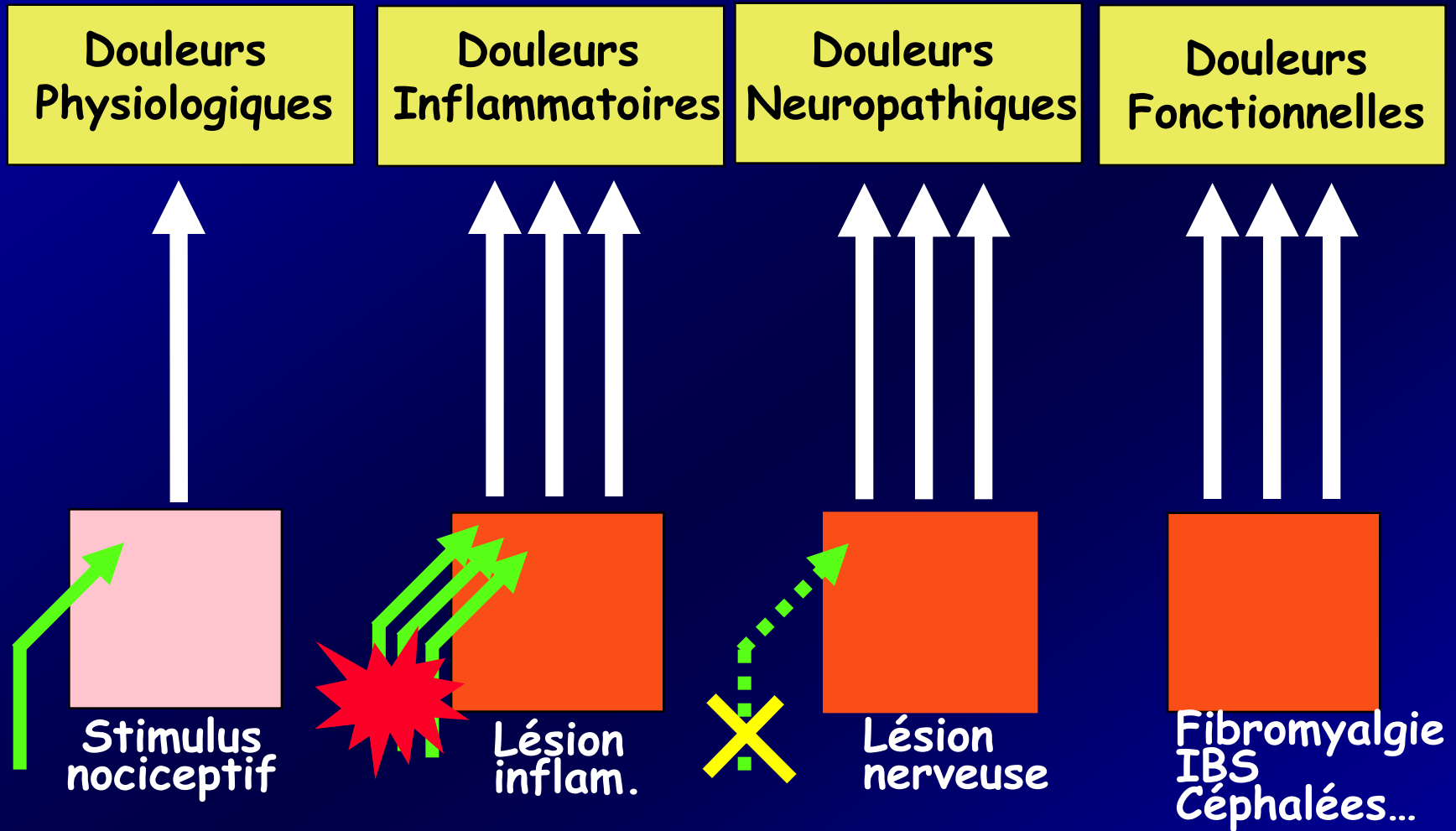




SAVEZ-VOUS RECONNAÎTRE LES DOULEURS NEUROPATHIQUES?

PERPIGNAN OCTOBRE 2007



DOULEURS PAR EXCES DE NOCICEPTION

lésions : articulations,
muscles, viscères, peau

étiologies : cancer, trauma,
infection, dégénératives,
brûlures ...



Paracétamol
AINS
Opiïdes faibles
Opiïdes forts

DOULEURS NEUROPATHIQUES

lésions : périphériques,
médullaires, cérébrales

étiologies : diabète, zona,
VIH, AVC, SEP, trauma,
maladies dégénératives...



Antidépresseurs
Antiépileptiques

DOULEURS NEUROPATHIQUES

Douleurs secondaires à une lésion du système nerveux périphérique ou central d'étiologies nombreuses , peu sensibles aux thérapeutiques usuels et préférentiellement traitées par les antiépileptiques et/ou des antidépresseurs

Les généralistes et des spécialistes sont confrontés aux douleurs mixtes ,où se conjuguent douleurs neuropathiques et nociceptives

Que dire, en peu de mots, sur les **douleurs neuropathiques** ?

Pas encore de données épidémiologiques précises

Structures spécialisées anti douleur : 25%

DN4: diagnostic clinique :

*brûlures, décharges électriques, sensation froid douloureux
fourmillements, picotements, engourdissement, démangeaisons
déficit sensitif et allodynie*

Un pari: réduire de 30 à 50 % selon Farrar en 2001

Débuter par monothérapie et associer un
traitement non pharmacologique

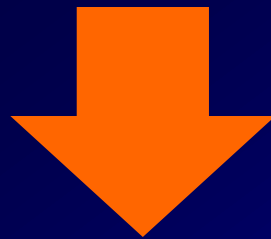
Les causes les plus fréquentes

Lombosciatiques chroniques

Névralgies cervico-brachiales

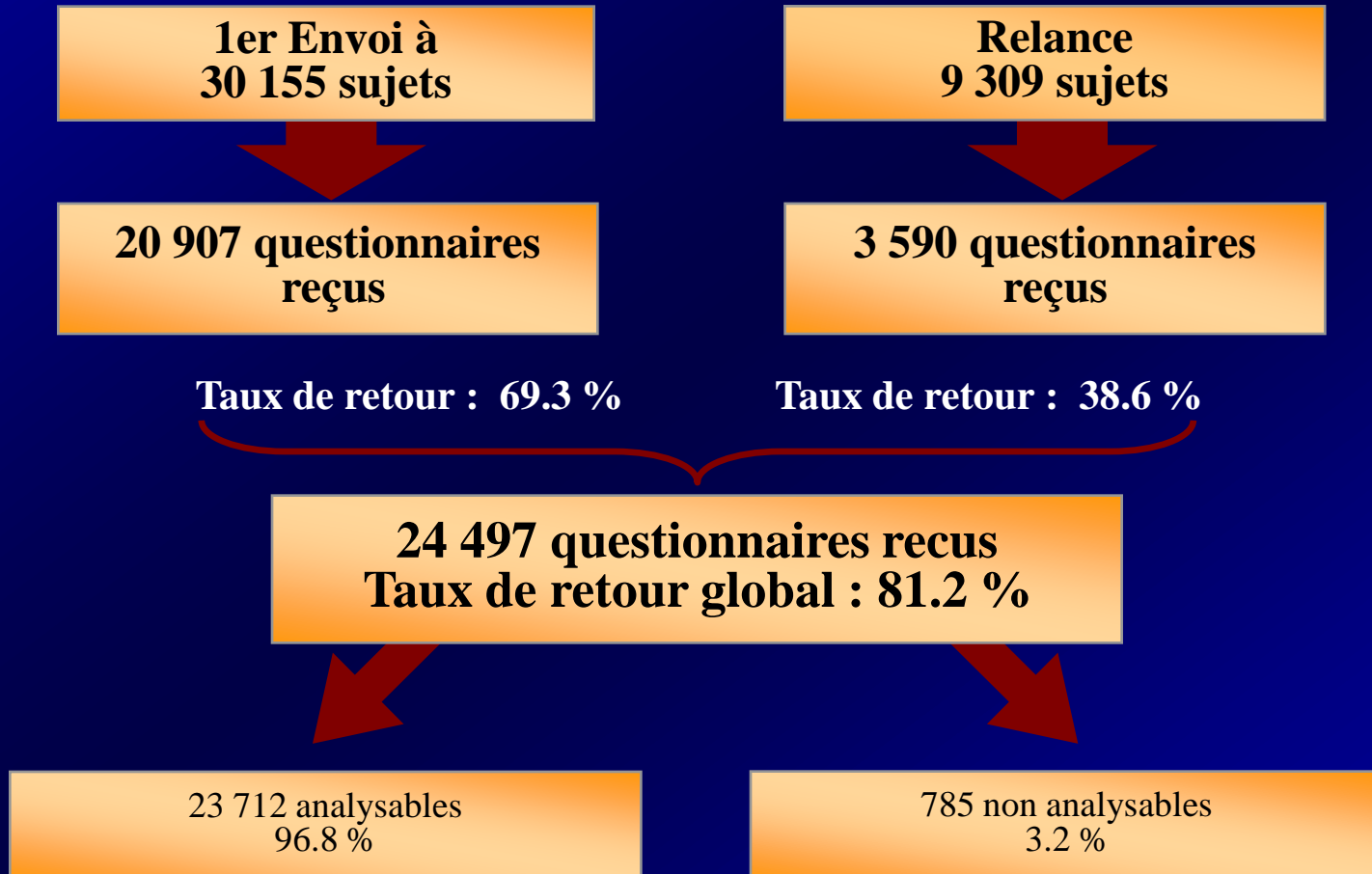
Traumatismes

(fractures, coupures, chirurgie...)



Prévalence dans la population générale ?

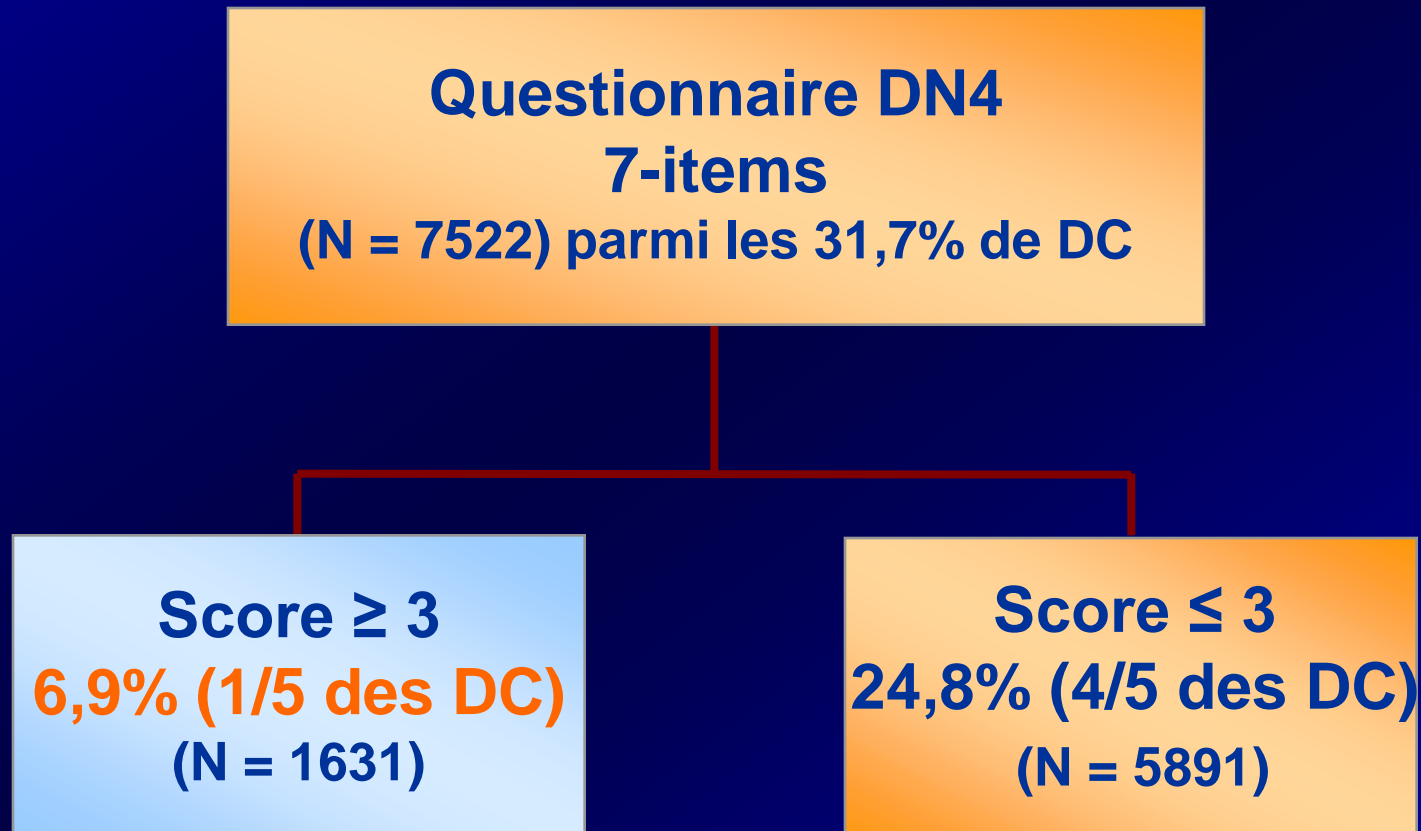
Etude de la prevalence des douleurs neuropathiques (STOPNEP) PHASE 1



Prévalence de la douleur chronique



Prévalence des douleurs chroniques neuropathiques



Conclusions

- Prévalence de la douleur chronique : 20 à 31%
- Prévalence des douleurs neuropathiques : 5 - 7%



**Avec 1,5 - 2 millions de marocains concernés,
les DN représenteraient l'affection neurologique
chronique la plus fréquente
dans la population générale**

Une sémiologie complexe

douleurs spontanées



CONTINUES

**PAROXYS-
TIQUES**

douleurs provoquées



stimulations
non nociceptives

stimulations
nociceptives



ALLODYNIE

HYPERALGESIE



mécanique et/ou thermique



dynamique statique chaud froid

QUESTIONNAIRE DN4

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

INTERROGATOIRE DU PATIENT

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

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

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

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

EXAMEN DU PATIENT

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

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

Sensibilité: 83%

Spécificité: 90%

Bouhassira D et al
Pain 2005, 114:
29-36

Questionnaire spécifique

DN4

Question 1: la douleur a-t-elle une ou plusieurs des Caractéristiques suivantes?

- | | | |
|----------------------------------|-----|-----|
| 1. Brûlure | oui | non |
| 2. Sensation de froid douloureux | oui | non |
| 3. Décharges électriques | oui | non |

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

- | | | |
|---------------------|-----|-----|
| 4. Fourmillements | oui | non |
| 5. Picotements | oui | non |
| 6. Engourdissements | oui | non |
| 7. Démangeaisons | oui | non |

DN4

Examen du patient

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

- | | | |
|----------------------------------|-----|-----|
| 8. Une hypoesthésie au tact | oui | non |
| 9. Une hypoesthésie à la piquûre | oui | non |

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

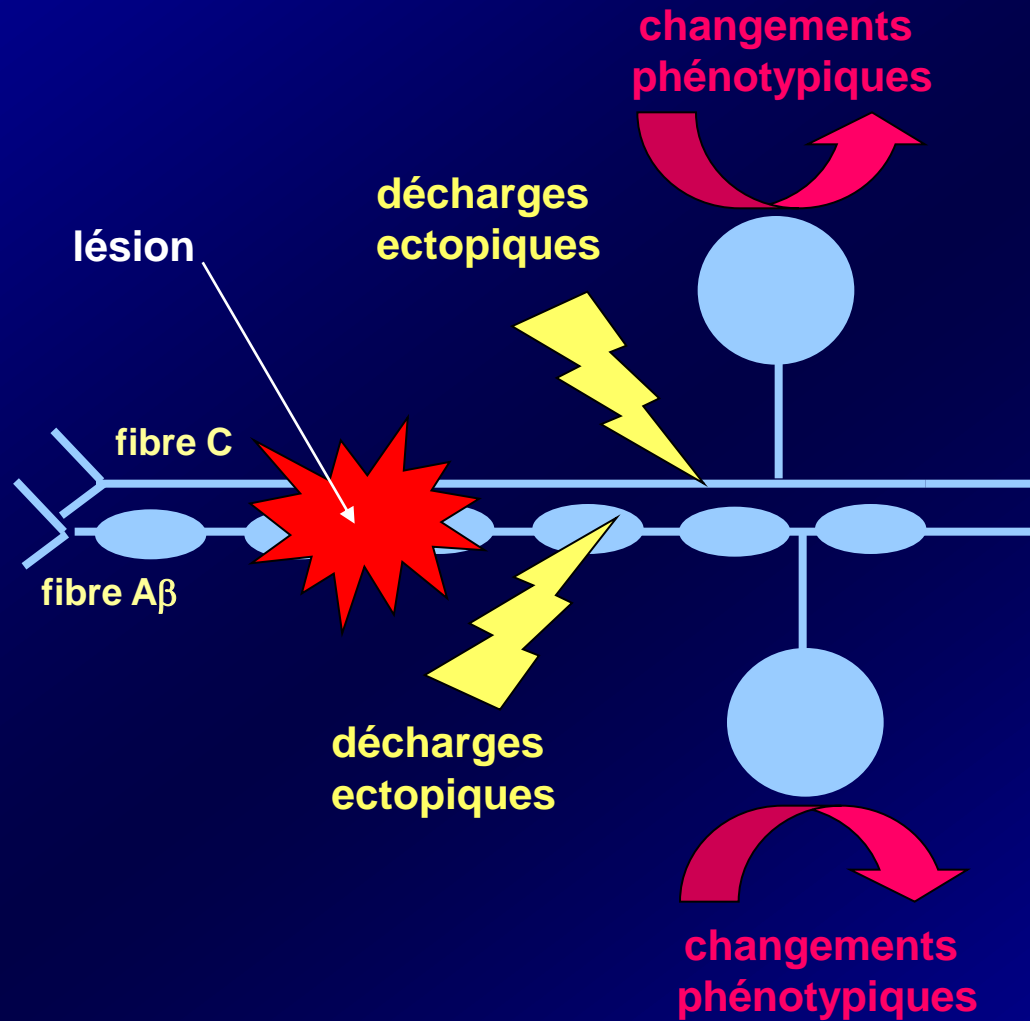
- | | | |
|-------------------|-----|-----|
| 10. Le frottement | oui | non |
|-------------------|-----|-----|

Oui = 1 point
Non=2 point

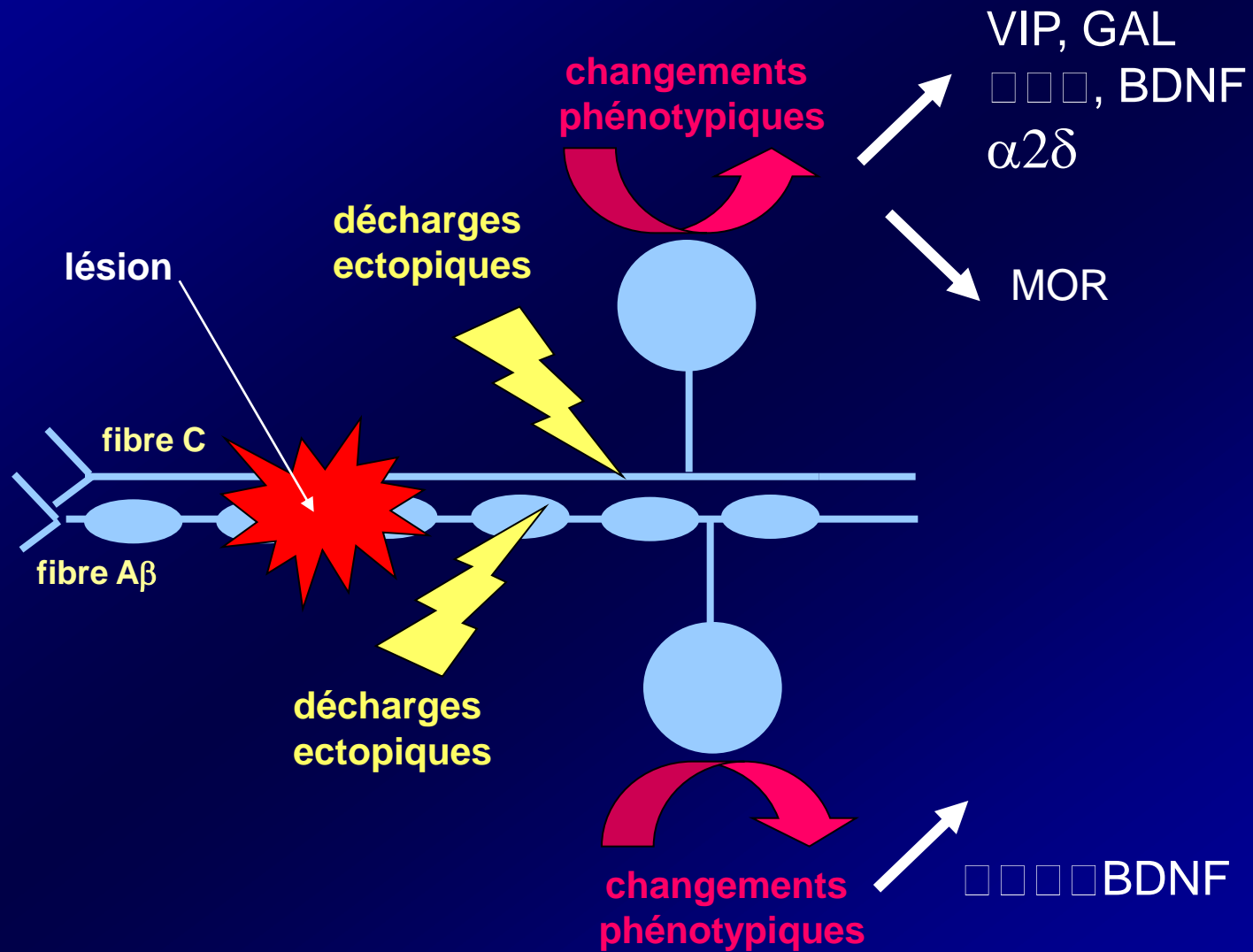
SCORE du patient: /10

Si le score > 4 test positif

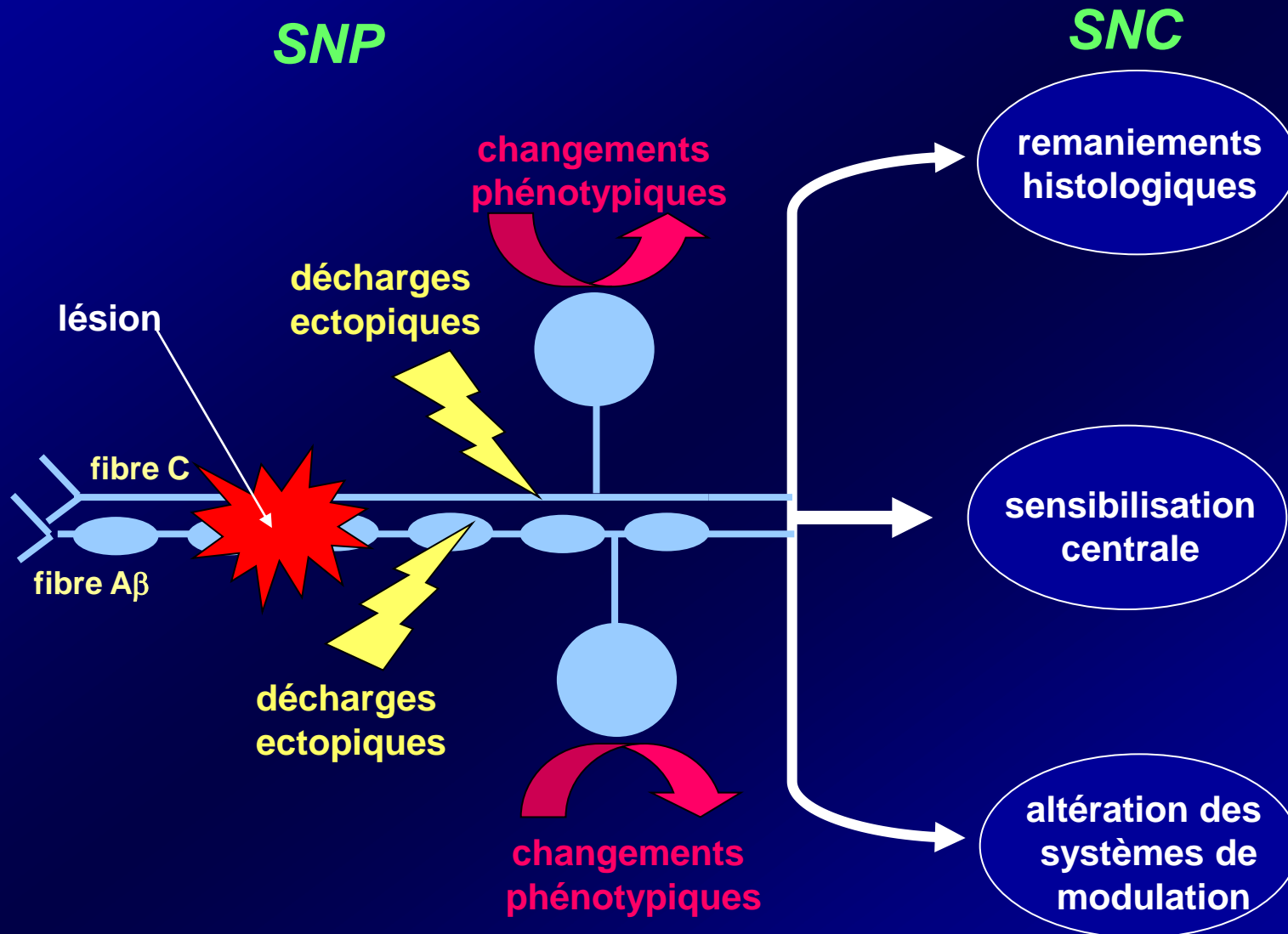
Les mécanismes périphériques

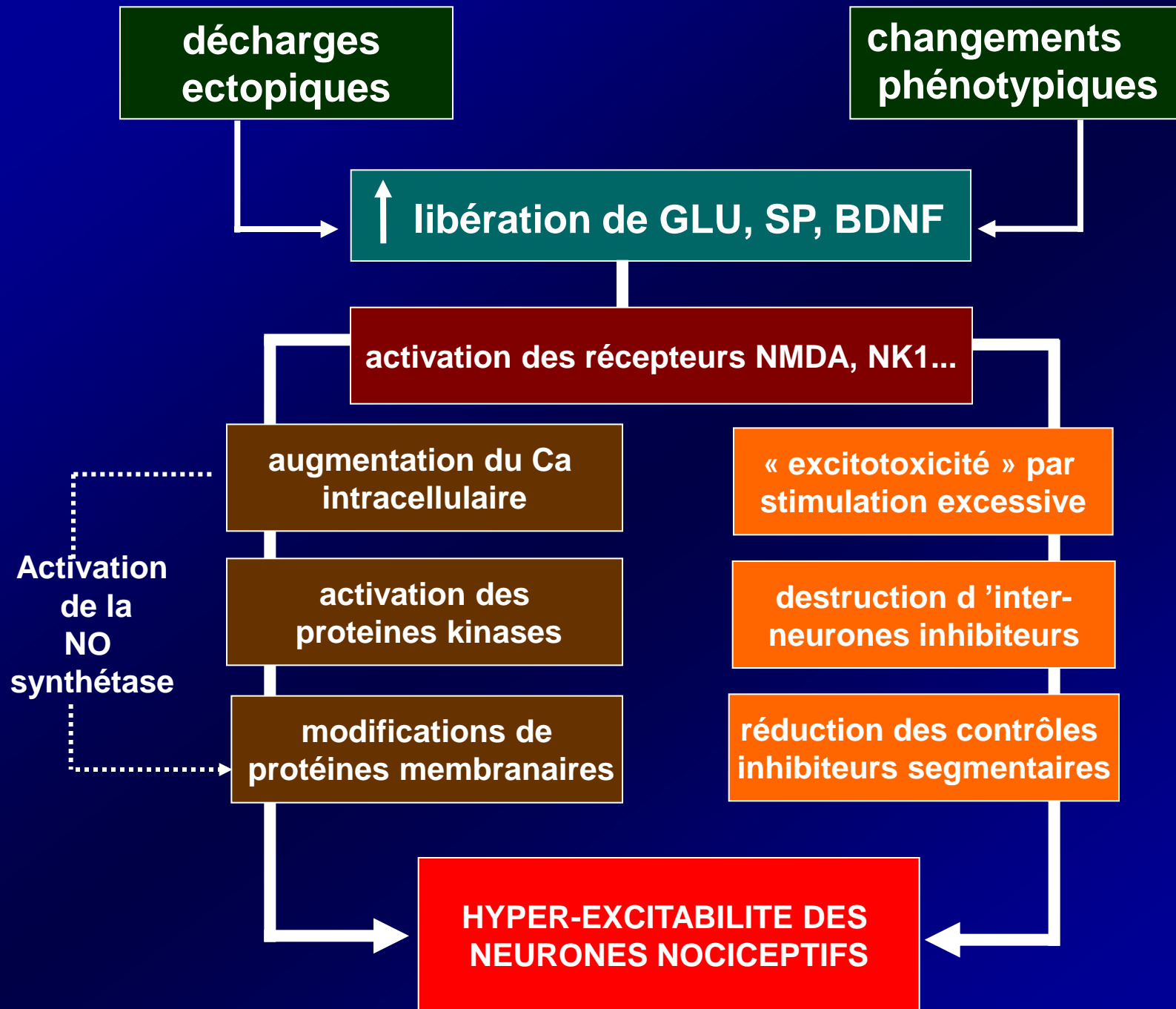


Les mécanismes périphériques



Les mécanismes centraux



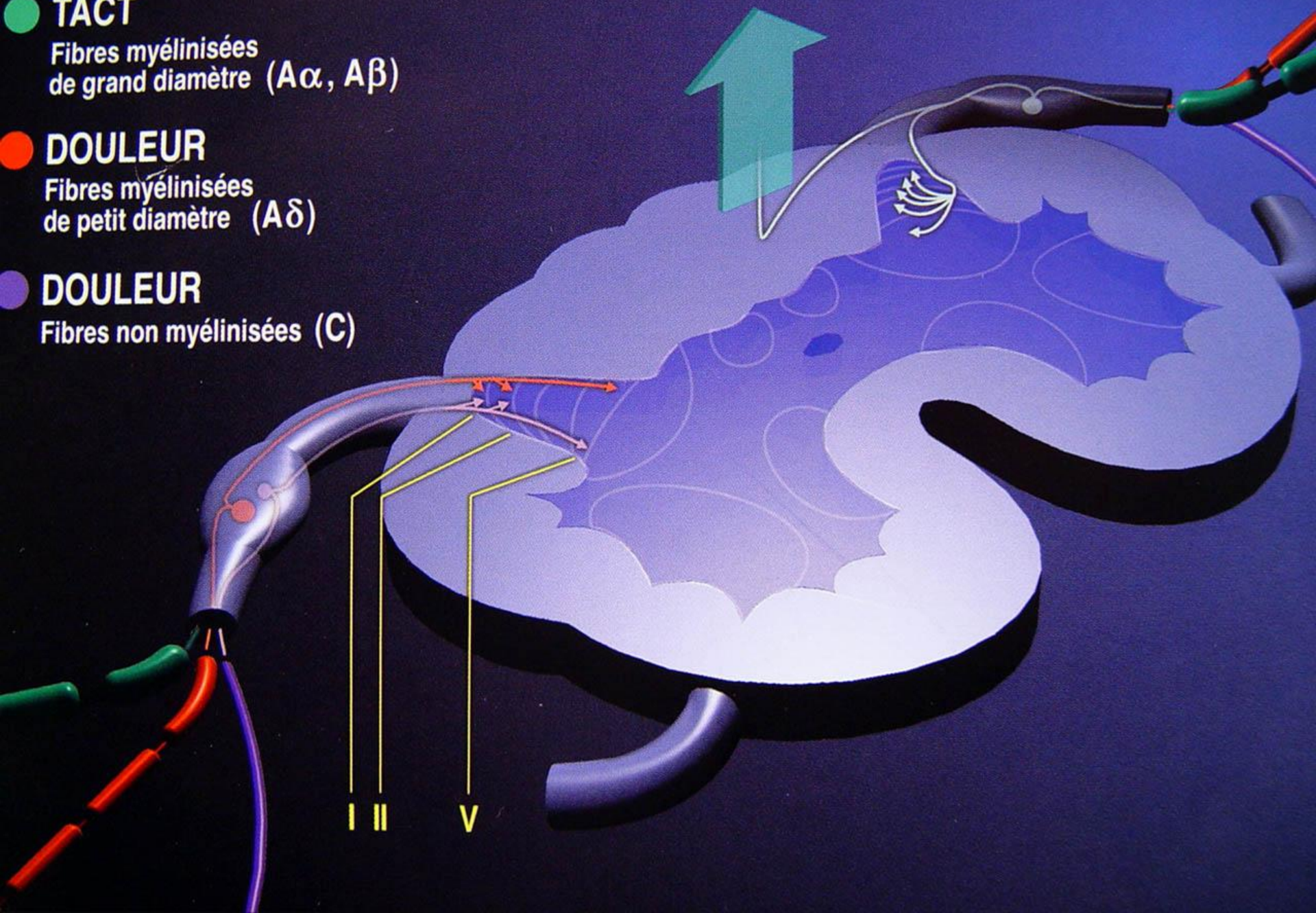


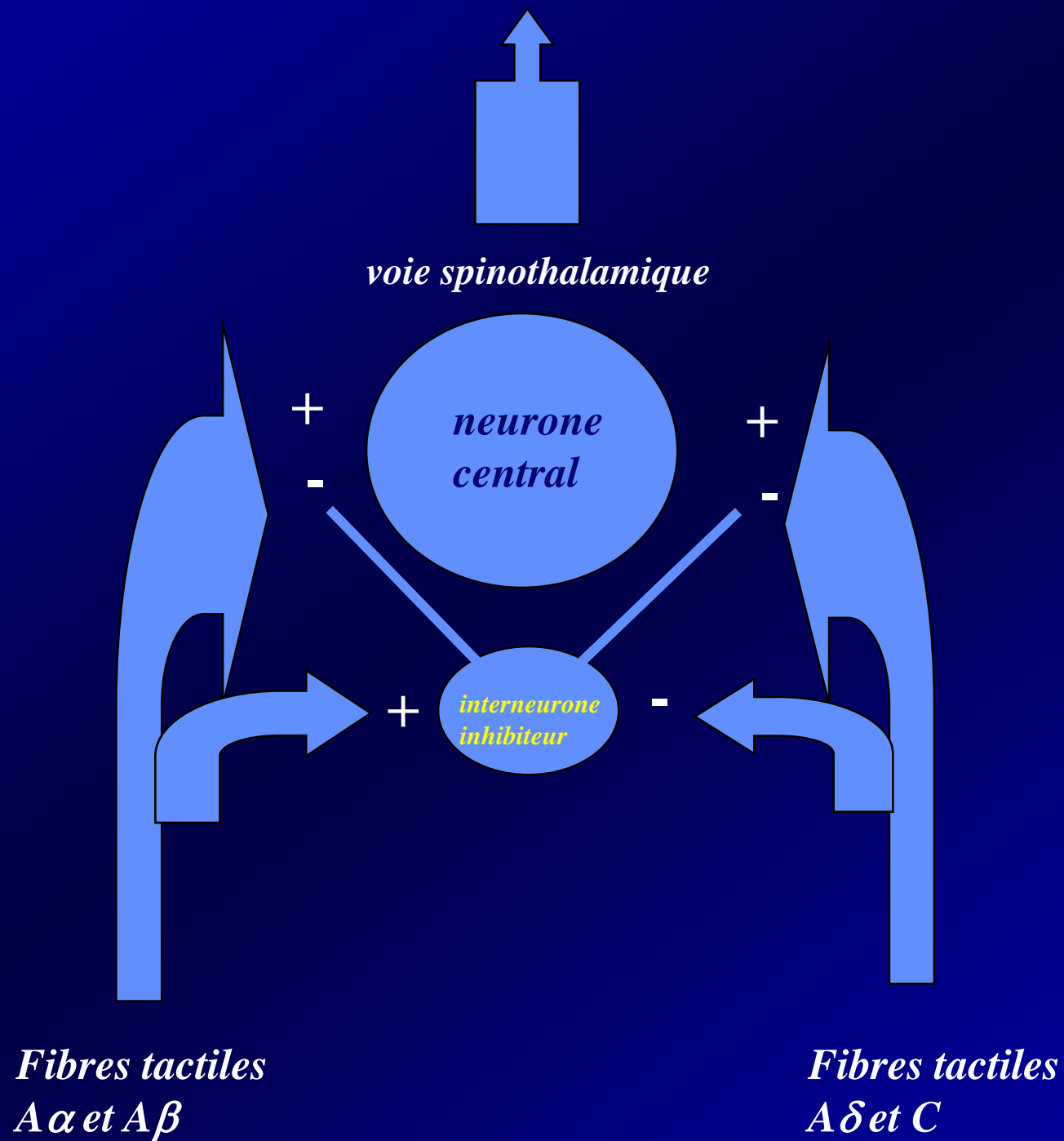
● **TACT**
Fibres myélinisées
de grand diamètre ($A\alpha$, $A\beta$)

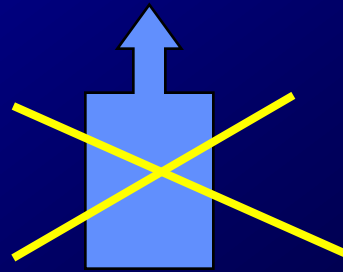
● **DOULEUR**
Fibres myélinisées
de petit diamètre ($A\delta$)

● **DOULEUR**
Fibres non myélinisées (C)

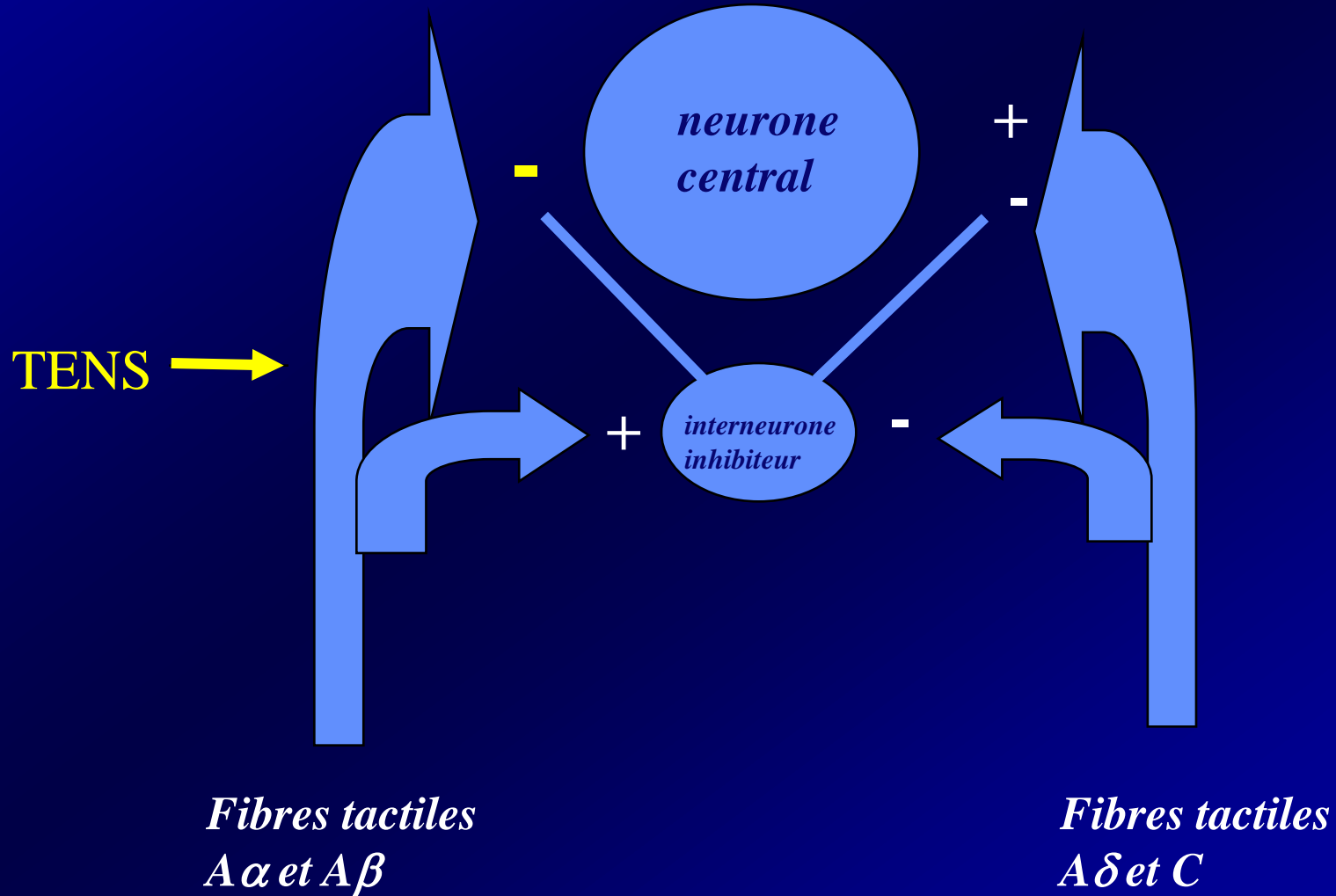
Colonnes dorsales







voie spinothalamique



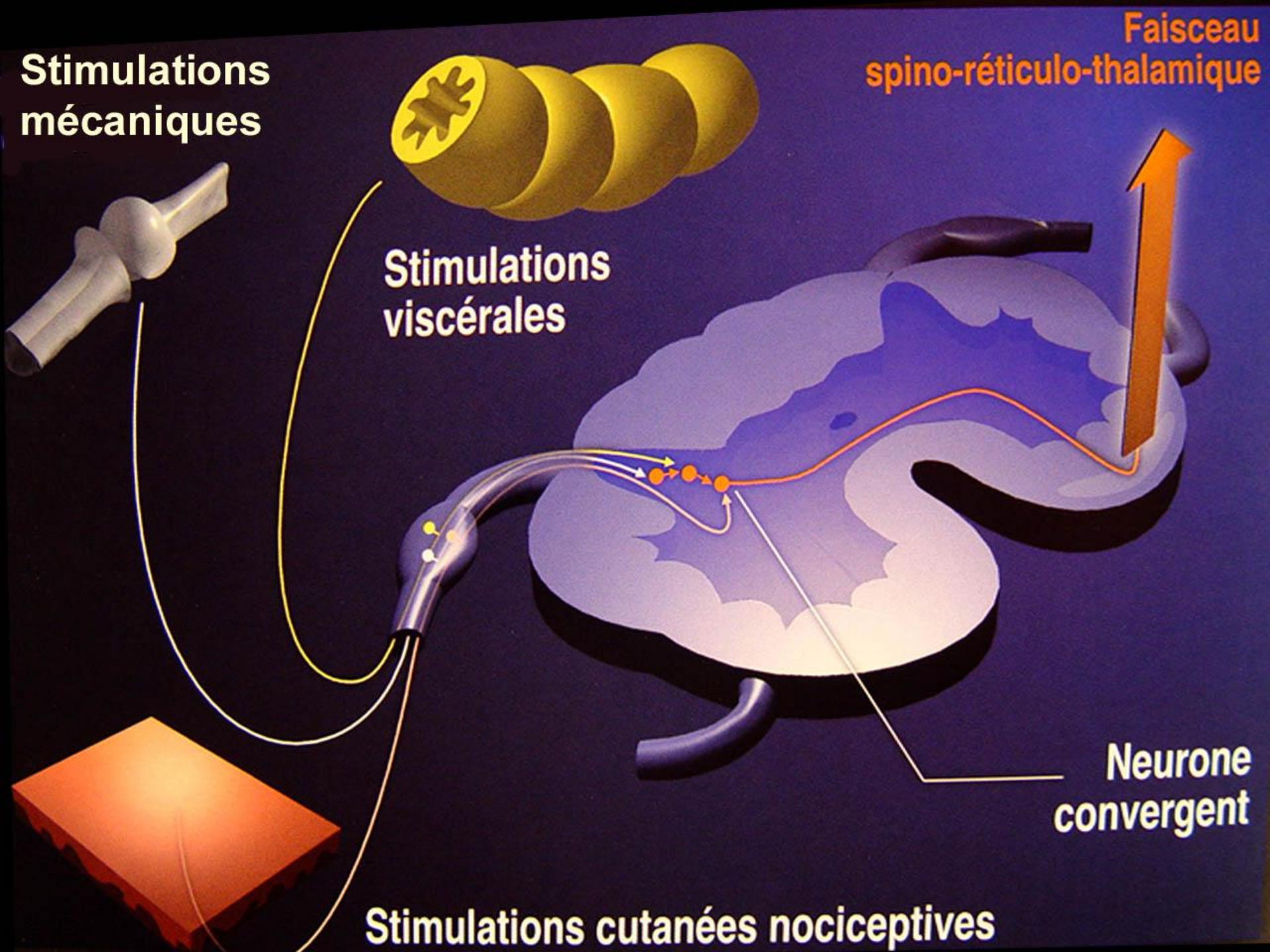
**Stimulations
mécaniques**

**Stimulations
viscérales**

**Faisceau
spino-réticulo-thalamique**

**Neurone
convergent**

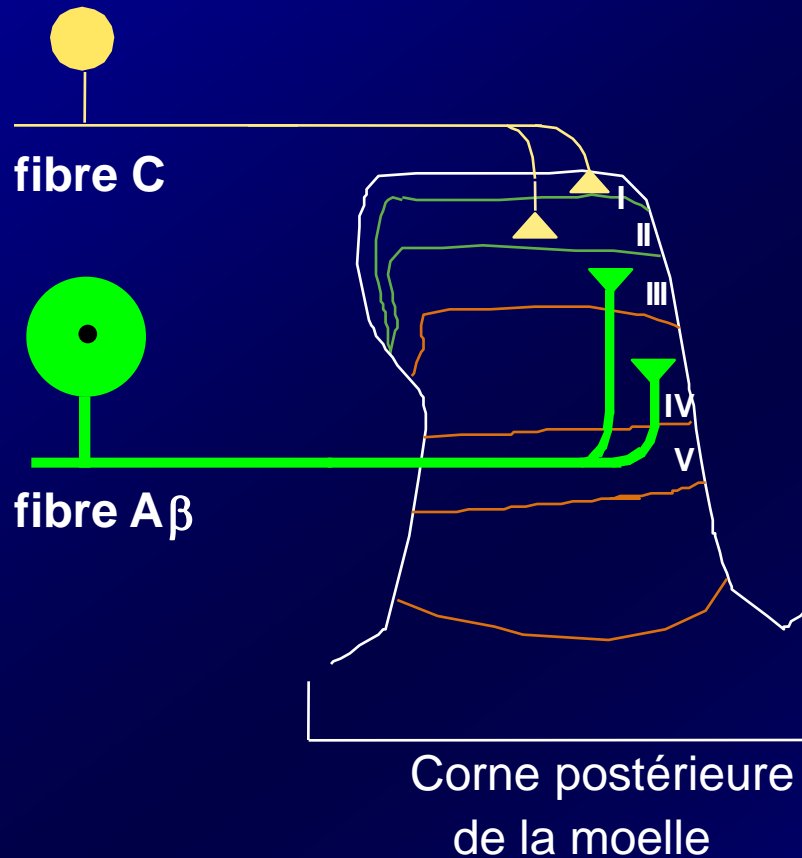
Stimulations cutanées nociceptives



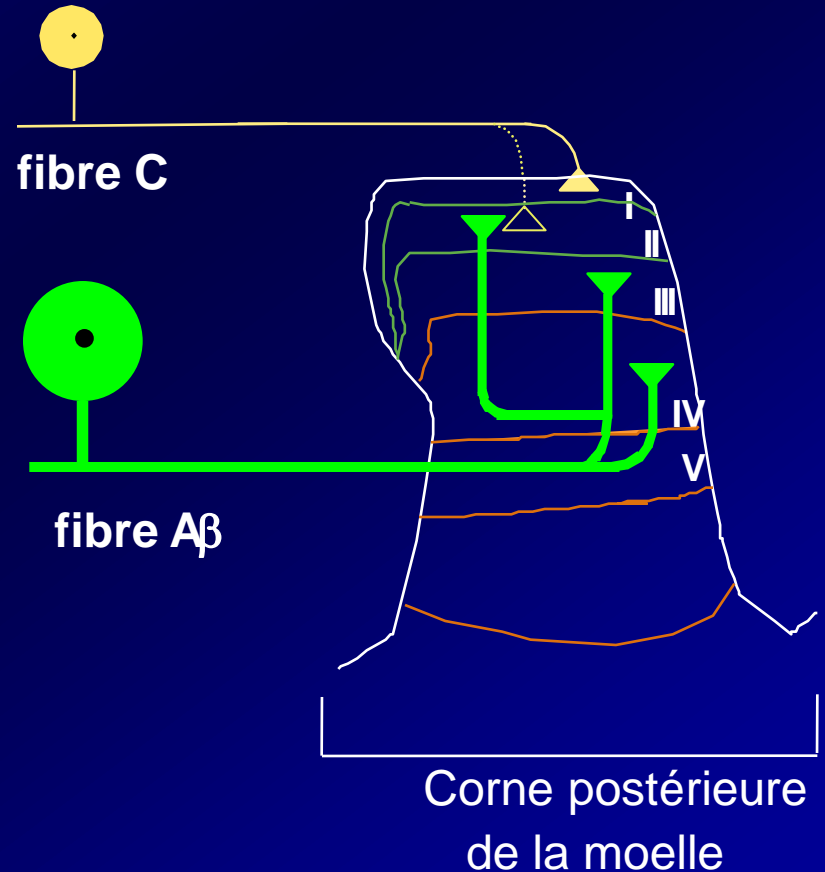
La neuroplasticité médullaire

Couche de REXED

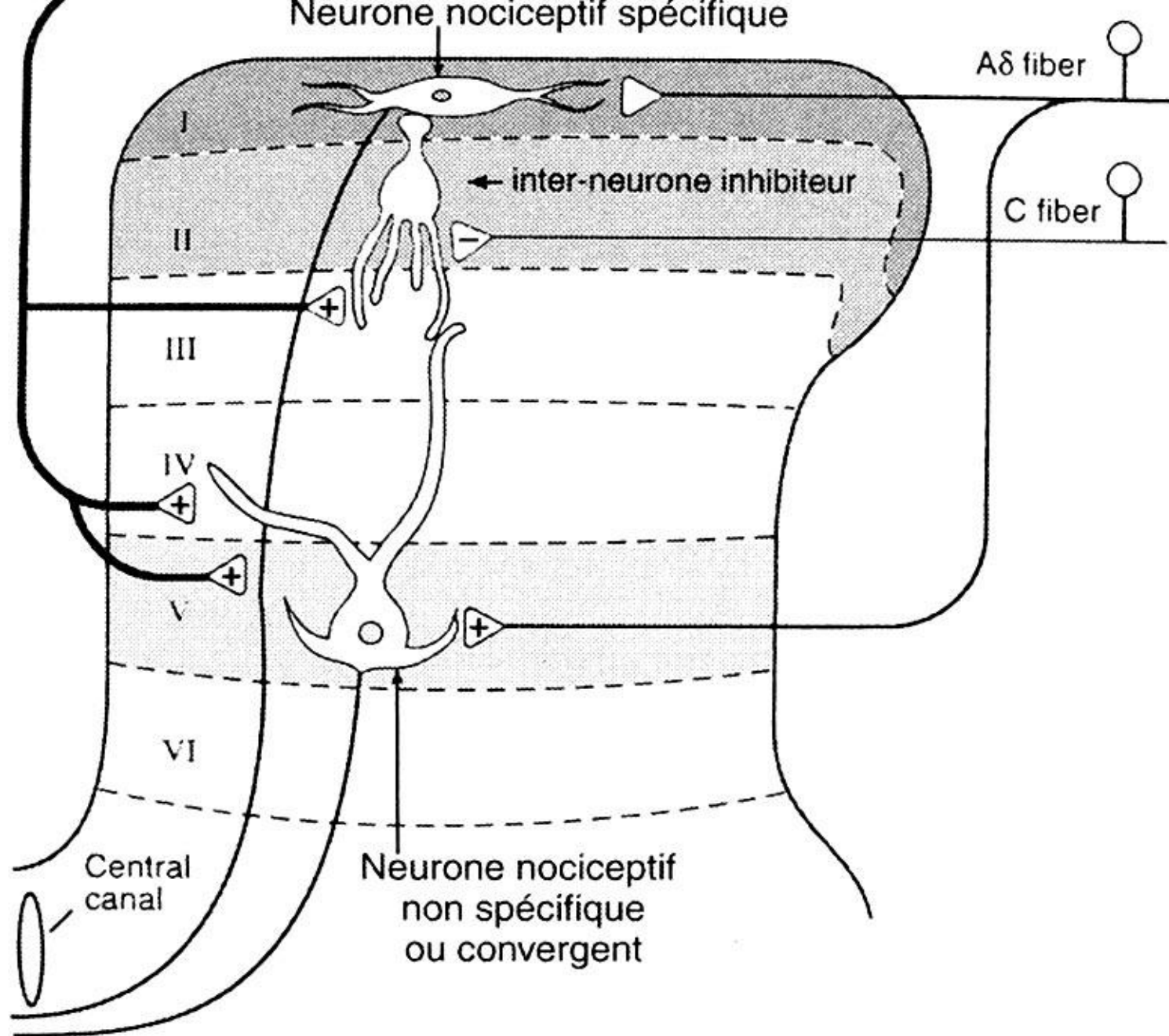
Avant section nerveuse périphérique

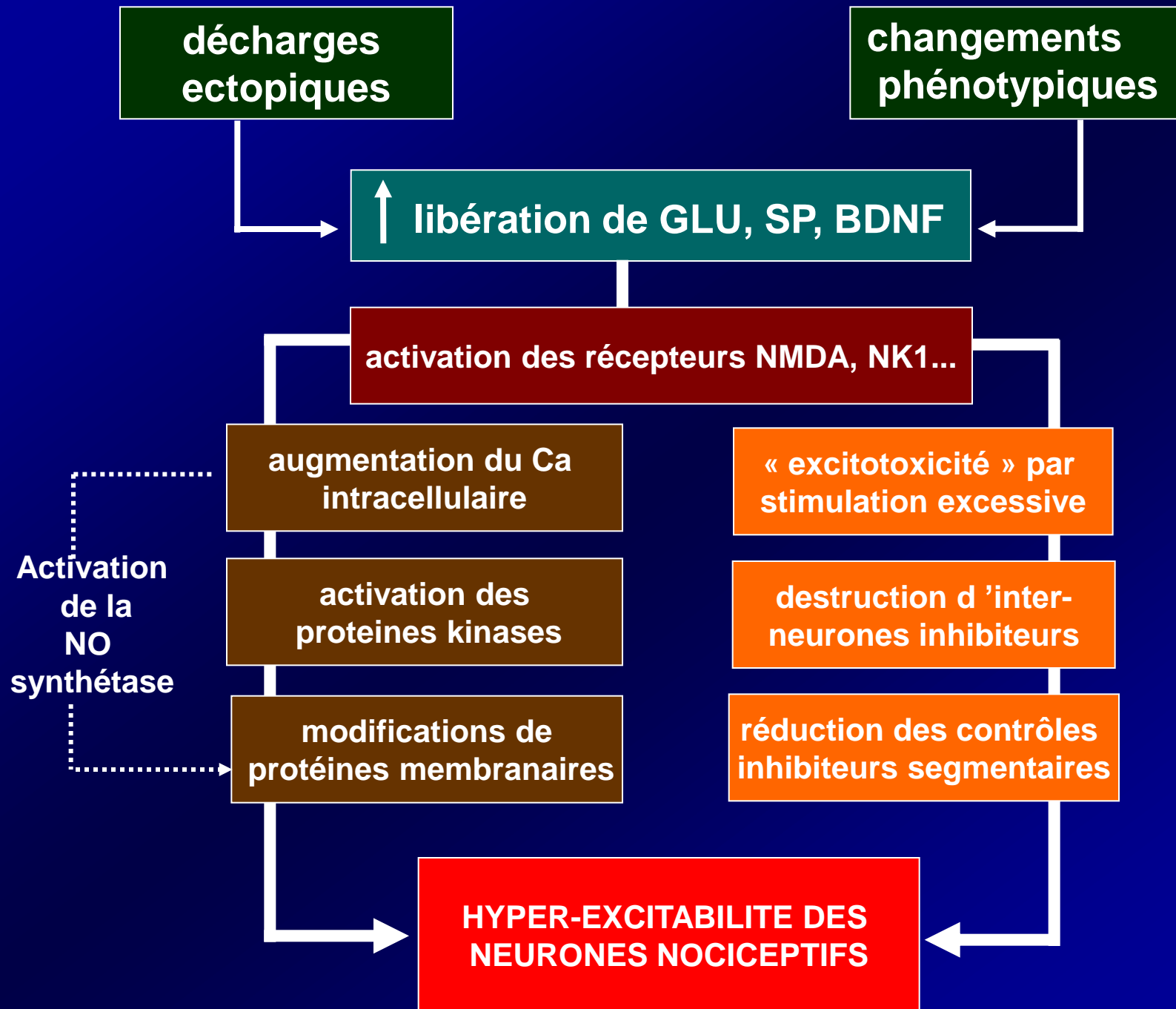


Après section nerveuse périphérique



D'après Woolf et al., Nature 1995





Neurone de la corne dorsale

Contrôles descendants

SEROTONINE
NORADRENALINE
SUBSTANCE P
GABA
ENDOMORPHINES

Inter-
neurones

AMPA
NMDA
NK1
NK2
NK3
?
?

CCKA
CCKB

5-HT3

5-HT1

GABA

$\alpha 2$

κ

δ

μ

CCKA
CCKB

GABA

$\alpha 2$

κ

δ

μ

CCK
FBA
GABA
GLYCINE
ENKEPHALINE
NO SYNTHASE
DYNORPHINE

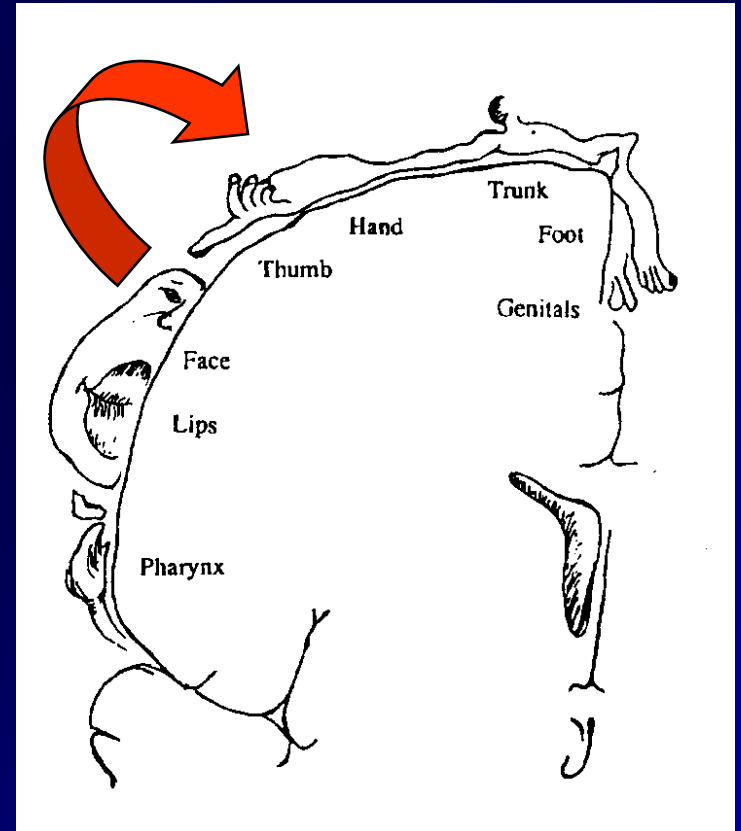
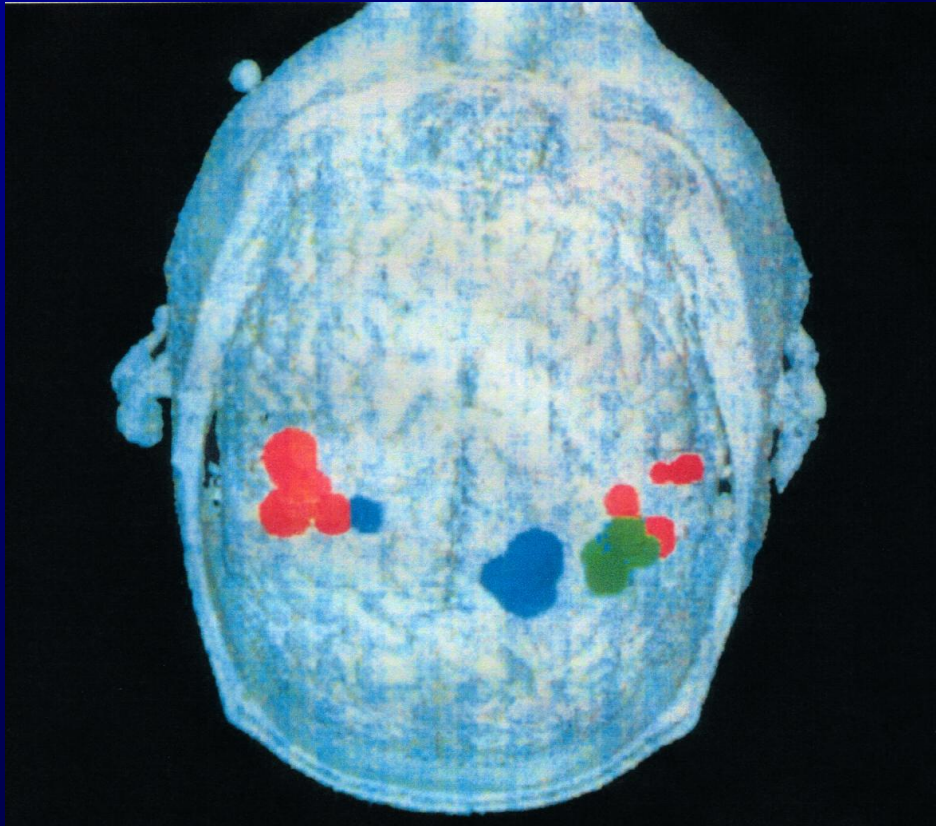
Fibre A

GLUTAMATE

ASPARTATE
GLUTAMATE
SUBSTANCE P
NEUROKININE A
NEUROKININE B
CGRP VIP GALANINE
SOMATOSTATINE

Fibre C

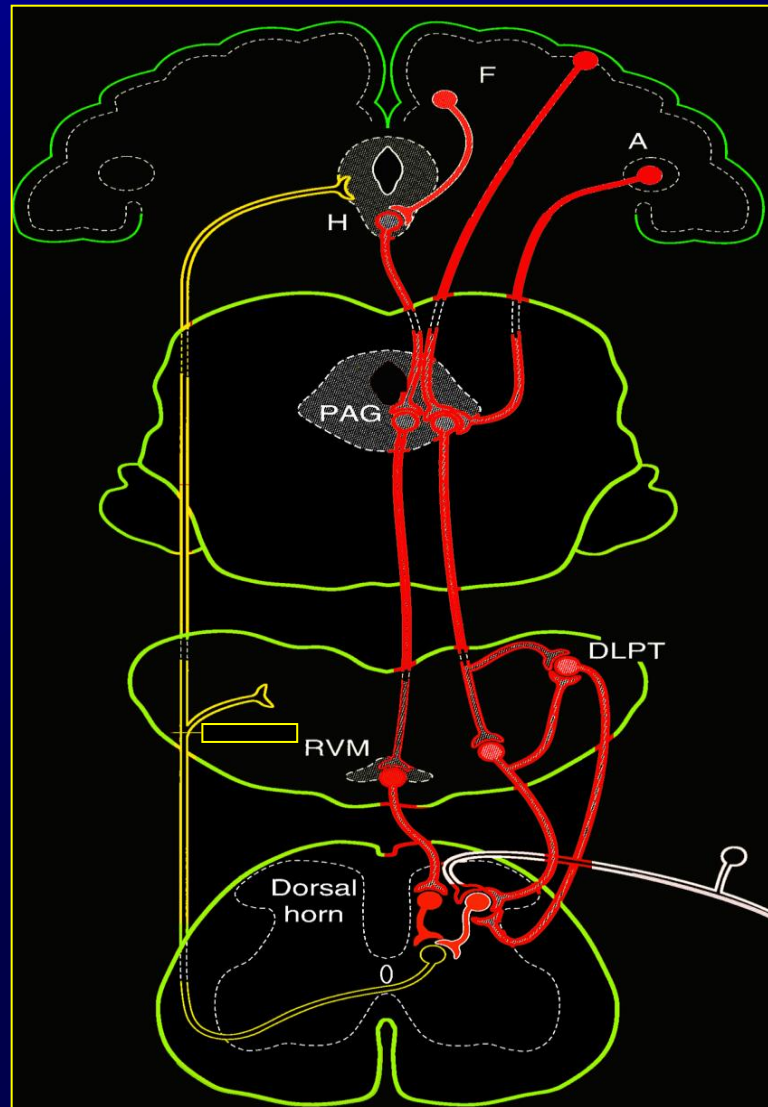
La neuroplasticité corticale



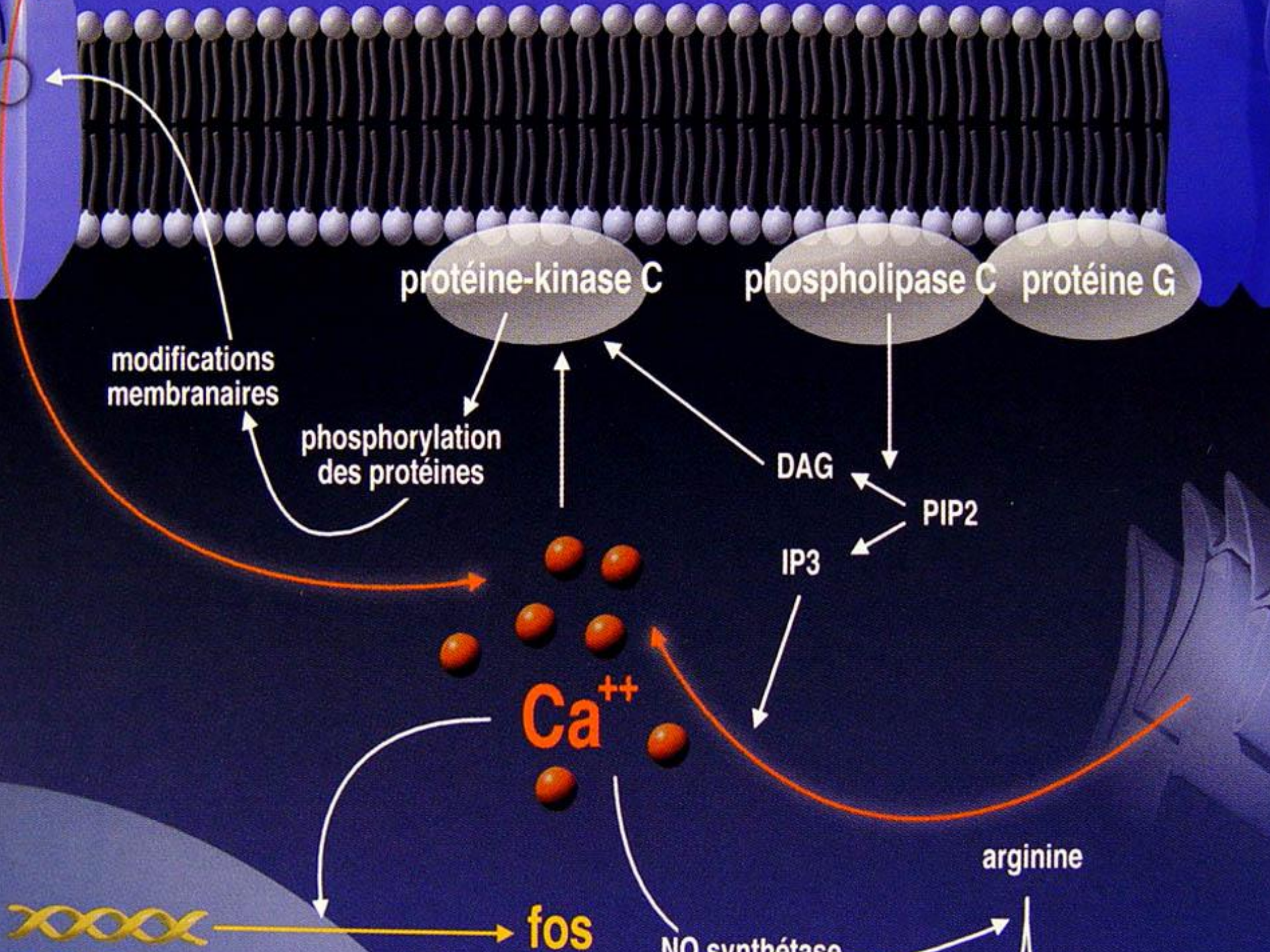
Ramachandran, Brain 1998

Flor et al., Nature 1995 ; Grusser et al. Neuroscience 2001

Altération des systèmes de modulation



Porreca et al, Trends Neurosci 2002
Bouhassira et al. Brain 2003



ETIOLOGIES DNe

Les DNe centrales

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques (environ 10%)

Traumatismes médullaires:(30% des paraplégiques)

SEP:30% des cas

Syringomyélie:80% des cas

Principales étiologies des DNe périphériques

Traumatiques	post opératoires accidentel
Infectieuses	zona et VIH
Métaboliques	diabète
Cancéreuses	infiltration, compression, irradiation chimiothérapie
Toxiques	médicaments(1) alcool, toxiques industriels
Immunes	Gougerot-Sjögren, dysglobulinémie, lymphomes
Idiopathiques	polyneuropathie distale sensitive à petites fibres
Héréditaires	amylose et maladie de Fabry

(1) amiodarone, perhexilline, disulfiram, sels d'or, antiviraux, vinca-alcaloïdes, sels de platine, taxanes

TRAITEMENTS DES DNe

Antalgiques centraux et périphériques

Antidépresseurs tricycliques

Antiépileptiques

Bloqueurs des canaux sodiques non antiépileptiques
(anesthésiques locaux par voie systémique et les
antiarythmiques de classe 1b)

Co-analgésiques

Neurochirurgie lésionnelle(thermocoagulation, drezotomie)

Neurostimulation transcutanée (TENS) et centrale

Topiques (capsaïcine, anesthésiques locaux)

LES ANTI DÉPRESSEURS

Intérêt des ADT à la dose de 75 mg
(Attal E J Neurol 2006)

durée du traitement 6 à 9 mois

Les AD- IRS ont une action plus modeste
(*DEROXAT ET SEROPRAM*)

Les inhibiteurs mixtes noradrénaline et
sérotonine ont une efficacité significative

(*EFFEXOR et CYMBALTA ou duloxétine*)

L'inhibiteur sélectif de la norépinéphrine
ou bupropion (*ZYBAN°*) s'est avéré efficace
dans une seule étude

LES ANTIÉPILEPTIQUES

TEGRETOL et DIHYDAN : indication restreinte à la névralgie faciale (EI)

TRILEPTAL ou oxcarbazépine : efficace dans le DN mais risque
d'hyponatrémie

LAMICTAL ou lamotrigine : efficace sans AMM risque complications
cutanées (syndrome de Lyell)

EPITOMAX ou topiramate : résultats négatifs(3/4) dans DN diabétiques

NEURONTIN ou gabapentine et LYRICA ou prégabaline: efficaces
dans les DN (Gabapentine 3600mg et Prégabaline (600mg)

RIVOTRIL ou clonazepam le plus prescrit, le plus illégal
.....et sans aucune étude « contrôlée »

Quelques exemples de mécanismes d'action de A à V

Amitrytilline	inhibition recapture monoamines
Carbamazépine	inhibition canaux sodiques
Duloxétine	inhibition recapture sérotonine
Gabapentine	liaison à une s/unité alpha2-delta des canaux calciques voltage-dépendant
Lamotrigine	inhibition pré-synaptique des canaux sodiques
Oxcarbazépine	blocages canaux sodiques et calciques
Prégabaline	liaison à une s/unité alpha2-delta des canaux calciques voltage-dépendant
Tramadol	inhibiteur recapture monoamines et agoniste récepteur des récepteurs mu
Venlafaxine	inhibiteur recapture sérotonine

Niveaux de recommandations pour les neuropathies à traiter

NIVEAUX DE PREUVE

Type de données	Niveau de preuve	Grade des recommandations
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	1	A
Méta analyses d'essais randomisé	1	preuve scientifique établie
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	2	B
Etudes comp. Non randomisées	2	présomption scientifique
Etudes de cohorte		
Etudes cas – témoins	3	C
		faible niveau scientifique
Etudes rétrospectives		
Séries de cas	4	C
Etude épidémiologique descriptive		

Niveau A

niveau B

niveau C

Gabapentine

lamotrigine

capsaïcine

Oxycodone

carbamazépine

Prégabaline

lévodopa

Duloxétine

méxiletine

Venlafaxine

anti NMDA

ADT

oxcarbazépine

Tramadol

SSRI

topiramate

















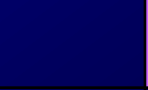





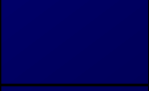






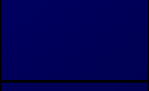









































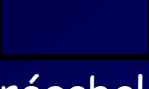

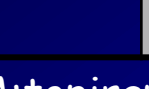

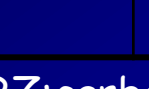

RECOMMANDATIONS PREMIERE INTENTION

**GABAPENTINE
PREGABALINE
ADT**

RECOMMANDATION DEUXIEME INTENTION

**LAMOTRIGINE
OXYCODONE
SNRI (DULOXETINE, VENLAFAXINE)
TRAMADOL**

***SELON EFNS GUIDELINES
EUR. J. NEUROLOGY 2006,13:1153-1169
N. ATTAL***

Effets II	GBP	PGL	TPM	CBZ	OXC	LTG	Très fréquent: >10% 
somnolence							Fréquent: 1 à 10% 
vertiges							Peu fréquent: 0,1 à 1% 
Asthénie							Rare: 0,01 à 0,1% 
Céphalées							Présence sans évaluation de fréquence: 
Diplopie							
Hyponatrémie							
Tbles cognitifs							
Tbles digestifs							
Tbles hémato							
Tbles cutanés							
↑ Enz hépatiques							
Tbles cardiaques							

GBP:gabapentine, PGL:prégabaline, TPM:topiramate, CBZ:carbamazépine,
OXC:oxcarbazépine, LTG:lamotrigine

POUR MIEUX PRESCRIRE LA PREGABALINE

Gélules à 25, 50, 75, 100, 150, 200 et 300mg

Ce que dit le Vidal: « instauré à la dose de 150mg par jour.

*En fonction de la réponse et de la tolérance
la posologie peut être augmentée à 300mg
par jour après un intervalle de 3 à 5 jours
pour atteindre dose maximale de 600mg
après un intervalle de 7 jours »*

Ce que je fais : je débute par 25 mg puis j'augmente de 25 mg tous les 5 jours

POUR MIEUX PRESCRIRE LA PREGABALINE

Gélules à 25, 50, 75, 100, 150, 200 et 300mg

Ce que dit le Vidal: « instauré à la dose de 150mg par jour.

*En fonction de la réponse et de la tolérance
la posologie peut être augmentée à 300mg
par jour après un intervalle de 3 à 5 jours
pour atteindre dose maximale de 600mg
après un intervalle de 7 jours »*

Ce que je fais : je débute par 25 mg puis j'augmente de 25 mg tous les 5 jours

CONCLUSION

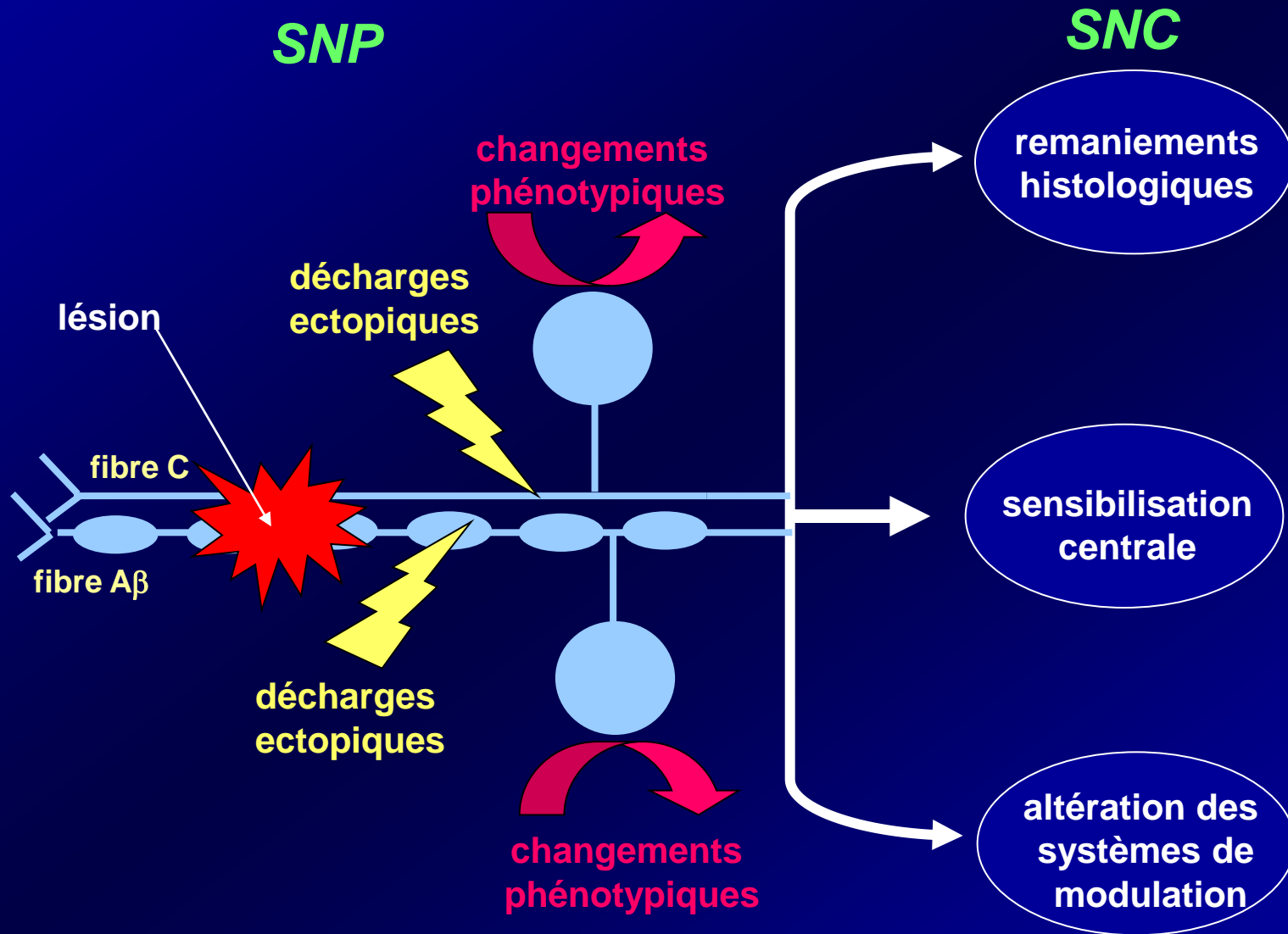
La reconnaissance des douleurs mixtes et surtout neuropathiques DN4

Des avancées thérapeutiques (prégabaline et duloxétine)

Une monothérapie initiale ADT ou AE (à la recherche patiente de la dose efficace et tolérée)

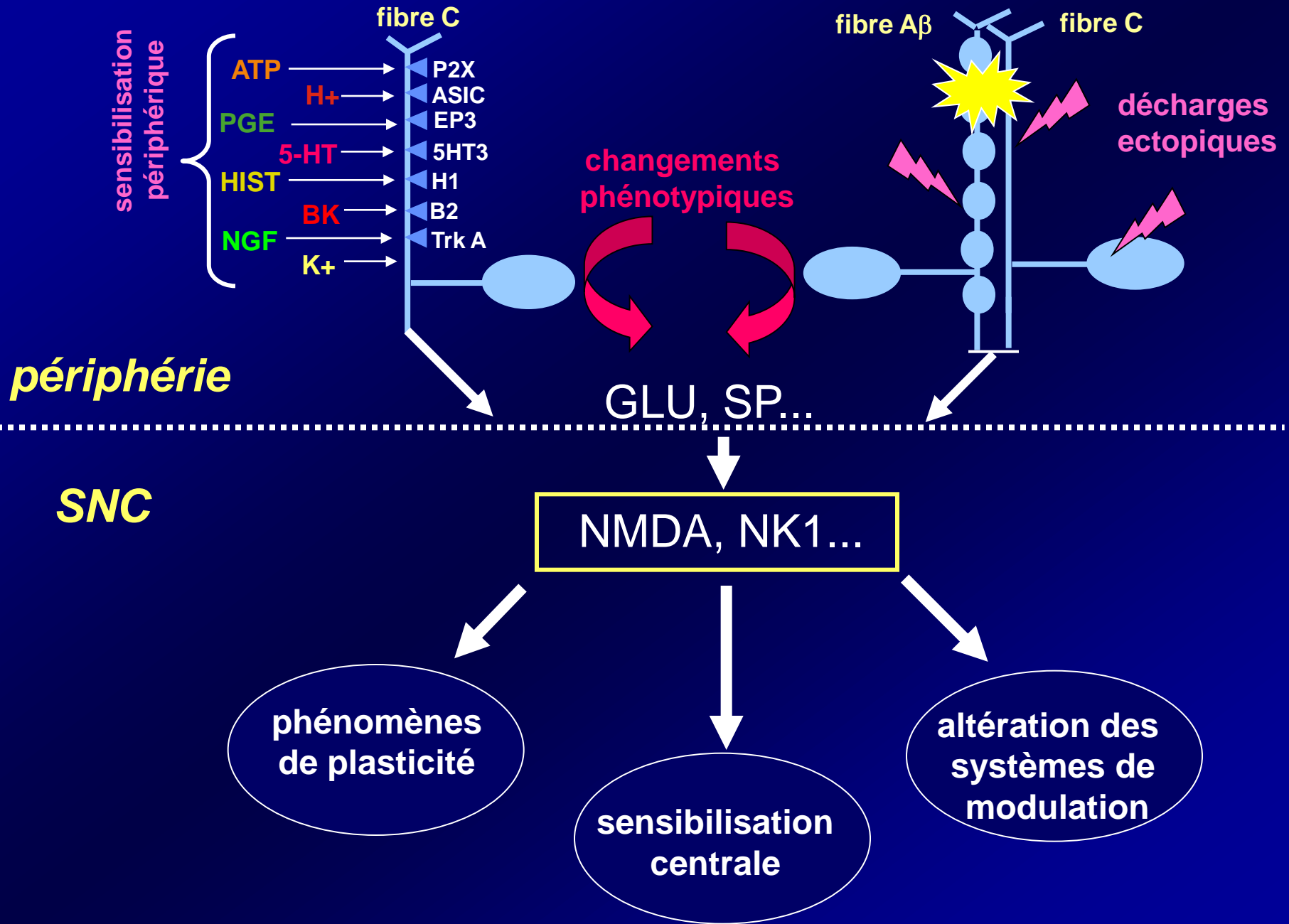
Associer patchs de lidocaïne et TENS

Quelles sont les relations entre ces mécanismes et la clinique ?



Inflammatoires

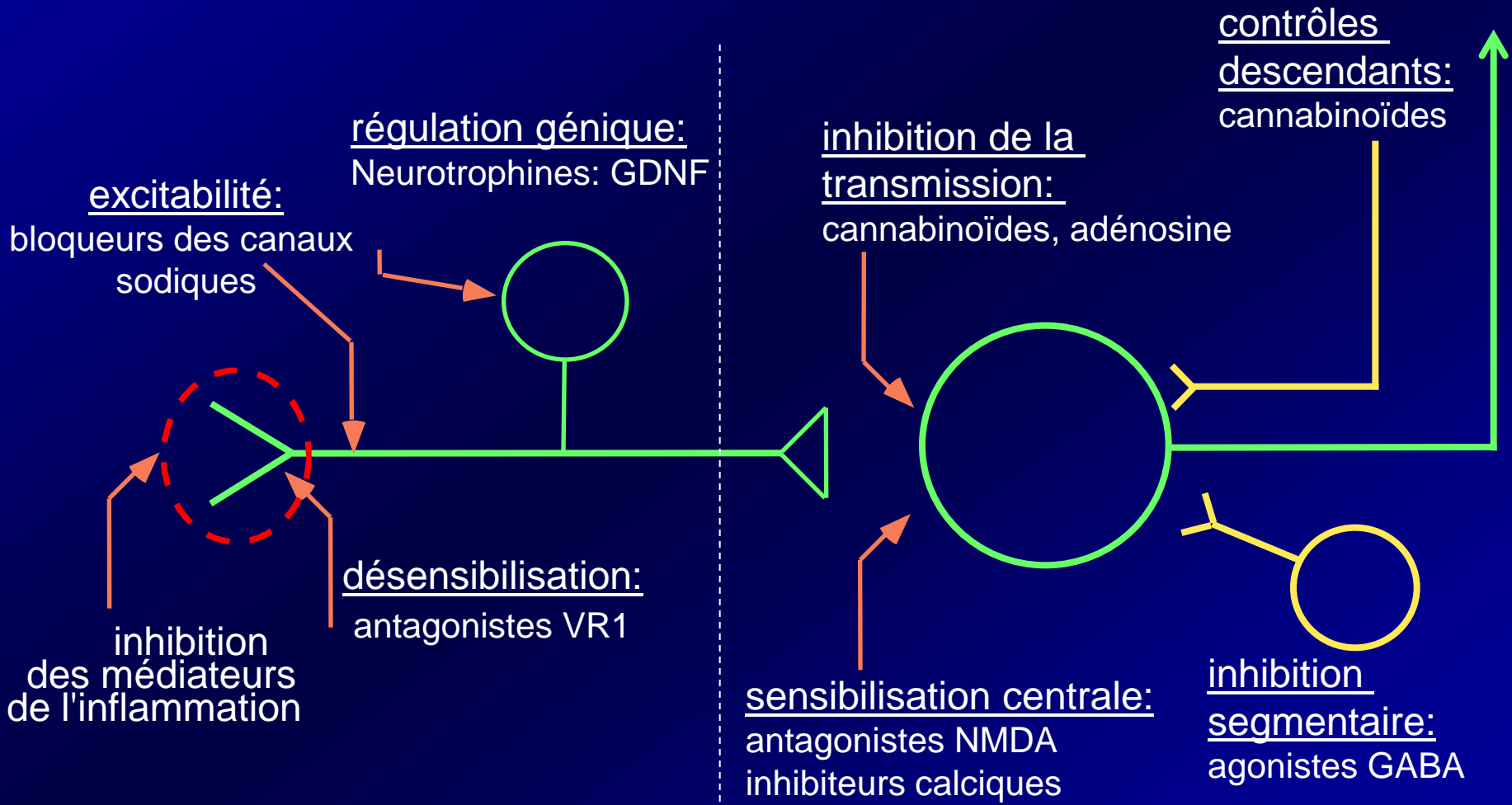
Neuropathiques

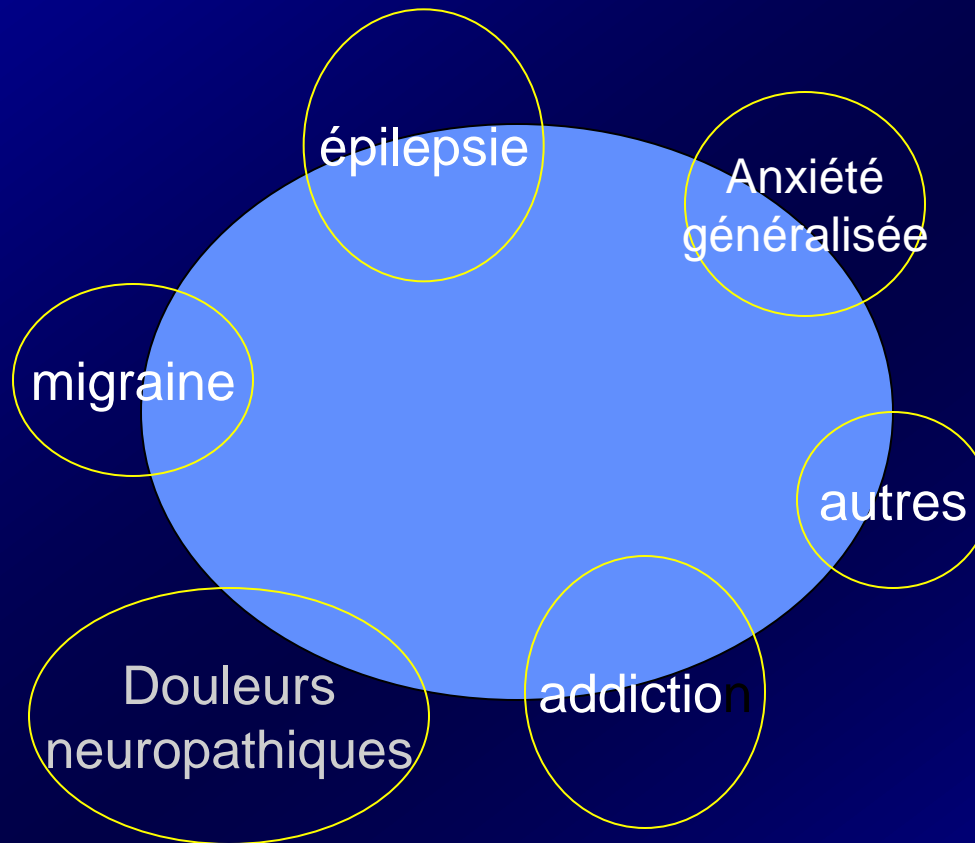


Les nouvelles cibles pharmacologiques

périphérie

SNC





***Modes d'action des anti-épileptiques:
inhibition canaux sodiques
augmentation concentration en GABA
.....????***

Comparaison indirecte de l'efficacité des AD et AE dans les DN sur la base des NNT

(réduction de la douleur d'au moins de 50%)

d'après Finnerup Pain 2005 et Attal E J Neurol 2006

Antiépileptiques	carbamazépine	2,3 ^(1,2)
	gabapentine	3,9
	prégabaline	3,9
	lamotrigine	4 ⁽¹⁾
	oxcarbazépine	5,9 ⁽¹⁾
	topiramate	7,4 ⁽³⁾

Antidépresseurs	tricycliques	2,1 ⁽²⁾
	duloxétine	5,2
	venlafaxine	4,6

(1) Une seule étude contrôlée

(2) Echantillons réduits et surestimation

(3) Une seule étude positive sur 4

Efficacité des AE dans les douleurs neuropathiques: Etudes randomisées contrôlées

Molécule	Pathologies
carbamazépine	Névralgie du V Neuropathie diabétique
Ac valproïque	Douleur post-zost et neuropathie diabétique
gabapentine	Douleurs neuropathiques diverses
prégabaline	Douleur post-zost et neuropathie diabétique
lamotrigine	Névralgie du V Neuropathie diabétique