



**HAL**  
open science

## Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques

Hichem Bouchenaki, Mélina Bégou, Laurent Magy, Rodolphe Hajj, Claire Demiot

► **To cite this version:**

Hichem Bouchenaki, Mélina Bégou, Laurent Magy, Rodolphe Hajj, Claire Demiot. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. *Thérapie*, 2019, 74 (6), pp.633-643. 10.1016/j.therap.2019.04.003 . hal-03332441

**HAL Id: hal-03332441**

**<https://hal.science/hal-03332441>**

Submitted on 21 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## THERAPIES

### HEADING : Pharmacologie clinique

## Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques

### *Pharmacological management of neuropathic pain*

Traitement des douleurs neuropathiques

**Hichem Bouchenaki<sup>a,\*</sup>, Mélina Bégou<sup>b</sup>, Laurent Magy<sup>a,c</sup>, Rodolphe Hajj<sup>d</sup>, Claire Demiot<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Univ. Limoges MMNP, EA6309, 87000 Limoges, France*

<sup>b</sup> *Université Clermont Auvergne, Inserm, Neuro-Dol, faculté de pharmacie, 63001 Clermont-Ferrand, France*

<sup>c</sup> *CHU Limoges, service neurologie, 87000 Limoges, France*

<sup>d</sup> *Pharnext SA, 92130 Issy-les-Moulineaux, France*

Reçu le 8 janvier 2019 ; accepté le 15 mars 2019

**\*Auteur correspondant.** EA6309 maintenance myélinique et neuropathies périphériques, facultés de médecine et de pharmacie, 2 rue du Docteur Raymond Marcland, 87000 Limoges.

*Adresse e-mail* : [hichem.bouchenaki@unilim.fr](mailto:hichem.bouchenaki@unilim.fr) (H. Bouchenaki)

## **Summary**

Neuropathic pain is defined as pain caused by a lesion or a disease affecting the somatosensory nervous system. Development of neuropathic pain is induced by many pathophysiological mechanisms affecting pain pathways. Neuropathic pain has diverse origins, making its management difficult, hence, many patients with neuropathic pain do not receive appropriate treatment. In 2015, a revision of the Neuropathic Pain Special Interest Group's (NeuPSIG) previous recommendations, based on a systematic review and meta-analysis, evaluated the efficacy of systemic and topical treatments of neuropathic pain. Treatment lines were established using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE), which allows to rate the quality of evidence and the strength of recommendations. First line treatments are gabapentin and pregabalin, noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Capsaicin and lidocaine patches are second line treatments, tramadol and strong opioids are third line treatments. This work also highlighted molecules with inconclusive recommendations or non-recommended pharmacological treatments based on a low quality of evidence, a lack of efficacy or a bad safety profile. The objective of this paper is to present the different treatments and to detail their mechanisms of action.

## **KEYWORDS**

Neuropathic pain; Level of evidence; Recommendations

## **Résumé**

La douleur neuropathique est définie comme une douleur provoquée par une pathologie ou une lésion affectant le système nerveux somatosensoriel. Le développement des douleurs neuropathiques est dû à de nombreux mécanismes physiopathologiques complexes touchant les voies de transmission de la douleur. Des étiologies variées rendent complexe la prise en charge de ces douleurs, ainsi, de nombreux patients ne reçoivent pas de traitement pharmacologique adapté. En 2015 a été publiée une révision des précédentes recommandations du groupe de travail de l'association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain* [IASP]) spécialisé dans les douleurs neuropathiques (NeuPSIG) concernant la prise en charge

de ces dernières. Ce travail est basé sur une revue systématique et une méta-analyse des études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité des traitements *per os* et percutanés des douleurs neuropathiques. Une évaluation de chaque traitement a été réalisée selon la méthode *grading of recommendations assessment, development, and evaluation* (GRADE), ce qui a permis un classement des médicaments selon le niveau de preuve de leur efficacité. Ainsi, les médicaments de première intention sont la gabapentine et la prégabaline, les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine ainsi que les antidépresseurs tricycliques. Les patches de capsaïcine et de lidocaïne sont des médicaments de seconde intention, tandis que le tramadol et les opioïdes forts sont à utiliser en troisième intention. Ce travail a également permis d'identifier des traitements pharmacologiques non recommandés, voire déconseillés en raison d'un faible niveau de preuve, d'une efficacité insuffisante ou d'effets indésirables trop importants. L'objectif du présent article est de présenter ces différents traitements et de détailler leurs mécanismes d'action.

## **MOTS CLÉS**

Douleur neuropathique ; Niveau de preuve ; Recommandations

## **Abréviations**

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPA :  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate

ATC : antidépresseur tricyclique

FDA : *Food and Drug Administration*

GRADE : *grading of recommendations assessment, development and evaluation*

GRD : ganglions rachidiens dorsaux

HAS : Haute autorité de santé

IASP : *International Association for the Study of Pain*

IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

Nav : canaux sodiques voltage-dépendants

NeuPSIG : *Neuropathic pain special interest group*

NK1 : neurokinine 1

NGF : *nerve growth factor*

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

SFETD : Société française d'étude et de traitement de la douleur

SMR : service médical rendu

TRPA1 : *transient receptor potential cation channel, subfamily A member 1*

TRPM8 : *transient receptor potential cation channel subfamily M member 8*

TRPV1 : *transient receptor potential vanilloid 1*

VDCCs : *voltage-dependant calcium channels*

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## **Introduction**

La douleur est un mécanisme de survie permettant de protéger l'organisme de toute atteinte lésionnelle. D'après l'association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain* [IASP]), la douleur est définie comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes ». En Europe, 25 à 30 % de la population souffre de douleurs chroniques [1]. La douleur neuropathique est définie par l'IASP comme une maladie ou une lésion affectant le système somatosensoriel. Sa prévalence mondiale dans la population est estimée entre 6,9 et 10 % [2]. Le développement de douleurs neuropathiques est dû à de nombreux mécanismes

physiopathologiques complexes touchant les voies de transmission de la douleur, allant des terminaisons nerveuses des nerfs périphériques sensitifs au cortex en passant par les ganglions rachidiens dorsaux (GRD), où siègent les corps cellulaires des neurones périphériques sensitifs, la moelle spinale et le thalamus. Le nombre important de neurotransmetteurs et de substances impliqués dans le développement des douleurs neuropathiques pourrait expliquer leur forte comorbidité avec d'autres types de douleurs chroniques, les troubles du sommeil ou encore la dépression ou l'anxiété. Les douleurs neuropathiques diffèrent des douleurs par excès de nociception notamment par un moins bon pronostic, ainsi qu'un caractère davantage réfractaire aux traitements antalgiques conventionnels [1]. Les douleurs neuropathiques peuvent se déclarer de façon spontanée, c'est-à-dire indépendamment de tout stimulus. Cette composante dite spontanée peut être associée à des douleurs provoquées par un stimulus (mécanique, thermique) et dites évoquées, sous forme d'allodynie (sensation douloureuse provoquée par un stimulus normalement indolore) ou d'hyperalgésie (exacerbation de sensations douloureuses) [3]. Les douleurs neuropathiques peuvent s'associer à des symptômes non douloureux tels que des sensations de fourmillements, des démangeaisons ou des hypoesthésies. Les lésions nerveuses responsables de l'apparition de douleurs neuropathiques peuvent être d'origines traumatique, toxique (chimiothérapies anticancéreuses, médicaments antirétroviraux...), ou conséquentes à une autre pathologie (diabète, sclérose en plaques, éthyliste chronique...) [4]. Les mécanismes sous-jacents au développement des douleurs neuropathiques ont été largement explorés : bon nombre d'entre eux n'est pas lié directement à la cause de la pathologie. En outre, des mécanismes différents peuvent provoquer des symptômes identiques [5].

### **Mécanismes physiopathologiques de la douleur neuropathique**

La définition la plus récente et la plus communément acceptée de la douleur neuropathique est une douleur causée par une lésion ou une maladie du système somatosensoriel (périphérique et/ou centrale), par opposition aux douleurs dites nociceptives dues à des dommages tissulaires [6]. Leur diagnostic positif repose principalement sur l'approche clinique intégrant les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, permettant de dégager des éléments clés qui permettent de suspecter une atteinte neuropathique [5].

Bien que les données issues des modèles précliniques ne permettent de répondre qu'imparfaitement aux questions posées par la physiopathologie complexe des douleurs neuropathiques, des avancées ont été obtenues grâce à l'analyse de ces modèles d'une part et des observations réalisées chez l'humain d'autre part. Dans la mesure où de nombreux mécanismes peuvent conduire à l'émergence d'une douleur neuropathique, une approche thérapeutique basée sur ces mécanismes conduirait idéalement à choisir des traitements ciblés individuellement, ce qui n'est actuellement pas le cas [7].

D'un point de vue physiopathologique, la douleur neuropathique peut être due à la génération de potentiels d'action ectopiques par les fibres nociceptives, principalement C (non myélinisées) et A $\delta$  (faiblement myélinisées), ce qui peut être mesuré par des techniques de microneurographie [8]. Dans le contexte d'une lésion nerveuse, ces activités sont générées par les fibres nociceptives afférentes lésées mais aussi par leurs voisines [9]. Ces altérations sont retrouvées plus fréquemment dans les douleurs neuropathiques d'origine périphériques que centrales [6]. Des travaux réalisés dans les modèles lésionnels avaient également impliqué la surexpression de canaux sodiques voltage-dépendants (Nav) dans le développement des douleurs neuropathiques. Ces travaux précliniques ont été confirmés en clinique par la mise en évidence de mutations gains de fonction du gène SCN9A codant pour le canal Nav1.7 dans des pathologies telles que l'érythromélgie et les syndromes de douleurs paroxystiques extrêmes [10]. L'implication d'autres canaux ioniques, tels que les canaux potassiques et de canaux calciques voltage-dépendants (*voltage dependant calcium channels* [VDCCs]) est également très probable [11]. Ainsi, les douleurs neuropathiques seraient au moins en partie dues à des « canalopathies » acquises ou héréditaires.

De plus, des lésions nerveuses provoquent la surexpression de protéines récepteurs divers tels que *transient receptor potential vanilloid type 1* (TRPV1), localisé dans certaines terminaisons nerveuses. D'autres canaux à potentiel de récepteur transitoire tels que TRPA1 et TRPM8 semblent jouer un rôle dans la sensibilisation de la transduction nociceptive et ainsi participer au développement des douleurs neuropathiques [12].

L'allodynie et l'hyperalgésie secondaires aux lésions nerveuses, est en outre facilitée par des phénomènes de sensibilisation centrale, impliquant la sécrétion d'acides aminés excitateurs tels que le glutamate et de neuropeptides comme la substance P dans la corne dorsale de la moelle épinière, entraînant respectivement l'activation des récepteurs neurokinine 1 (NK1) et la phosphorylation des récepteurs  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate (AMPA) et acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) au niveau post-synaptique [13]. Ces changements induisent secondairement

une hyperexcitabilité neuronale permettant aux fibres A $\beta$  et A $\delta$  d'activer des neurones nociceptifs, expliquant la douleur ressentie pour de simples stimuli tactiles. En outre, des mécanismes identiques ont lieu au niveau supra-spinal expliquant en grande partie les douleurs neuropathiques d'origine centrale [14,15].

Par ailleurs, des phénomènes inflammatoires tels que la sécrétion de certaines cytokines et l'activation de cellules microgliales dans le système nerveux central, interviendraient dans le déclenchement et le maintien des douleurs neuropathiques [16]. En outre, la perte du contrôle inhibiteur normalement exercé par les interneurons GABAergiques contribue à la sensibilisation centrale de même que l'implication de neurones opioïdiques et monoaminergiques centraux, exerçant normalement un contrôle inhibiteur descendant [17].

## **Recommandations de traitement et hypothèses des mécanismes d'action dans les douleurs neuropathiques**

Selon des études épidémiologiques, de nombreux patients atteints de douleurs neuropathiques ne reçoivent pas de traitement antalgique adapté [3]. Deux explications à ce constat : les étiologies complexes et multiples conduisant à ces douleurs rendent peu aisé l'établissement d'un diagnostic précis et les médicaments actuellement disponibles sur le marché sont insuffisamment efficaces.

Les mécanismes d'action supposés des médicaments recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques sont présentés dans la figure 1. Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou très peu aux antalgiques de palier 1 comme le paracétamol ou les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS). Une révision des précédentes recommandations pour la prise en charge de ces douleurs du groupe spécialisé dans les douleurs neuropathiques (*Neuropathic Pain Special Interest Group* [NeuPSIG]) de l'IASP a été établie en 2015 [3]. Ce travail est basé sur une revue systématique et une méta-analyse des études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité de traitements *per os* et percutané des douleurs neuropathiques. Ces recommandations sont hiérarchisées selon la méthode de *grading of recommendations assessment, development, and evaluation* (GRADE) qui permet de classer les recommandations selon le niveau de preuve de leur



efficacité et d'établir ainsi des lignes de traitement (Tableau 1). Ces recommandations s'appliquent aux douleurs neuropathiques en général, à l'exclusion de la névralgie du nerf trijumeau. Il est nécessaire cependant de rappeler quelques précisions au sujet de ce type de recommandations. En effet, les traitements les plus récents (mis sur le marché après les années 2000) bénéficient pour leur développement d'une méthodologie très robuste basée sur un haut niveau de preuve scientifique, même si l'amplitude de leur effet thérapeutique reste faible. En revanche, d'autres produits plus anciens ont été utilisés de longue date en raison d'une efficacité basée sur l'expérience des prescripteurs, ce qui ne constitue bien sûr pas une preuve scientifique et leur interdit d'être recommandés dans les textes officiels. En outre, certains de ces traitements, parfois peu coûteux, ne feront jamais l'objet d'études de grande envergure, vu l'investissement financier nécessaire à la mise en place d'un essai thérapeutique. De nouvelles recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques sont en cours de réalisation au sein de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD). Ces recommandations prendront en compte les prises en charge pharmacologiques mais également non pharmacologiques (telles que la stimulation magnétique transcrânienne, les techniques chirurgicales ou les méthodes comportementales). La description des objectifs et de la méthodologie de cette étude a fait l'objet d'une présentation lors du dernier congrès de la SFETD à Lille [18].

### **Médicaments de première intention**

Les molécules recommandées en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques sont présentées dans le tableau 2. Nous retrouvons en traitement de première ligne les gabapentinoïdes tels que la gabapentine, la gabapentine enacarbil (prodrogue de la gabapentine ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France mais approuvée aux Etats-Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans le traitement du syndrome des jambes sans repos) et la prégabaline, un analogue structural de la gabapentine. Initialement développés comme traitements anticonvulsivants, la gabapentine et la prégabaline sont approuvées par la FDA dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes [19,20]. En France, la gabapentine dispose également d'une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique. La gabapentine est recommandée en traitement d'entretien à des doses allant de 1200 à 3600 mg en trois prises par jour, la prégabaline entre 300 et 600 mg par jour

en deux ou trois prises [3]. La gabapentine et la prégabaline disposent d'une efficacité comparable, la dose se devant d'être augmentée progressivement pour en limiter les effets indésirables. La Haute autorité de santé (HAS) a également émis un avis favorable quant à l'utilisation en première intention de la gabapentine et de la prégabaline dans le traitement des douleurs neuropathiques dans leur ensemble et plus particulièrement dans le traitement des douleurs post-zostériennes [21,22] La gabapentine et la prégabaline ont des mécanismes d'action similaires. Ce sont des ligands de la sous-unité  $\alpha_2\delta$  des VDCCs. Leur effet bénéfique dans les douleurs neuropathiques serait donc provoqué par une baisse d'influx calciques dans les cellules permettant la diminution de la libération de glutamate. Une augmentation de l'expression des ARNm codant les canaux calciques  $\alpha_2\delta$  ou de la protéine au niveau des GRD ou de la corne dorsale de la moelle spinale est observée dans de nombreux modèles animaux de douleurs neuropathiques bien que cette variation ne soit pas généralisable à l'ensemble des modèles [23,24]. L'action des analogues de la gabapentine au niveau des canaux calciques  $\alpha_2\delta$  ne serait pas la seule responsable de leur effet bénéfique dans le traitement des douleurs neuropathiques : en effet, il semblerait que les analogues de la gabapentine, lors de leur administration aigue à fortes doses, permettent le recrutement des voies noradrénergiques descendantes issues du locus cœruleus et inhibitrices de la douleur [25]. Les analogues de la gabapentine disposent globalement d'un assez bon profil d'acceptabilité, les effets indésirables les plus fréquents étant une somnolence, une prise de poids, des maux de tête, une asthénie ou encore une sécheresse buccale [19].

Nous comptons aussi parmi les traitements de première ligne les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) parmi lesquels la duloxétine. La dose journalière recommandée de la duloxétine est de 60 à 120 mg en une prise [3]. Tout comme la gabapentine et la prégabaline, la duloxétine bénéficie de recommandations basées sur un fort niveau de preuve selon le GRADE. La duloxétine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et plus particulièrement dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique et a fait l'objet d'une approbation spécifique de la FDA et de l'Agence européenne du médicament dans le traitement des douleurs liées aux polyneuropathies diabétiques. Les effets analgésiques des IRSN dans les douleurs neuropathiques apparaissent plus rapidement que leur effet antidépresseur et il semblerait que la noradrénaline joue un rôle clé dans la diminution des douleurs neuropathiques [26]. Les mécanismes d'action de la duloxétine dans la douleur neuropathique restent mal connus. Néanmoins, il semblerait que son effet bénéfique puisse être médié par le système opioïde périphérique et plus particulièrement par les récepteurs opioïdes  $\delta$ . En effet, il a été démontré dans un modèle murin de douleur neuropathique que la présence de ces récepteurs est

nécessaire à l'effet antiallodymique de la duloxétine observé dans un modèle murin de douleur neuropathique [27]. Le mécanisme d'action de la duloxétine dans la prise en charge des neuropathies périphériques serait totalement indépendant de son effet antidépresseur et pourrait être médié par les systèmes monoaminergiques spinaux de la même façon que pour les analogues de la gabapentine, par recrutement des voies noradrénergiques descendantes [28]. Une étude menée chez la souris diabétique a montré que la duloxétine aurait une action sur la microglie et les astrocytes spinaux en diminuant leur activation. Une augmentation de l'expression du facteur de croissance des nerfs (nerve growth factor [NGF]) au niveau du nerf sciatique pourrait aussi être impliquée dans la baisse des symptômes douloureux [29].

La venlafaxine, un autre IRSN, est également recommandé en première ligne dans le traitement des douleurs neuropathiques. La dose recommandée est de 150 à 225 mg par jour en une seule prise [3]. Son métabolite principal, la R-O-desmethylvenlafaxine, est l'inhibiteur le plus puissant de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, responsable de l'effet antidépresseur de la venlafaxine [30]. De la même manière que pour la duloxétine, il semblerait que l'effet bénéfique de la venlafaxine dans le traitement de la douleur neuropathique diffère de son mode d'action dans le traitement de la dépression. En effet, chez la souris, l'effet antinociceptif de la venlafaxine serait médié par recrutement des voies noradrénergiques descendantes ainsi que par les récepteurs opioïdes  $\kappa$  et  $\mu$  [31]. Contrairement à la duloxétine et bien qu'elle fasse partie des traitements de première ligne des douleurs neuropathiques chez l'adulte, la venlafaxine ne fait l'objet d'aucune AMM en France ni d'approbation de la FDA dans leur traitement.

Les IRSN sont à l'origine de nombreux effets indésirables généraux tels que des nausées, une somnolence ou des insomnies ou encore une baisse de la libido. Leur profil d'acceptabilité reste plus favorable que celui des antidépresseurs tricycliques (ATCs) bien que la proportion d'arrêt de traitement dû à ces effets indésirables soit comparable entre les deux classes d'antidépresseurs, autour de 20 % [32].

Enfin, parmi les recommandations dans le traitement de première ligne des douleurs neuropathiques, on retrouve les ATCs et plus particulièrement l'amitriptyline bénéficiant d'une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte. Tous les ATCs sont considérés comme ayant une efficacité comparable sur différents types de douleurs neuropathiques comme celles associées aux neuropathies diabétiques ou aux névralgies post-zostériennes, et recommandés à des doses allant de 25 à 150 mg par jour en deux prises. L'amitriptyline est probablement l'ATC le plus prescrit dans le traitement des douleurs

neuropathiques [20]. L'effet thérapeutique des ATCs semble indépendant de l'étiologie des douleurs neuropathiques ; il passerait par le blocage de canaux sodiques voltage-dépendants, l'inhibition de la recapture de la sérotonine ainsi que le blocage des récepteurs glutamatergiques à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) [33]. Cependant, les récepteurs opioïdes semblent également être impliqués dans l'effet bénéfique des antidépresseurs tricycliques sur les douleurs neuropathiques. Plus particulièrement, une étude chez des souris développant une neuropathie induite par la constriction du nerf sciatique a montré une implication des récepteurs opioïdes  $\delta$  dans l'effet antalgique de l'amitriptyline et de la nortriptyline [34]. Des effets indésirables fréquents provoqués par les ATCs du fait de leurs propriétés anticholinergiques à forte dose telles que la sécheresse buccale, une rétention urinaire, des nausées ou encore des palpitations les contre-indiquent chez un certain nombre de patients notamment ceux souffrant de troubles cardiaques ou de glaucome. Par conséquent, bien que les effets thérapeutiques des ATCs dans les douleurs neuropathiques soient les plus importants, en comparaison aux autres traitements de première ligne, leur utilisation demeure limitée du fait de l'ampleur des effets indésirables [35].

Le choix entre la classe des antidépresseurs et des analogues de la gabapentine se fait selon les comorbidités associées et la sécurité d'emploi. Entre outre, pour ces deux classes thérapeutiques, le rapport efficacité/effets indésirables reste modeste dans le traitement des douleurs neuropathiques.

### **Médicaments de seconde intention**

Viennent ensuite les traitements bénéficiant de faibles recommandations et donc à utiliser en seconde intention. Parmi ceux-ci, les patchs de capsaïcine- à 8 % ont montré une efficacité dans le traitement de névralgies post zostériennes ainsi que dans le traitement de polyneuropathies associées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [36]. Les patchs sont appliqués à raison d'un à quatre patchs tous les 3 mois. La capsaïcine qui fait partie de la famille des vanilloïdes, est extraite du piment et provoque des sensations de brûlure et d'irritation suivant son ingestion ou son application topique. La capsaïcine est un agoniste direct des récepteurs TRPV1, récepteurs ionotropiques qui s'activent en réponse à des stimuli thermiques supérieurs à 44°C. Il est recommandé d'appliquer les patchs durant 30 minutes sur les pieds et 60 minutes sur toute autre zone du corps. L'application de capsaïcine en patch provoque des douleurs de type brûlure pendant environ 15 minutes causée par la libération de substance P au niveau des terminaisons nociceptives activées par la capsaïcine [37]. Les terminaisons nociceptives sont alors désensibilisées, ce qui

provoque un effet analgésique à partir de 24 à 48 heures suivant l'application du patch et pour une durée d'environ 3 mois, le temps de la synthèse de nouveaux neuromédiateurs de la douleur tels que la substance P [37]. La capsaïcine en patch cutané dispose d'une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte en monothérapie ou associées à d'autres thérapeutiques. En France, les patchs de capsaïcine ne font pas l'objet d'un remboursement, du fait d'un service médical rendu (SMR) insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier d'une prise en charge [38].

Les patchs de lidocaïne 5 % font également partie des traitements pharmacologiques recommandés en seconde intention. La lidocaïne est un anesthésique local de la famille des amino-amides. Son mécanisme d'action serait lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution de l'activité de canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la sensation douloureuse. Il est recommandé d'appliquer un à trois patch(s) sur la zone douloureuse une fois par jour pour une durée maximale de 12 heures. Les patchs de lidocaïne 5 % n'ont actuellement une AMM que pour les douleurs post-zostériennes. Contrairement aux patchs de capsaïcine, les patchs de lidocaïne font l'objet d'une prise en charge par la sécurité sociale.

Les patchs de capsaïcine et de lidocaïne ne sont efficaces que dans le cas de neuropathies d'origine périphérique et n'ont donc aucun intérêt dans le traitement de douleurs neuropathiques d'origine centrale [39]. La voie d'administration des patchs limite leur utilisation à des formes de douleurs neuropathiques dont les symptômes sont localisés.

Enfin, parmi les molécules recommandées dans les douleurs neuropathiques en seconde intention est retrouvé le tramadol. Dans cette indication, il est généralement administré à des doses comprises entre 200 et 400 mg par jour divisées en deux ou trois prises. Le tramadol a une action agoniste sur les récepteurs opioïdes de type  $\mu$ . De façon intéressante, il possède également une action pharmacologique proche de celle d'un antidépresseur puisqu'il s'agit d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. En France, le tramadol ne dispose d'aucune AMM pour le traitement des douleurs neuropathiques. Néanmoins, une efficacité modérée a été établie dans le traitement des douleurs liées aux polyneuropathies d'origine diabétique [3]. Cependant, son utilisation n'est pas à privilégier en raison d'une faible acceptabilité du traitement et de ses nombreux effets indésirables [3]. En effet, le tramadol est à l'origine de vertiges, de nausées, de constipation et peut augmenter le nombre de crises chez les patients épileptiques. En outre, le risque de syndrome sérotoninergique rend difficile son association avec d'autres médicaments ciblant cette voie de signalisation.

## **Médicaments de troisième intention**

Les opioïdes forts comme la morphine ou l'oxycodone sont recommandés en troisième intention. Les doses ne font pas l'objet de recommandations particulières mais sont à adapter selon le patient. Cependant, dans les essais cliniques publiés, la morphine et l'oxycodone ont été utilisées à des doses allant respectivement de 90 à 240 mg par jour et de 10 à 120 mg par jour [3]. L'efficacité des opioïdes forts dans le traitement des douleurs neuropathiques reste modérée [40]. Leur usage est limité par leurs nombreux effets indésirables à l'origine d'arrêts prématurés du traitement. En effet, l'utilisation d'opioïdes peut être la cause de modifications immunologiques, d'hypogonadisme, de nausées, de constipation et peuvent également entraîner une forte dépendance physique au traitement.

Enfin, la première étude randomisée contre placebo de la toxine botulique A dans le traitement des douleurs neuropathiques a été publiée en 2016. Le traitement a été bien toléré. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté étant une vive douleur lors de l'injection de la toxine botulique ou du placebo. Son administration a montré une efficacité modérée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées [41]. Les mécanismes d'action de la toxine botulique dans le traitement des douleurs neuropathiques ne sont pas totalement élucidés, mais ils passeraient par la désactivation de Nav induisant une diminution de l'influx nerveux, ainsi que par l'inhibition de la sécrétion de substance P et de glutamate au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière [42]. À la différence des médicaments antiépileptiques ou antidépresseurs prescrits dans le traitement de la douleur neuropathique, la toxine botulique de type A exerce une action locale uniquement et pourrait donc représenter un traitement adjuvant prometteur [41].

## **Thérapeutiques non recommandées par insuffisance de preuve de leur efficacité**

Différentes thérapies ne sont pas recommandées selon la classification GRADE. Il est important de noter que les médicaments non recommandés le sont par insuffisance de preuve de leur efficacité,

ce qui ne signifie pas nécessairement que ces traitements soient inefficaces. Parmi ces thérapeutiques sont retrouvées la capsaïcine en crème, la carbamazépine, un anticonvulsivant et la clonidine (un agoniste des récepteurs adrénergiques de type  $\alpha_2$ ) en application topique. Il semblerait que cette dernière puisse avoir un effet bénéfique dans le traitement des douleurs des neuropathies diabétiques mais peu d'études ont été réalisées [43]. De la même façon, d'autres voies d'administration de la clonidine telles que la voie intrathécale et la voie épidurale ont été explorées dans le traitement des douleurs neuropathiques mais peu de méta-analyses permettent de mettre en évidence un effet bénéfique dans le traitement des douleurs neuropathiques [44]. Un certain nombre d'antiépileptiques (lacosamide, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, et zonisamide), les antagonistes des récepteurs NMDA (mémantine, dextrométorphane), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et le tapentadol (agoniste opioïde faible des récepteurs  $\mu$ ) font également partie des traitements pharmacologiques non recommandés. Leur absence de recommandation provient le plus souvent d'essais cliniques non concluants dans le traitement des douleurs neuropathiques [3].

Bien que faisant partie de la classe des antagonistes NMDA, la kétamine, un anesthésique général, a un effet bénéfique chez les patients atteints de douleurs neuropathiques à des doses inférieures aux doses anesthésiques [45,46]. À ce titre, la molécule est administrée le plus souvent par voie intraveineuse à titre compassionnel chez les patients dans le traitement de la douleur complexe et réfractaire aux traitements conventionnels. Les effets indésirables de la kétamine en anesthésie générale ne peuvent pas être transposés directement au traitement de la douleur neuropathique du fait de l'utilisation de doses bien moins importantes. La kétamine ne fait cependant pas partie des traitements recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques car trop peu d'informations quant à sa sécurité d'emploi sont disponibles. Il est nécessaire de poursuivre les études concernant ce type de traitement afin d'évaluer son efficacité au long cours. En effet, la diversité des pratiques en termes de dose, de fréquence, de durée et de voie d'administration rendent difficile l'évaluation de l'efficacité de la kétamine avec un haut niveau de preuve [47].

### **Thérapeutiques plutôt déconseillées**

De la même façon que pour les traitements non recommandés, les thérapeutiques plutôt déconseillées ne le sont pas nécessairement par preuve de leur inefficacité : elles peuvent l'être notamment par l'insuffisance de preuves d'efficacité ou par les risques liés au traitement.

Les cannabinoïdes sont déconseillés dans le traitement des douleurs neuropathiques, bien que le cannabis ait montré, dans différentes études son efficacité, de façon comparable aux thérapeutiques usuelles dans le traitement des douleurs neuropathiques à faible dose et à court terme [48,49]. Cependant, il existe peu de recul sur son usage à long terme et les risques de mésusage que son utilisation à des fins thérapeutiques pourrait engendrer ont fait rejeter cette classe médicamenteuse.

Le valproate de sodium est un antiépileptique de première génération. Son mécanisme d'action est basé sur une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale à la fois par un renforcement de la transmission gabaergique et une inhibition des canaux ioniques sodiques et principalement calciques. Il est également déconseillé dans le traitement des douleurs neuropathiques, du fait du très faible nombre d'études ayant été réalisées afin d'évaluer son efficacité [3].

### **Thérapeutiques fortement déconseillées**

La mexilétine, médicament anti arythmique de classe 1B, est un analogue de la lidocaïne qui possède donc une activité de bloqueur de canaux sodiques. L'administration aiguë de mexilétine chez la souris traitée par la vincristine a montré une diminution de l'allodynie mécanique induite par l'agent cytotoxique ainsi qu'une diminution des douleurs neuropathiques suivant l'injection d'oxaliplatine chez le rat [50,51]. Cependant, des effets secondaires sur le système cardiovasculaire en font un traitement fortement déconseillé dans le cas des douleurs neuropathiques [52].

Enfin, le lévétiracetam, un dérivé de la pyrrolidone initialement utilisé dans la prise en charge des patients épileptiques, est fortement déconseillé du fait de son inefficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques ainsi que d'importants effets indésirables [53].



## **Combinaisons de traitements**

Les combinaisons de traitements ne sont pas recommandées en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques. En effet, la plupart des essais réalisés et inclus dans la méta-analyse ne montrent pas d'efficacité accrue des traitements lorsqu'ils sont utilisés en association [3]. Cependant, ces études sont à nuancer, du fait de la diversité des mécanismes physiopathologiques mis en jeu et qui ne permettent pas de prédire l'efficacité des combinaisons de traitement dans tous les types de douleurs neuropathiques.

## **Conclusion**

Les douleurs neuropathiques sont à l'origine d'une forte altération de la qualité de vie chez les patients touchés et représentent de ce fait un véritable enjeu de santé publique [54]. Il existe aujourd'hui des recommandations de traitements, basées sur une méta-analyse réalisée par le NeuPSIG [3]. Ces recommandations présentent l'arsenal thérapeutique pharmacologique dans le traitement des douleurs neuropathiques dans leur ensemble. Or les mécanismes physiopathologiques des douleurs neuropathiques sont nombreux et varient selon l'étiologie de la neuropathie qui peut être toxique, héréditaire, liée à une autre pathologie comme le diabète ou le VIH, ou traumatique. Ainsi, les différents traitements présentés ne sont pas systématiquement actifs sur tous types de douleurs neuropathiques. Par exemple, dans le cas de polyneuropathies associées au VIH, des traitements de première intention comme la gabapentine ou l'amitriptyline sont relativement peu efficaces alors qu'ils permettent une diminution des symptômes douloureux chez des patients atteints de névralgies post-zostériennes ou de neuropathies diabétiques [55,56]. Une étude de l'efficacité des molécules présentées en fonction de l'étiologie des douleurs neuropathiques serait nécessaire afin d'établir des recommandations ciblées par pathologie. Elle permettrait une prise en charge plus spécifique de chaque type de douleur neuropathique en tenant compte de leurs mécanismes physiopathologiques. En outre, une évaluation de l'efficacité des traitements des douleurs neuropathiques basée uniquement sur leurs étiologies a montré ses limites, au vu de la variabilité de l'efficacité des traitements proposés pour une pathologie donnée. Il pourrait donc être intéressant d'effectuer une analyse de l'efficacité de ces traitements en fonction de la symptomatologie clinique des patients souffrant des différents types de douleurs

neuropathiques [57]. Enfin, des travaux récents tendent à identifier d'autres stratégies thérapeutiques pharmacologiques dans le traitement des douleurs neuropathiques. Différentes molécules sont actuellement à l'essai dans le traitement des douleurs neuropathiques. Est retrouvé parmi celles-ci l'EMA401, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine de type II (AT2), en essai clinique de phase 2 chez les patients atteints de douleurs associées aux neuropathies diabétiques et aux névralgies post-zostériennes. Est retrouvé aussi le NYX-2925, un modulateur des récepteurs NMDA actuellement en essai clinique de phase 2 dans le traitement des douleurs associées aux neuropathies diabétiques. Enfin, la vixotrigine et le BIIB095, des inhibiteurs de canaux sodiques, sont respectivement en essais cliniques de phase 2 et de phase 1 dans le traitement des douleurs neuropathiques. En dehors de ces molécules et de quelques autres actuellement à l'étude, il est à noter que la majeure partie des essais en cours concerne des traitements faisant déjà l'objet d'une indication dans une autre pathologie, et que les innovations thérapeutiques pharmacologiques sont rares. Il y a donc une vraie nécessité à développer de nouvelles molécules dans le traitement des douleurs neuropathiques.

## **Remerciements**

Mélina Bégou et Claire Demiot appartiennent au groupe de travail de « neuropsychopharmacologie » de la Société française de pharmacologie et thérapeutique.

## **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs remercient la société biopharmaceutique Pharnext pour sa contribution à ce travail, ainsi que pour le financement de la thèse CIFRE de Hichem Bouchenaki, doctorant au sein du laboratoire EA6309 « Maintenance myélinique et neuropathie périphériques ».

## Références

- [1] Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014;348:f7656.
- [2] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014;155:654-62.
- [3] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
- [4] Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 2010;11:3-21.
- [5] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807-19.
- [6] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002.
- [7] Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, et al. Towards a mechanism- based classification of pain? *Pain* 1998;77:227–29.
- [8] Orstavik K, Jorum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett* 2010;470:108–04.
- [9] Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci* 2002;22:7746–53.
- [10] Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Med* 2009;10:1260–69.
- [11] Bahia PK, Suzuki R, Benton DC, et al. A functional role for small- conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. *J Neurosci* 2005;25:3489–98.

- [12] Basso L, Altier C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2017;32:9-15.
- [13] Wasner G, Baron R. Pain: clinical pain assessment: from bedside to better treatment. *Nat Rev Neurol* 2009;5:359–61.
- [14] Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 2006;129:963–76.
- [15] Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain* 2008;131:2387–400.
- [16] Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol* 2014;14:217-31.
- [17] Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22:6724–31. [SEP]
- [18] Attal N, Moisset X. Révision des recommandations sur les douleurs neuropathiques. 18ème congrès national de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD); 2018 nov; Lille.
- [19] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
- [20] Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. In: *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007076.pub2/full> [Consulté le 02 avril 2019].
- [21] Haute autorité de santé - Lyrica. 2017. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2771881/fr/lyrica](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2771881/fr/lyrica). [Consulté le 02 avril 2019].
- [22] Haute autorité de santé - Neurontin. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2607363/fr/neurontin](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2607363/fr/neurontin). [Consulté le 02 avril 2019].

- [23] Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001;21:1868-75.
- [24] Luo ZD, Calcutt NA, Higuera ES, Valder CR, Song YH, Svensson CI, et al. Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1199-205.
- [25] Hayashida K, Obata H, Nakajima K, Eisenach JC. Gabapentin acts within the locus coeruleus to alleviate neuropathic pain. *Anesthesiology* 2008;109:1077-84.
- [26] Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci* 2017 Nov 21;18(11). pii: E2483.
- [27] Ceredig RA, Pierre F, Doridot S, Alduntzin U, Salvat E, Yalcin I, et al. Peripheral delta opioid receptors mediate duloxetine anti-allodynic effect in a mouse model of neuropathic pain. *Eur J Neurosci* 2018 Sep;48(5):2231-46.
- [28] Minami K, Tamano R, Kasai E, Oyama H, Hasegawa M, Shinohara S, et al. Effects of duloxetine on pain and walking distance in neuropathic pain models via modulation of the spinal monoamine system. *Eur J Pain* 2018 Feb;22(2):355-69.
- [29] Tawfik MK, Helmy SA, Badran DI, Zaitone SA. Neuroprotective effect of duloxetine in a mouse model of diabetic neuropathy: Role of glia suppressing mechanisms. *Life Sciences* 2018;205:113-24.
- [30] Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011091.pub2/abstract>. [Consulté le 02 avril 2019].
- [31] Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999;273:85-8.
- [32] Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience* 2016;338:183-206.

- [33] Watanabe Y, Saito H, Abe K. Tricyclic antidepressants block NMDA receptor-mediated synaptic responses and induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neuropharmacology* 1993;32:479-86.
- [34] Benbouzid M, Gavériaux-Ruff C, Yalcin I, Waltisperger E, Tessier LH, Muller A, et al. Delta-opioid receptors are critical for tricyclic antidepressant treatment of neuropathic allodynia. *Biol Psychiatry* 2008;63:633-6.
- [35] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88.
- [36] Blair HA. Capsaicin 8% dermal patch: a review in peripheral neuropathic pain. *Drugs* 2018;78:1489.
- [37] Crawford P, Xu Y. Topical capsaicin for treatment of chronic neuropathic pain in adults. *AFP. Am Fam Physician*. 2017 Dec 1;96(11):Online. <https://www.aafp.org/afp/2017/1201/od1.html> [Consulté le 02 avril 2019].
- [38] Haute autorité de santé. Avis de la commission de la transparence : Qutenza 179 mg, patch cutané.. 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13442\\_QUTENZA\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT13442.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf). [Consulté le 02 avril 2019 (24 pp.)].
- [39] Hans G, Robert D, Verhulst J, Vercauteren M. Lidocaine 5% patch for localized neuropathic pain: progress for the patient, a new approach for the physician. *Clin Pharmacol* 2010;2:65-70.
- [40] Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD011669.
- [41] Attal N, Andrade DC de, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:555-65.
- [42] Park J, Park HJ. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins* 2017;9:260.
- [43] Wrzosek A, Woron J, Dobrogowski J, Jakowicka-Wordliczek J, Wordliczek J. Topical clonidine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD010967.
- [44] Kumar A, Maitra S, Khanna P, Baidya DK. Clonidine for management of chronic pain: A brief review of the current evidences. *Saudi J Anesth* 2014;8:92-6.

- [45] Maher DP, Chen L, Mao J. Intravenous ketamine infusions for neuropathic pain management: a promising therapy in need of optimization. *Anest Analg* 2017;124:661-74.
- [46] Delage N, Morel V, Picard P, Marcaillou F, Pereira B, Pickering G. Effect of ketamine combined with magnesium sulfate in neuropathic pain patients (KETAPAIN): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:517.
- [47] Pickering G, Morel V, Micallef J. Ketamine and chronic pain: A narrative review of its efficacy and its adverse events. *Thérapie*. 2018;73:529-539.
- [48] Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/abstract> [Consulté le 02 avril 2019].
- [49] Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical cannabis for neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:8.
- [50] Kamei J, Nozaki C, Saitoh A. Effect of mexiletine on vincristine-induced painful neuropathy in mice. *Eur J Pharmacol* 2006;536:123-7.
- [51] Egashira N, Hirakawa S, Kawashiri T, Yano T, Ikesue H, Oishi R. Mexiletine reverses oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats. *J Pharmacol Sci* 2010;112:473-6.
- [52] Rossi F, Ruggiero E, Scafuro MA, Giasi M, Mazzeo V, Bile G, et al. Possible adverse effects on the cardiovascular system of an antiarrhythmic drug mexiletine. *Arch Toxicol Suppl* 1984;7:510-4.
- [53] Crawford-Faucher A, Michael Huijon R. The role of levetiracetam in treating chronic neuropathic pain symptoms. *Am Fam Physician* 2015;92:23-4.
- [54] Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:191-8.
- [55] Kiebertz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Max MB, Hall CD, Ellis RJ, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. Neurology* 1998;51:1682-8.

[56] Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004;251:1260-6.

[57] Vollert J, Maier C, Attal N, Bennett DLH, Bouhassira D, Enax-Krumova EK, et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain* 2017;158:1446-55.



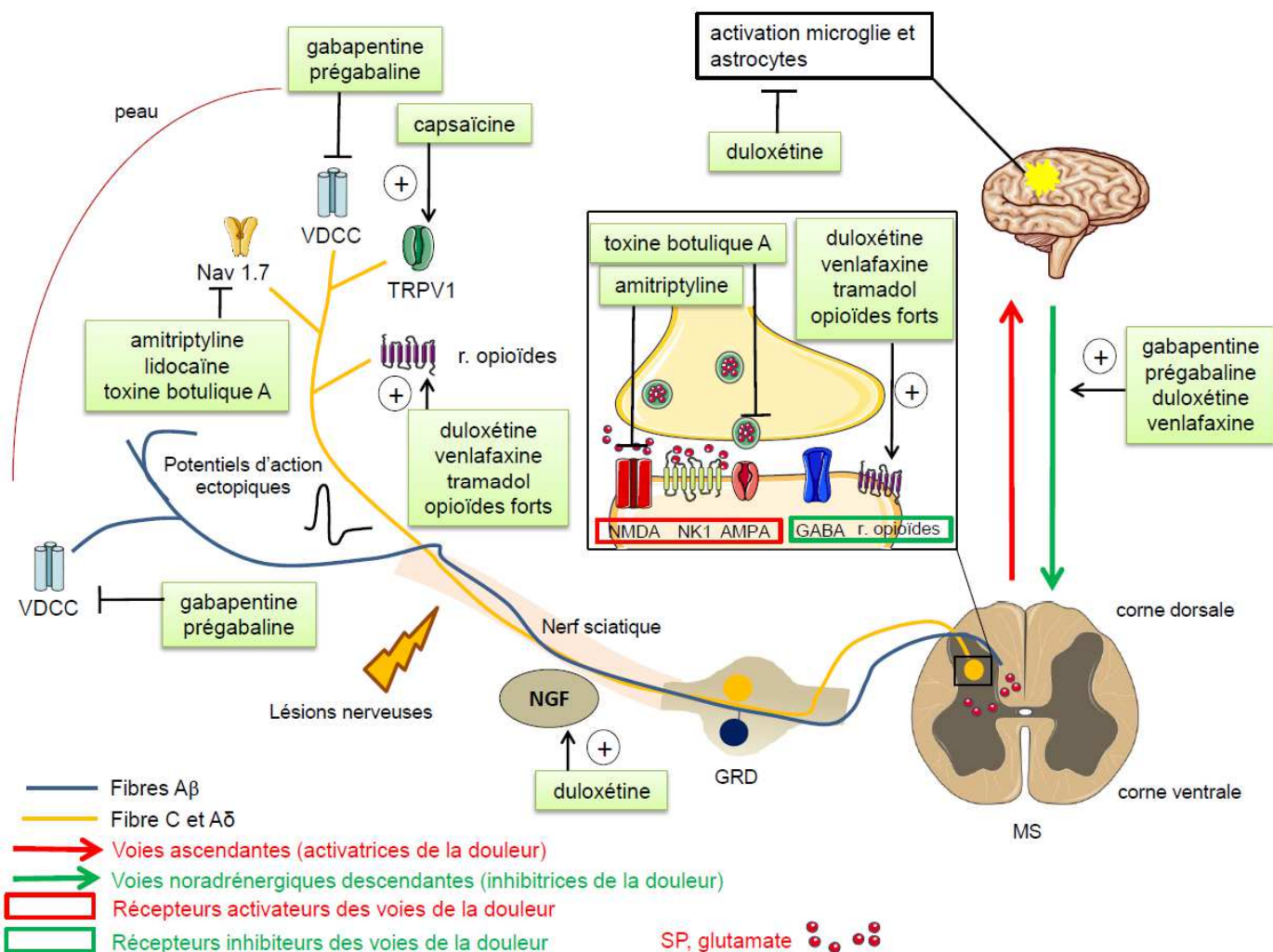


Figure 1. Cibles pharmacologiques des médicaments recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques

AMPA :  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate (récepteur du glutamate) ; GABA : acide gamma-aminobutyrique (récepteur du GABA) ; GRD : ganglion rachidien dorsal ; MS : moelle spinale ; Nav 1.7 : canaux sodiques voltage dépendants de type 1.7 ; NGF : nerve growth factor ; NK1 : neurokinine 1 (récepteur de la substance P) ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate (récepteur du glutamate) ; r. opioïdes : récepteurs opioïdes ; SP : substance P ; TRPV1 : *transient receptor potential vanilloid type 1* ; VDCC : canaux calciques voltage-dépendants.

Tableau 1. Molécules recommandées dans le traitement des douleurs neuropathiques

Molécule	Ligne de traitement	Doses/posologies usuelles	Mécanismes d'action	Indication (AMM)
Gabapentine/ prégabaline	1 <sup>ère</sup>	Gabapentine : 1200-3600 mg en trois prises prégabaline : 300-600 mg en trois prises	-Interaction avec les canaux calciques voltage-dépendants	Neuropathie diabétique et névralgie post-zostérienne
IRSN (duloxétine/ venlafaxine)	1 <sup>ère</sup>	Duloxétine : 60-120 mg en une prise venlafaxine : 150-225 mg en une prise	-Médiation via les récepteurs opioïdes $\delta$ périphériques -médiation via les systèmes monoaminergiques spinaux	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques (duloxétine)
Antidépresseurs tricycliques	1 <sup>ère</sup>	25-150 mg en deux prises	-Blocage de canaux sodiques voltage-dépendants -inhibition de la recapture de la sérotonine -blocage des récepteurs NMDA	Douleurs neuropathiques périphériques
Capsaïcine 8% (patchs)	2 <sup>nde</sup>	Un à quatre tous les trois mois	-Agoniste direct des récepteurs TRPV1	Douleurs neuropathiques périphériques
Lidocaïne 5% (patchs)	2 <sup>nde</sup>	Un patch par jour (12 heures d'application)	-Interaction avec les canaux sodiques voltage-dépendants	Douleurs neuropathiques post-zostériennes
Tramadol	2 <sup>ème</sup>	200-400 mg en deux ou trois prises	-Agoniste opioïde $\mu$ -inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Douleurs modérées à intenses
Opiïdes forts	3 <sup>ème</sup>	Adaptation selon patient	-Agonistes des récepteurs opioïdes	<u>Morphine</u> : douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques <u>oxycodone</u> : douleurs chroniques d'origine cancéreuses intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible
Toxine botulique A	3 <sup>ème</sup>	50-200 unités tous les trois mois à proximité de la zone douloureuse	-Blocage de canaux sodiques voltage-dépendants -Inhibition de la	Pas d'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques

			libération de SP et glutamate	
--	--	--	-------------------------------	--

AMM : autorisation de mise sur le marché ; IRSN : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique ; TRPV1 (récepteur) : *transient receptor potential vanilloide 1*

Tableau 2. Molécules recommandées en première intention dans le traitement de la douleur neuropathique

Médicament	Neurotransmetteur(s) concerné(s) dans le traitement de la douleur neuropathique	Effets indésirables
Analogues de la gabapentine (gabapentine, prégabaline)	-Glutamate -Noradrénaline -Substance P	Somnolence, prise de poids, asthénie, maux de tête, sécheresse buccale
Duloxétine	-Noradrénaline -Sérotonine -Opioïdes (via les récepteurs de type $\delta$ )	Nausées, somnolence, insomnie, baisse de la libido
Venlafaxine	-Noradrénaline -Sérotonine -Opioïdes (via les récepteurs de type $\kappa$ et $\mu$ )	Nausées, somnolence, insomnie, baisse de la libido
Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline principalement)	-Sérotonine -Glutamate - Opioïdes (via les récepteurs de type $\delta$ )	Sécheresse buccale, rétention urinaire, nausées, palpitations