans les douleurs neuropathiques

DCI	Carbamazépine	Clonazéпам	Gabapentine	Prégabaline
Spécialité	TEGRETOL [®] TEGRETOL LP [®]	RIVOTRIL [®]	NEURONTIN [®]	LYRICA [®]
Formes disponibles	cp séc 200 mg susp buv 100mg/5ml cp séc LP 200, 400 mg	cp séc 2 mg sol inj 1 mg/ml IM ou IV gouttes 0,25% (1 goutte = 0,1 mg)	gél 100, 300, 400 mg (peuvent être ouvertes) cp 600 et 800 mg	cp 75, 150 mg
Progression des posologies	100 mg/8h en augmentant par palier de 100 mg tous les 2 à 5 jours	obtenu progressivement par palier de 1 à 5 gouttes	obtenu par paliers de 300 mg tous les 3 jours	Débuter à 75 mg/j augmentation à 150 mg après 3 à 7 jours
Posologies habituelles	de 600 à 1000 mg/jour en 2 ou 3 prises	De 0,05 à 0,1mg/kg/j en monoprise le soir	en moyenne 1800 mg/j max 3600 mg/j en 3 prises	maximum 600 mg/j
Contre indications	BAV ATCD d'hypoplasie médullaire Porphyrie	Insuffisance respiratoire sévère. Apnée du sommeil Insuffisance hépatique Myasthénie	Hypersensibilité gabapentine	Intolérance au galactose Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose Déficit en lactase
Interactions	Inducteur enzymatique Interactions médic. ++	Alcool Dépresseurs SNC	Non	Non
Effets secondaires	Neuro. (sommolence...) Digestifs (nausées...) Hémato. (neutropénie...) Cutanés (Lyell...) Hyponatrémie	Sommolence Amnésie rétrograde Tr. comportement Syndrome de sevrage	Vertiges Sommolence (début Tt) Nausées Céphalées Convulsions Tr Comportement	Etourdissements Sommolence Euphorie, confusion Orexigène Dyspnée Constipation
AMM	Névralgie du trijumeau	Non	Douleur post	Douleurs

	et du glossopharyngien; douleurs Neuropathiques de l'adulte		zostérienne de l'adulte	neuropathiques périphériques de l'adulte
Remarques	Pas de corrélation tégrotolémie/antalgie		Posologie à adapter à la fonction rénale	Posologie à adapter à la fonction rénale
Indication type	Décharges paroxystiques	Décharges paroxystiques	Fond douloureux continu	Fond douloureux continu Décharges paroxystiques

Médicaments de deuxième choix

Un certain nombre de médicaments proposés dans le traitement des douleurs neuropathiques ne sont pas des premiers choix en raison du manque de preuves de leur efficacité, de leurs effets indésirables, de leur coût élevé.

La Lamotrigine (Lamictal®)

Antiépileptique dont l'efficacité a été démontrée dans des douleurs neuropathiques de différents types, telles la neuropathie liée au VIH et la neuropathie diabétique. En raison du risque de réactions cutanées graves telle le syndrome de Stevens Johnson et de son coût élevé, elle n'est toutefois pas un premier choix.

- **Mécanisme d'action :**
 - blocage des canaux sodiques
 - inhibition de la libération de glutamate
- **Tolérance :**
 - profil de tolérance moins favorable, ce qui en limite l'utilisation : complications cutanées sévères

Le Topiramate (Epitomax®)

- **Mécanisme d'action :**
 - blocage des canaux sodiques
 - inhibition de l'action des récepteurs AMPA
- **Tolérance :**
 - Profil de tolérance moins favorable, ce qui en limite l'utilisation : troubles cognitifs et lithiase rénale

Tableau des anti-épileptiques moins utilisés dans les douleurs neuropathiques

DCI	Phénytoïne	Oxcarbazépine	Valproate de sodium	Lamotrigine	Topiramate
Spécialité	DI-HYDAN® DILANTIN® PRODILANTIN®	TRILEPTAL®	DEPAKINE®	LAMICTAL®	EPITOMAX®
Formes disponibles	cp séc 100 mg sol inj 250 mg/5ml IV sol inj 75 mg/ml IM ou IV (réservé hôpital)	cp séc 150, 300, 600 mg susp buv 60 mg/ml	cp 200, 500 mg cp chrono 500 mg sol buv 200 mg/ml sirop 57,64 mg/ml sol inj 400 mg/4ml IV (réservé hôpital)	cp 2, 5, 25, 100, 200 mg cp 25 et 50 mg pour instauration du tt	cp 50, 100, 200 mg gél 15, 25, 50 mg
Progression des posologies		augmenter par palier de 7 jrs	200 mg/8h en augmentant par palier de 1 à 2 sem.	débuter à 25 mg/j augmentation par palier de 25 mg tous les 15 jours	débuter à 25 mg/j augmentation de 25 mg par semaine
Posologies habituelles	4 mg/kg/j en 2 prises	600mg/j en 2 prises max 2400 mg/j	Sans dépasser 20 à 30 mg/kg/jour		
Contre	Intolérance gluten		Hépatite	Insuffisance	Hypersensibilité

indications			Porphyrie	hépatique	aux sulfamides
Interactions	Inducteur enzymatique Interactions médic. ++	Allergie croisée carbamazépine Pas d'interactions médicamenteuses.	Inducteur enzymatique Interactions médic. ++		Association au millepertuis
Effets secondaires	Digestifs (nausées...) Neuro. (confusion...) Hémato. (anémie...) Cutanés (Lyell...)	Neuro. (céphalées...) Hyponatrémie	Hépatotoxicité Tr digestifs	Cutanées (Lyell) Prise de poids	Lithiase urinaire Troubles cognitifs
AMM	Névralgie du trijumeau				Tt prophylaxique de la crise migraineuse
Remarques		Contrôle de la natrémie	Peu utilisé	Manif. cutanées favorisée par association au valproate de sodium Arrêt immédiat du tt en cas d'éruption cutanée	
Indication type				Neuropathie diabète et VIH	

Analgésiques morphiniques

- Leur efficacité sur les douleurs neurogènes a été longtemps controversée
- Plusieurs études randomisées contrôlées par placebo ont montré une diminution de douleurs neuropathiques de différents types avec des analgésiques morphiniques tels la morphine ou le fentanyl.
- Il apparaît aujourd'hui qu'ils sont antalgiques à des doses plus élevées que celles utilisées dans les douleurs par excès de nociception.
- Leur utilisation est toutefois limitée par le risque d'effets indésirables (sédation, hypotension orthostatique, constipation, nausées...) ainsi que par l'apparition à long terme d'une tolérance et d'une dépendance.
- Il est certainement conseillé de commencer le traitement par de faibles doses, et d'augmenter celles-ci progressivement. Lorsque la posologie est stabilisée, on peut opter pour l'administration à intervalles réguliers d'une forme à libération prolongée.

Opiïdes : Tramadol

- **Mécanisme d'action :**
 - L'effet antalgique du tramadol résulte d'effets de type morphinique mais aussi d'autres types : agoniste opioïde et non opioïde, faible, de type monoaminergique +++
 - Deux études randomisées, contrôlées par placebo, ont montré une diminution de douleurs neuropathiques de différents types avec le tramadol.
- **Efficacité :**
 - douleur spontanée
 - allodynie mécanique
 - paresthésies
- **Précautions :**
 - Adaptation des doses si insuffisance rénale ou hépatique
 - Prudence chez la personne âgée
- **Contre-indications :**
 - Insuffisance respiratoire ou hépatique sévère
 - Epilepsie non contrôlée
- **Effets secondaires :**
 - Etourdissements, vertiges, hypotension orthostatique
 - Nausées, vomissements
 - Constipation

- Céphalées
- Somnolence
- Prurit
- Troubles mictionnels
- Convulsions/abaissement du seuil épileptogène
- Les formes LP ont une meilleure tolérance, en particulier digestive

▪ **Interactions médicamenteuses :**

- Association aux agonistes-antagonistes morphiniques et aux IMAO
- Prudence avec alcool, carbamazépine, psychotropes, antidépresseurs, sérotoninergiques (En cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques, par exemple les ISRS, un syndrome sérotoninergique peut survenir).

▪ **Posologie :**

- Afin de limiter les effets indésirables, il est recommandé de commencer le traitement par de faibles doses (50 à 100 mg par jour) et d'augmenter celles-ci progressivement en 1 semaine jusqu'à maximum 400 mg par jour. (600 mg par jour en IV)

▪ **Dosages et formes(en février 2007) :**

- L'association Tramadol et Paracétamol (**ZALDIAR[®]**, **IXPRIM[®]**) est intéressante, car elle permet une épargne en Tramadol (37,5 mg de Tramadol + 325 mg de Paracétamol)

FORMES	DOSAGES	SPECIALITES (2/07)	Notes
Comprimé	50 mg	TRAMADOL Arrow TRAMADOL Eg TRAMADOL Qualimed TRAMADOL Ratiopharm TRAMADOL Sandoz TRASEDAL	Durée d'action : 4 à 6 h
Comprimé LP	100 mg	CONTRAMAL TOPALGIC	Durée d'action LP : 12 h
	150 mg	CONTRAMAL TOPALGIC	Durée d'action LP : 12 h
	200 mg	CONTRAMAL TOPALGIC	Durée d'action LP : 12 h
Gélule	50 mg	CONTRAMAL TOPALGIC TRAMADOL Biogaran TRAMADOL Ivax TRAMADOL Merck TRAMADOL Teva TRAMADOL Zydus	Durée d'action : 4 à 6 h
Gélule LP	50 mg	ZAMUDOL	Durée d'action LP : 12 h
	100 mg	MONOCRIXO ZAMUDOL	Durée d'action LP : 12 h
	150 mg	MONOCRIXO ZAMUDOL	Durée d'action LP : 12 h
	200 mg	MONOCRIXO ZAMUDOL	Durée d'action LP : 12 h
Cp effervescent	50 mg	BIODALGIC TRAMADOL G Gam TRAMADOL Irex TRAMADOL Merck TRAMADOL Teva TRAMADOL Winthrop TRASEDAL ZUMALGIC	Durée d'action : 4 à 6 h
	100 mg	TAKADOL ZUMALGIC	

Cp orodispersible	50 mg	OROZAMUDOL	Durée d'action : 4 à 6 h
Solution buvable	100 mg/ml	CONTRAMAL TOPALGIC	Durée d'action : 4 à 6 h
Injectable IV (SC)	100 mg/2ml	CONTRAMAL TOPALGIC ZAMUDOL	Réservé Hôpitaux Voie SC possible (tolérance moyenne)
Associations	37,5 mg Tramadol 325 mg Paracétamol	IXPRIM ZALDIAR	

Anesthésiques locaux

1. Par voie systémique et apparentés :

Lidocaïne :

- **Mécanisme d'action :**
 - blocage des canaux sodiques, et donc suppression des décharges ectopiques
 - fixation sur les récepteurs NMDA, et donc inhibition de la libération de glutamate
- **Efficacité :**
 - douleur spontanée
 - allodynie
- **Tolérance :**
 - toxicité cardio-vasculaire (bradycardie)
 - toxicité sur le SNC (convulsions)
- **Posologie :**
 - 1 - 5 mg/kg pendant 30 minutes à 2 heures

Mexilétine (Mexitil[®], anti-arythmique de classe I)

- **Efficacité :** controversée
- **Posologie :** 450 - 750 mg/j
- **Tolérance :** Risques potentiels cardiotoxiques

2. Topiques

Certains traitements, lorsqu'ils sont appliqués de façon répétée sur la peau, peuvent diminuer l'allodynie et la sensibilité thermo-algésique, et conserver la sensibilité tactile. Ce type de traitement peut donc présenter un intérêt dans le traitement des douleurs neuropathiques, particulièrement si elles sont accompagnées d'allodynie. Ils ne sont pas validés en France, dans cette indication.

NEURODOL[®] (patch)

(non commercialisé en France)

EMLA[®] (crème ou patch)

- **Association de lidocaïne prilocaïne**
- **Efficacité :**
 - douleur paroxystique
 - allodynie
- **Avantages :**
 - absence d'effet indésirable systémique
 - simplicité de l'administration (1 fois/j) sous titration individuelle
 - Indication de 1ère intention dans l'APZ, lorsque l'aire douloureuse est peu étendue, chez les personnes âgées

La lidocaïne

- Appliqué à l'endroit où la douleur est la plus forte, est apparue efficace dans deux études randomisées contrôlées par placebo, chez des patients souffrant de névralgies post herpétiques.
- Spécialités :
 - lidocaïne gel : **XYLOCAINE®** à 2%
 - lidocaïne en patch : **NEURODOL®** en ATU actuellement

La Capsaïcine crème à 0,075%

- Neurotonine qui présente des propriétés antalgiques par désensibilisation des nocicepteurs
- Peut être utile dans la neuropathie diabétique et dans la névralgie post herpétique
- Son utilisation est cependant limitée par la sensation de brûlure qu'elle induit en rapport avec l'activation initiale des récepteurs.
- Spécialités :
 - **AXSAIN®** crème à 0,075% (Royaume Uni, non disponible en France)
 - **ZOSTRIX®** (non disponible en France)
 - **KLIPTOL®** baume (capsaïcine à 0.025%).(non disponible en France)
 - **En France : GELDOLOR®** (2,2 % de capsaïcinoïdes exprimés en capsaïcine sur glucose liquide)
- **Préparation magistrale de solution de Capsicum 0,025 % :**
 - 62 g de Capsicum solution à 0,1 %
 - 187,5 g de Lano-Vaseline.

A raison de 4 applications par jour. Placer une noisette de pommade sur la peau et masser sur la zone douloureuse. Il faut impérativement se munir de gants et se laver soigneusement les mains ensuite. Ne pas mettre sur une plaie, les yeux, ne jamais mettre de bandage.

Ce traitement doit être réalisé pendant 6 semaines, il doit être poursuivi même s'il n'est pas efficace après 2 semaines car une réponse retardée est possible.

Il induit localement une sensation initiale de brûlure intense qui décroît avec les applications répétées, et qui peut être atténuée par l'utilisation préalable d'anesthésique local type EMLA®.
Coût pour un mois : environ 15 à 30 € sans remboursement possible

Antagonistes des récepteurs NMDA

Kétamine®

- La Kétamine peut être une alternative intéressante en cas de douleur neuropathique rebelle. Il est recommandé de prendre l'avis d'une consultation spécialisée.
- Son utilisation n'est pas standardisée, les posologies et les modes d'administration sont très variables avec une efficacité clinique aux environs de 0,15 à 0,5 mg/kg/jour en continu sur quelques heures à 24 h/24h.
- On peut utiliser la voie veineuse ou la voie sous cutanée (site à changer toutes les 48h), la voie orale est discutée.
- Les effets secondaires essentiellement psychodysléptiques (dose dépendants) sont souvent contrôlés par l'administration conjointe de midazolam ou d'halopéridol.
- Rôle essentiel dans le développement des phénomènes de sensibilisation centrale après lésion nerveuse.
- Posologie :
 - IV : 0,15 à 0,2 mg/kg en bolus
 - S/C : 0,3 mg/kg/h en perfusion
 - PO : 100 - 240 mg/j

Autres antagonistes

- **Dextrométhorphan** : 400 mg/j
- **Amantadine** : (Mantadix®) Efficacité récemment démontrée sur la douleur spontanée et l'allodynie
- Des antagonistes NMDA plus sélectifs sont en cours de développement, ainsi d'ailleurs que des antagonistes AMPA.

Autres traitements pharmacologiques

- **Des neuroleptiques utilisés en psychiatrie :**

- L'efficacité des neuroleptiques est source de débat et plutôt controversée. **L'halopéridol** (Haldol[®]), la **lévomépromazine** (Nozinan[®]) et la **chlorpromazine** (Largactil[®]) pourraient avoir un effet antalgique sur certaines douleurs rebelles). L'effet antiémétique (antivomissements et antinausées) est lui certain.
- **Les benzodiazépines** (anxiolytiques).
 - Sympatholytiques
 - Clonidine
 - Baclofène
 - Propofol, lévodopa, cérébrolysine, suppléments vitaminiques...

Traitements non-médicamenteux

La neurostimulation transcutanée (TENS)

Principe

- L'origine des douleurs neuropathiques est expliquée par la **théorie du portillon** (ou "Gate control") proposé en 1965 par les chercheurs Melzak et Wall. Au niveau de la moelle épinière, on distingue :
 - Des fibres nerveuses de petit diamètre qui transmettent le message douloureux au cerveau
 - Des fibres nerveuses de gros calibre qui transmettent des informations non douloureuses liées au toucher et à la pression et qui ont une vitesse de conduction beaucoup plus rapide que les fibres véhiculant la douleur
- Selon cette théorie, une porte à l'entrée de la moelle épinière contrôle le flux de signaux douloureux en direction du cerveau. L'organisme ferme la porte à ces signaux par l'action inhibitrice d'autres signaux inoffensifs. On pratique cette contre stimulation sans le savoir, quand pour atténuer la douleur, on frotte le genou que l'on vient de cogner. Mais lorsqu'il y a déséquilibre au profit des fibres de petit calibre et que les messages douloureux deviennent prédominants, on peut faire face notamment à des douleurs neuropathiques.

Technique

- La stimulation médullaire a donc pour objectif de délivrer des impulsions électriques (de haute fréquence et de basse intensité) aux fibres nerveuses de gros calibres A alpha et A bêta, tactiles qui renforce l'inhibition des petites fibres Ad et C, nociceptives, et ainsi bloquer les sensations douloureuses (sans supprimer pour autant la cause).
- Les électrodes sont posées en locodolenti ou à distance (trajet nerveux, point gâchette...) et utilisation continue ou discontinue (post-effet)
- Selon le siège de la stimulation, on distingue :
 - la stimulation transcutanée
 - la stimulation centrale : la stimulation peut porter sur les cordons postérieurs de la moelle épinière ou plus rarement sur le cortex moteur. Les autres sites de stimulation (notamment thalamus) ne sont pratiquement plus utilisés.

Modalités

- La pose du système TENS composé d'une électrode et d'un stimulateur se fait en deux temps.
 - Premièrement, l'électrode est implantée sous anesthésie locale pour que le patient confirme son bon positionnement. Ce dispositif est alors testé avec un stimulateur externe portable pendant 10 jours à trois semaines, dans le contexte de vie habituelle du patient.
 - Dans un deuxième temps, la mise en place définitive du stimulateur peut être réalisée sous anesthésie générale. La durée de vie de la batterie est de 3 à 5 ans.
- Matériel :
 - Divers matériels existent : Tens 804, Tens SM2, Tens CEFAR primo@...
 - La location se fait pour 6 mois sur prescription médicale puis achat, remboursement SS

Indications et contre indications

- **Indications préférentielles :**
 - douleurs mono tronculaires (Exemple : APZ rebelle)
 - avulsion plexique post traumatique
 - sciatalgie neuropathique post opératoire
 - plexite post radique
- **Contre-indications :**
 - pacemaker
 - grossesse
 - zone en regard du sinus carotidien
 - anesthésie complète
 - allodynie ou hyperesthésie d'un territoire
 - utilisation pendant la conduite d'un véhicule

Résultats

- Les résultats de cette technique sont étroitement liés à la bonne sélection des patients (douleurs neuropathiques chroniques évoluant par crises, rebelles aux autres traitements, confirmation d'une lésion nerveuse par des examens plus poussés, absence de contre-indications comme des troubles psychiatriques, une septicémie, une conduite toxicomaniaque ou des troubles de la coagulation...).
- Une telle sélection se fait dans des centres de prise en charge de la douleur. Si les conditions sont réunies, le bénéfice de cette technique est un soulagement durable de la douleur (dans 55 à 60 % des cas), une diminution de la consommation d'antalgiques et une reprise fréquente des activités socioprofessionnelles. Depuis le 20 septembre 2002, la stimulation médullaire est prise en charge par la sécurité sociale.
- En fonction de la localisation de la douleur neuropathique, la stimulation médullaire n'est pas toujours utilisable. Une nouvelle technique encore expérimentale pourrait constituer une alternative : la stimulation centrale (au niveau de la zone motrice du cerveau)

Antalgie interventionnelle

Dans le traitement des douleurs neuropathiques, la neurochirurgie peut être lésionnelle ou fonctionnelle par le biais de la neurostimulation centrale.

Blocs anesthésiques

- Dans certaines situations, il peut être utile de pratiquer des injections d'anesthésiques locaux (ex. Xylocaïne) à différents niveaux du système nerveux. Il s'agit des techniques des **blocs anesthésiques** (bloc nerveux pour les douleurs post-zostériennes intercostales par exemple, bloc radiculaire lors de douleurs par compression d'une racine nerveuse, bloc ganglionnaire, bloc spinaux etc).
- Les blocs analgésiques périphériques peuvent être intéressants (par exemple l'alcoolisation du ganglion coeliaque dans le cancer du pancréas).
- les anesthésiques locaux en bloc périphérique, par voie périurale ou intrathécale sont parfois nécessaires (NAROPENE®, BUPIVICAINE®, XYLOCAINE® ...).
- Ces techniques sont aussi parfois utiles pour des douleurs nociceptives. Elles peuvent aussi comprendre l'injection d'autres types de médicaments (corticostéroïdes, opiacés).

Stimulation cordonale postérieure ou cérébrale

- Pour les atteintes neuropathiques bien caractérisées et très invalidantes, elle consiste en la **pose d'électrodes de stimulation** au niveau de la moelle épinière (stimulation cordonale postérieure) ou au niveau des centres cérébraux impliqués dans la transmission et le traitement des sensations douloureuses (noyaux sensitifs spécifiques du thalamus).

Neurochirurgie lésionnelle

- Dans des cas particuliers de désafférentation sensitive sévère, des techniques chirurgicales détruisant des régions très circonscrites des structures impliquées dans la transmission des messages douloureux peuvent être proposées. Ses indications sont très précises.
- Dans la névralgie faciale dite essentielle, la technique la plus utilisée est la **thermocoagulation du ganglion de Gasser** (qui vise à détruire les fibres trigéminales A delta et C).
- Dans les avulsions plexiques, la **DREZotomie** ou microchirurgie de la zone d'entrée des racines nerveuses dorsales dans la moelle épinière (DREZ correspond en anglais à " Dorsal Root Entry Zone ",
- La **thalamotomie médiale stéréotaxique** pratiquée uniquement dans des centres de neurochirurgie hautement spécialisés chez des patients sélectionnés selon des critères précis.
- La cordotomie antérolatérale, tractotomie mésencéphalique ou morphine intrathécale ou intraventriculaire) restent exceptionnels.

Autres traitements non médicamenteux

Kinésithérapie et rééducation

La mise en place d'une activité physique régulière dans le cadre d'une kinésithérapie peut distraire et soulager le patient, mais aussi entretenir l'appareil musculaire.

Psychothérapie d'accompagnement

L'équipe soignante doit aider le patient à comprendre les causes et les conséquences de sa douleur neuropathique, ce qui signifie :

- l'aider à se représenter la cause supposée de la douleur
- lui expliquer qu'il s'agit d'une douleur suite à une lésion nerveuse et non le signe d'une maladie en cours d'évolution
- lui expliquer que la résolution spontanée de la douleur avec le temps est rare, qu'elle ne sera pas totalement éradiquée par le traitement et que la recherche d'un traitement optimal pourra prendre un certain temps
- le rassurer sur la prescription d'antidépresseurs ou d'anti-épileptiques, et sur l'absence de risque de dépendance
- l'informer des risques secondaires des traitements qui lui seront prescrits.
- La relaxation et les thérapies cognitivo-comportementales peuvent être un moyen d'apprendre au patient à gérer la douleur pour renforcer l'effet des autres traitements prescrits par le médecin. Dans tous les cas, le climat de confiance entretenu par le médecin avec son patient conditionne en grande partie le succès du traitement.

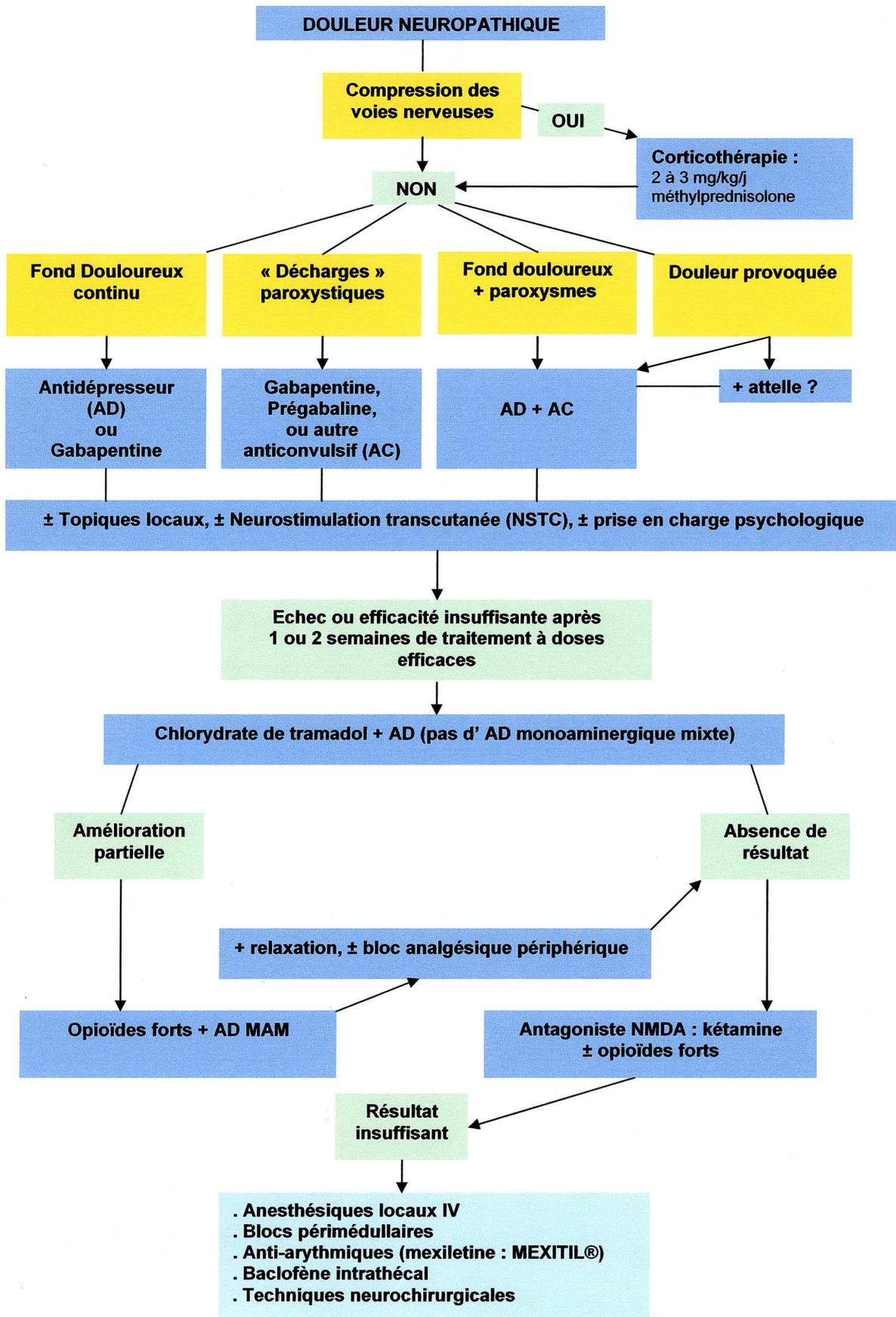
Hypnose

Relaxation

Acupuncture

Arbre décisionnel de prise en charge des douleurs neuropathiques

Arbre décisionnel pour la prise en charge des douleurs neuropathiques



LEXIQUE

Lexique de la douleur

Algodystrophie

Voir syndrome douloureux régional complexe.

Allodynie

Douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse.

- **L'allodynie peut être mécanique**, induite par le toucher, la vibration ou la pression légère. On distingue deux types d'allodynies mécaniques :
 - **l'allodynie mécanique statique** par contact sans déplacement du stimulus (méthodes de recherche : pointe mousse, monofilament de Von Frey) ;
 - **l'allodynie mécanique dynamique** par frottement avec déplacement du stimulus (méthode de recherche : pinceau).
- **L'allodynie peut être thermique** induite par des stimulations froides ou chaudes modérées (méthodes de recherche : tubes secs d'eau froide ou chaude, rouleaux thermiques, thermotest).

Analgésie

Absence de douleur en réponse à un stimulus normalement douloureux.

Anesthésie

Absence de sensation à une stimulation douloureuse ou non.

Anesthésie douloureuse

Douleur perçue dans une zone ou région, siège d'une anesthésie cutanée.

Antalgie

Méthode visant à obtenir une analgésie.

Causalgie

Syndrome touchant le plus souvent les membres et associant une brûlure continue, une allodynie et une hyperpathie. La causalgie est consécutive à une lésion nerveuse le plus souvent traumatique, souvent associée à un dysfonctionnement vasomoteur et sudoral évoluant vers des troubles trophiques. Synonyme : syndrome douloureux régional complexe de type II (abréviation : CRPS II pour complex regional pain syndrom II).

Douleur

Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en ces termes. (IASP : International Association for the Study of Pain)

Douleur par désafférentation

La définition est la même que celle de la douleur neuropathique qui est un terme plus récent et actuellement préféré

Douleur neurogène

La définition est la même que celle de la douleur neuropathique qui est un terme plus récent et actuellement préféré

Douleur neuropathique

Douleurs secondaires à une lésion

- du système nerveux périphérique (douleurs neuropathiques périphériques)
- du système nerveux central (douleurs neuropathiques centrales).

Ces douleurs peuvent être liées à des lésions très diverses touchant le système nerveux.

Les caractéristiques cliniques de ces douleurs sont particulières et les distinguent de toutes les autres douleurs. Les douleurs neuropathiques se caractérisent par une prise en charge thérapeutique spécifique. En effet, elles sont peu sensibles aux antalgiques usuels et sont traitées en première intention par des antiépileptiques et/ou des antidépresseurs.

Douleur nociceptive

Différente de la douleur neuropathique, la douleur nociceptive est secondaire à une stimulation des nocicepteurs sans lésion du système nerveux. Elle est habituellement sensible aux antalgiques usuels.

Dysesthésies

Sensations cutanées anormales et désagréables, spontanées ou provoquées (exemple : picotements désagréables).

C'est le caractère désagréable qui permet la distinction avec les paresthésies qui ne sont pas décrites en ces termes.

Hyperalgésie

Réponse anormalement intense à une stimulation douloureuse. Elle peut être mécanique ou thermique (méthodes de recherche : piqûre, pression forte, tubes secs d'eau froide ou chaude). Elle peut n'apparaître qu'après plusieurs stimulations (sommation)

Hyperesthésie

Sensibilité accrue à toute stimulation douloureuse ou non. L'hyperesthésie peut être mécanique, ou thermique froide ou chaude.

Hyperpathie

Réponse douloureuse anormalement intense **après** une stimulation répétée (phénomène de sommation). Elle se traduit cliniquement par une douleur souvent explosive, perçue **au-delà du champ de stimulation**, et apparaissant avec une **latence par rapport à l'application du stimulus**.

Hypoalgésie

Réponse anormalement diminuée à une stimulation douloureuse (méthodes de recherche : piqûre, pression forte, tubes secs d'eau très froide ou très chaude).

Hypoesthésie

Sensibilité diminuée à toute stimulation, douloureuse ou non. Le déficit sensitif peut être tactile, thermique ou vibratoire (méthodes de recherche : tubes secs d'eau froide ou chaude, aiguille, monofilament de von Frey, pointe mousse, coton, diapason).

Intervalle libre

Douleur retardée dans le temps par rapport à la lésion

Neuropathie

Pathologie du système nerveux périphérique qui peut toucher

- un seul nerf : mono neuropathie (ex-mononévrite),
- plusieurs nerfs : mono neuropathie multiple (ex-multinévrite),
- ou diffuser bilatéralement : polyneuropathie (ex polynévrite ou ex-polyradiculonévrite).

Névralgie

Par définition stricte, il s'agit d'une douleur dans le territoire d'un ou plusieurs nerfs.

Cependant, l'usage fait que l'on emploie ce terme lorsque la douleur est paroxystique (exemple : névralgie faciale).

Névrite

Inflammation d'un ou plusieurs nerfs. Ce terme doit donc être réservé à une neuropathie dont le mécanisme physiopathologique est inflammatoire.

Névrome

Néof ormation nerveuse secondaire à une lésion nerveuse périphérique source de douleurs neuropathiques paroxystiques et provoquées (souvent post-chirurgical, comme le névrome cicatriciel par exemple).

Paresthésies

Sensations cutanées anormales, mais non désagréables, spontanées ou provoquées (exemple : fourmillements, picotements, engourdissement). C'est le caractère non désagréable qui permet la distinction avec les dysesthésies.

Syndrome douloureux régional complexe

- Le type I désigne la **dystrophie sympathique ou algodystrophie**,
- et le type II désigne la **causalgie** qui se distingue par l'absence ou l'existence d'une lésion d'un tronc nerveux. Cette définition rentre progressivement en usage mais, dans la pratique quotidienne, les termes algodystrophie et causalgie restent fréquemment utilisés.

Tinel (signe de)

Sensation le plus souvent électrique déclenchée par la percussion d'un nerf et perçue dans son territoire distal d'innervation.

Topographie

Les douleurs neuropathiques ont une topographie systématisée, correspondant au territoire d'innervation sensitive de la structure lésée.

Cette localisation caractéristique est une indication tout à fait précieuse pour le diagnostic.

Le relevé en consultation de la topographie de la douleur, sur des modèles pré dessinés, permet de préciser le territoire neurologique de la séméiologie douloureuse spontanée et provoquée, ainsi que des troubles objectifs de la sensibilité mis en évidence par l'examen clinique.

Troubles trophiques

Modifications cutanées, phanériennes et musculo-aponévrotiques loco-régionales secondaires à un dysfonctionnement du système nerveux végétatif.

Troubles vasomoteurs

Modifications de la réactivité vasculaire locorégionale en rapport avec un dysfonctionnement du système nerveux végétatif.

Lexique des mécanismes physiologiques

Canaux ioniques

Protéines situées sur la membrane des neurones, présentant un pore central perméable à certains ions (calcium, potassium, sodium, chlore), et exerçant un rôle important dans l'excitabilité neuronale.

Contrôles descendants

Systèmes prenant naissance dans le cerveau (notamment dans le tronc cérébral) qui modulent physiologiquement l'intégration du message douloureux.

Décharges ectopiques

Activités électriques anormales au sein des fibres qui naissent des fibres nerveuses elles-mêmes au niveau d'une lésion nerveuse, et non pas des nocicepteurs, d'où leur nom d'ectopiques. Elles sont dues à la présence en excès de canaux sodiques au niveau de la lésion (fig. 2).

Éphapses

Connexions entre fibres, secondaires à une lésion nerveuse, à l'origine de véritables « courts-circuits » entre les fibres A alpha, bêta et les fibres A delta et C (fig. 3). À ce jour, leur rôle dans les douleurs neuropathiques n'est pas établi.

Fibres A alpha et A bêta

Fibres de gros diamètre richement myélinisées qui véhiculent les **informations non nociceptives**.

Fibres A delta et C

Fibres de petit diamètre, faiblement (fibres A delta) ou non myélinisées (fibres C), qui véhiculent les **informations nociceptives**.

« Gate-control » ou Contrôle du portillon

Théorie impliquant un mécanisme de contrôle de la douleur, intégré au niveau de la moelle épinière, selon lequel les fibres non nociceptives A alpha et A bêta réguleraient négativement l'activation par les fibres nociceptives A delta et C des neurones nociceptifs de la moelle épinière.

Cette théorie a été proposée en 1965 par Wall et Melzack.

NMDA (récepteur)

Abréviation de N méthyl D aspartate, récepteur aux acides aminés excitateurs impliqués dans la sensibilisation centrale. Son rôle serait double : excitateur sur les neurones centraux nociceptifs, et toxique sur les interneurons inhibiteurs (tab. 6).

Nocicepteurs

Récepteurs spécialisés dans la transduction des informations douloureuses.

Ils correspondent aux terminaisons libres des nerfs.

Plasticité

Modifications morphologiques et/ou fonctionnelles secondaires à une lésion du système nerveux. Dans les douleurs neuropathiques, ce phénomène a été proposé au niveau de la moelle épinière et du cortex cérébral. Au niveau de la moelle épinière, il a été proposé que certaines fibres A bêta établissaient des contacts synaptiques avec des neurones nociceptifs. Dans cette hypothèse, les neurones nociceptifs, normalement activés uniquement par les stimulations intenses, pourraient, dans ces conditions pathologiques, être également activés par des stimulations tactiles de faible intensité (fig. 4).

Sensibilisation centrale

Hyperexcitabilité des neurones nociceptifs centraux dont l'activité devient spontanée, le seuil abaissé et la réponse augmentée.

La sensibilisation centrale repose notamment sur la mise en jeu des récepteurs NMDA (fig. 5, tab. 6).

Sensibilisation périphérique des nocicepteurs

Les nocicepteurs sensibilisés ont une activité spontanée, un seuil abaissé et une réponse augmentée.

Ce phénomène s'observe surtout dans les douleurs par excès de nociception, mais a été envisagé dans certaines douleurs neuropathiques comme les algies post-zostériennes (fig. 6).

Sympathique

L'existence de troubles vasomoteurs et trophiques au cours de certaines douleurs neuropathiques a fait évoquer l'implication du système nerveux végétatif et avancer le concept de « douleurs neuropathiques entretenues par le sympathique ». Ce concept est actuellement remis en cause.

Lexique des traitements

Antalgiques

Substances diminuant ou supprimant la douleur par une action périphérique ou centrale

Antalgiques centraux

Substances diminuant ou supprimant la douleur par une action centrale.

Les principaux antalgiques centraux sont les opioïdes qui, après liaison aux récepteurs opioïdes (essentiellement de type μ), bloquent la transmission du message douloureux au niveau du système nerveux central.

Antalgiques périphériques

Substances diminuant ou supprimant la douleur par une action périphérique. Les principaux antalgiques périphériques sont les antalgiques usuels et les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui agissent par inhibition de la synthèse des prostaglandines secondaire à une inhibition de la cyclooxygénase.

Le paracétamol est un antalgique traditionnellement considéré comme périphérique alors que de nombreux arguments plaident pour une action centrale.

Bloqueurs des canaux sodiques non antiépileptiques

Substances non antiépileptiques diminuant ou supprimant la douleur neuropathique par un effet bloqueur des canaux sodiques permettant d'inhiber les décharges ectopiques impliquées dans la physiopathologie de ces douleurs.

Ces substances sont représentées par les **anesthésiques locaux utilisés par voie systémique et les antiarythmiques de classe Ib**.

Co-antalgiques

Appellation ancienne des substances n'appartenant pas aux antalgiques périphériques ou centraux, et pourtant utilisées dans le traitement des douleurs, comme les antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques (ce terme est actuellement évité, car il occulte trop souvent le potentiel intrinsèquement antalgique de ces substances).

Topiques

Substances appliquées localement.

Dans la douleur neuropathique, les principaux topiques sont à base de Capsaïcine, d'anesthésiques locaux ou de préparations magistrales.

RÉFÉRENCES

Références françaises

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Professionnels de Santé) Soins Palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques – recommandations. oct. 2002;8,10-11,14. www.afssaps.sante.fr

ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs, dec 2002:15,71-73. www.anaes.fr

Antoine JC. Neuropathies périphériques paranéoplasiques. Rev Neurol 2001; 157: 1557-60.

Attal N, Bouhassira D. Stratégies d'évaluation des douleurs neuropathiques. Evaluation clinique des douleurs neuropathiques. Encycl Méd Chir, Neurologie 17-035-A-68, 2002.

Attal N, Bouhassira D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. Encycl Méd Chir, Neurologie 17-023-A-95, 2005, .

Caraceni A, Foley KM. La douleur du cancer et les syndromes douloureux du cancer. In Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G. Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Paris: Maloine, 1997, pp 567-87.

Clère F. Stratégie actuelle de prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer. Med Pal 2005 ; 4 : 175-189.

Danziger N., Alamowitch S. Neurologie, 3ème édition, collection Med-line, Edition Estem,

Delorme C, Hirkowski E. Enquête sur la prise en charge des douleurs neuropathiques par le médecin généraliste. Observatoire de la douleur 2001;numéro 9.

Krakowski I, Conroy T, Bey P. Place des traitements anticancéreux dans la prise en charge de la douleur cancéreuse: chirurgie, radiothérapie et traitements médicaux spécifiques. In Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G. Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Paris: Maloine, 1997, pp 597-626.

Lanteri-Minet M, Desnuelle C. Douleurs neurologiques in Atteintes neurologiques et infection par le VIH, Mréjen et A .Moulignier (eds) Flammarion, Médecine Sciences, Paris 2000 ; 154-60.

Lebrun C, Frenay M, Lanteri-Minet M. Complications neurologiques de la chimiothérapie. Rev Med Interne 1999; 20: 902-11.

Lebrun C, Frenay M. Neurotoxicité des chimiothérapies chez l'adulte. Rev Neurol 2003; 159: 741-54.

Mallecourt C, Delattre JY. Neuropathies paranéoplasiques. Presse Med 2000; 4: 447-52.

Mick G. Epidémiologie et étiologie. Les douleurs neuropathiques. Neurologies 2000;3:391-5.

Salas S ; Tuzzolino V, Duffaud F, Mercier C, Dudoit E, Favre R. Utilisation de la kétamine en soins palliatifs : revue de la littérature. Med Pal 2004 ; 3 : 277-284.

Serratrice G, de Roux C. Neuropathies douloureuses. Encycl Med Chir. Paris: Elsevier, Neurologie, 2001; 17-115-A-15: 9p.

Vibes J. Les douleurs neuropathiques. Généralités. Masson et Estem Eds Paris 2002;1 vol:p.1-3 et 22-9.

Vibes J. Les douleurs neuropathiques. Traitement. Masson et Estem Eds Paris 2002;1vol:p.39-60.

Références anglaises

- Antoine JC.** Immunological mechanisms in paraneoplastic peripheral neuropathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 19: 61-72.
- Attal N, Gaude V, Dupuy M et al.** Intravenous lidocaine in central pain ; a double-blind placebo controlled psycho-physical study. *Neurology* 2000;54:564-74.
- Attal N.** Chronic neuropathic pain : mechanism and treatment. *Clin J Pain* 2000;16:5118-131.
Bisson C, Brault C, Delorme C, Garrigoux J, Grillot, Le Chevalier A, Renaux C, Roux N. La neurostimulation transcutanée, guide pratique à l'usage des infirmier(e)s ressources douleur.http://www.institut-upsa-douleur.org/_documentation/neurostimulation.pdf
- Bonezzi C, Demartini L.** Treatment options in post-herpetic neuralgia. *Acta neurologica Scand* 1999;100:25-35.
- Bosnjak S, Jelic S, Susnjak S, Luki V.** Gabapentin for relief of neuropathic pain related to anticancer treatment: a preliminary study. *J Chemother* 2002; 14: 214-9.
- Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al.** Validation of a specific self-questionnaire for the evaluation of neuropathic pains. *J Pain* 2003;4(suppl 1):22.
- Bourreau F, Doubrere JF, Luu M.** Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain* 1990; 42:145-52.
- Eide PK.** Clinical trials of NMDA receptors antagonists as analgesics. In: *Proceedings of the 9 th world congress on pain IASP Press* 1999;3:817-31.
- Farrar JT, Portenoy RK.** Neuropathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics. *Oncology* 2001; 15: 1435-42.
- Gerard JM, Franck N, Moussa Z, Hildebrandt J.** Acute ischemic brachial plexus neuropathy following radiation therapy. *Neurology* 1989; 39: 450-1.
- Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P.** Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. *In* Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P. *Neuropathic pain: pathophysiology and treatment*. Seattle: IASP Press, 2001, pp 1-18.
- Jaekle KA, Young DF, Foley KM.** The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. *Neurology* 1985; 35: 8-15.
- Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH.** Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104: 1-13.
- Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A.** Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 60-5.
- Kanner R.** Diagnosis and management of neuropathic pain in patients with cancer. *Cancer Invest* 2001; 19: 324-33.
- Kroner K, Knudsen UB, Lundby L, Hvid H.** Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clin J Pain* 1992; 8: 346-50.
- Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, Chandler S, Payne R.** Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003; 19: 115-8.
- Marchettini P, Formaglio F, Lacerenza M.** Iatrogenic painful neuropathic complications of surgery in cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1090-4.
- McCleane G.** Pharmacological management of neuropathic pain. *CNS Drugs*, 2003. 17

Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, second edition. Seattle: IASP Press, 1994, pp 209-14.

Merskey H. Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain 1986;3:1-225.

Nash TP. Treatment options in painful diabetic neuropathy Acta neurologica Scand 1999;100:36-42. Neurosurg, 2000. 75 (2-3) : 76-80.

Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. Lancet 1992; 339: 1026-31.

Rowbotham MC. Efficacy of opioids in neuropathic pain. In Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Seattle: IASP Press, 2001, pp 203-13.

Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elhakim T, Pinfeld P, Stewart L, Feld R. Risk factors for varicella zoster disseminated infection adult cancer patients with localized zoster. Cancer 1988; 62: 1641-6.

Salner AL, Botnick LE, Herzog AG et al. Reversible brachial plexopathy following radiation therapy for breast cancer. Cancer Treat Rep 1981; 65: 797-802.

Shimoyama M, Tanaka K, Hasue F, Shimoyama N. A mouse model of neuropathic cancer pain. Pain 2002; 99: 167-74.

Sindou M., Mertens P. Neurosurgical management of neuropathic pain. Stereotact Funct

Uhm JH, Yung WK. Neurologic complications of cancer therapy. Curr Treat Options Neurol 1999; 1: 428-37.

Vielhaber A, Portenoy RK. Advances in cancer pain management. Hematol Oncol Clin North Am 2002; 16: 527-41.