



HAL
open science

Les douleurs neuropathiques : physiopathologie, prise en charge et voies de recherche

Aurélie Schmit

► **To cite this version:**

Aurélie Schmit. Les douleurs neuropathiques : physiopathologie, prise en charge et voies de recherche. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01738833

HAL Id: hal-01738833

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738833>

Submitted on 20 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

Douleurs neuropathiques : physiopathologie,
prise en charge et voies de recherche.

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 14 décembre 2011
Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Aurélie SCHMIT**
Née le 25 décembre 1986 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de NANCY
Directeur :	M. Gabriel TROCKLE	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de NANCY
Juges :	M. Jean-Christophe HAMELIN-BOYER	Docteur en Pharmacie, Titulaire d'officine à Thionville
	M. Benoît LEHEUP	Docteur en Médecine, CHR Metz-Thionville

UNIVERSITE Henri Poincaré, Nancy 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des études

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Responsable de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsable de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES :

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES :

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Christine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	Microbiologie
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à Domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie Physique
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie organique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire

MAÎTRES DE CONFERENCES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	Santé publique

MAÎTRES DE CONFERENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOÎT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie physique
Cédric BOURA	Physiologie
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Roudayna DIAB	Pharmacie Clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, Acoustique

Florence DUMARCAY
François DUPUIS
Raphaël DUVAL
Béatrice FAIVRE
Adil FAIZ
Luc FERRARI
Caroline GAUCHER-DI STASIO
Stéphane GIBAUD
Thierry HUMBERT
Frédéric JORAND
Olivier JOUBERT
Francine KEDZIEREWICZ
Alexandrine LAMBERT
Faten MERHI-SOUSSI
Christophe MERLIN
Blandine MOREAU
Maxime MOURER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Caroline PERRIN-SARRADO
Virginie PICHON
Anne SAPIN-MINET
Marie-Paule SAUDER
Gabriel TROCKLE
Mihayl VARBANOV
Marie-Noëlle VAULTIER
Emilie VELOT

Mohammed ZAIOU
Colette ZINUTTI

Chimie thérapeutique
Pharmacologie
Microbiologie
Hématologie
Biophysique, Acoustique
Toxicologie
Chimie physique, Pharmacologie
Pharmacie clinique
Chimie organique
Santé publique
Toxicologie
Pharmacie galénique
Informatique, Biostatistiques
Hématologie
Microbiologie
Pharmacognosie
Chimie organique
Informatique
Chimie organique
Pharmacologie
Biophysique
Pharmacie galénique
Mycologie, Botanique
Pharmacologie
Immuno-Virologie
Mycologie, Botanique
Physiologie-Physiopathologie
humaines
Biochimie et Biologie moléculaire
Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, M. Stéphane GIBAUD,

Maître de Conférences de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse, recevez cet ouvrage comme le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse, M. Gabriel TROCKLE,

Maître de Conférences de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et m'avoir suivie et accompagnée tout au long de mon travail, veuillez accepter mes remerciements.

Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre investissement et votre sympathie. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde gratitude et de mon respect.

A M. Jean-Christophe HAMELIN-BOYER,

Docteur en Pharmacie, titulaire d'officine à Thionville,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie dans votre équipe dès la 3^{ème} année, ainsi que lors du stage de professionnalisation et de m'avoir offert mon premier emploi.

Recevez cette invitation en remerciement de tout ce que vous m'avez apporté pendant mes études et du savoir que vous m'avez transmis.

A M. Benoît LEHEUP,

Docteur en Médecine à l'Unité de Soins Palliatifs à l'Hôpital Beauregard de Thionville,

Pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse, pour votre investissement et pour votre aide dans son amélioration grâce à vos connaissances, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements.

A Mme Catherine ROUGEOT,

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur à Paris,

Merci d'avoir accepté de me recevoir dans votre laboratoire et de m'avoir aidé dans mes recherches sur l'opiorphine.

J'ai beaucoup apprécié votre gentillesse et votre disponibilité.

A ma famille,

A mes parents, Marie-Christine et André, merci de m'avoir soutenue durant toutes ces années d'études et surtout pendant les révisions ! Plus particulièrement, merci à Maman pour ta présence, ta patience et tes encouragements, pour toutes les fois où tu m'as remonté le moral alors que tu stressais autant que moi !

A mon frère, Nicolas, merci d'avoir baissé le son lorsque je devais réviser, je ne t'embêterai plus avec ça maintenant !

A mes grands-parents, René et Raymonde, à Philippe, Valérie, Clément, Manon et Yvonne, merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue.

A Valérie et Didier, (mes coachs !) merci de l'aide que vous m'avez apportée pour ma thèse et pendant mes études.

Sans oublier April, grâce à qui j'ai fait des pauses lorsque je révisais !

A mes amis,

Cécile, mon amie depuis toujours, merci pour les bon moments passés ensemble et pour ton hospitalité !

Damien, Laure, Nesrine et Siham, pour les fous rires qu'on a eu et qui ont animé nos longues heures de travail !

Anaïs, Emilie, Elodie, merci pour les soirées et les bons moments passés à la fac...

Véro et Benoît, pour nos nombreuses sorties !

Je vous souhaite à tous le meilleur !

A mes collègues,

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Libération, en particulier à Isabelle et Kamil, un grand merci pour la patience et la disponibilité dont vous avez fait preuve à mes débuts, merci d'avoir répondu à toutes mes questions et vérifié mes ordonnances. Je vous remercie également de m'avoir soumis vos propositions originales de sujet de thèse !
Je suis très contente d'être votre collègue.

SOMMAIRE

Table des figures	10
Table des tableaux	11
Introduction	12
1. Généralités	13
1.1. Etiologies des douleurs neuropathiques	15
1.1.1. Signes cliniques	17
1.2. Principaux modèles de douleurs neuropathiques	19
1.2.1. Polyneuropathie diabétique	19
1.2.2. Douleurs post-zostériennes	20
1.2.3. Douleurs d'amputation	21
1.2.3.1. Douleurs de moignon	21
1.2.3.2. Douleurs de membre fantôme	21
2. Physiopathologie	22
2.1. Le système nerveux	22
2.2. Mécanismes générateurs de douleurs neuropathiques	31
2.2.1. Mécanismes physiopathologiques communs à toutes les douleurs neuropathiques périphériques	31
2.2.2. Mécanismes périphériques et spinaux	33
2.2.2.1. Dans les douleurs spontanées	33
2.2.2.2. Dans les douleurs provoquées	38
2.2.3. Mécanismes au niveau central	38
3. Prise en charge des douleurs neuropathiques	45
3.1. Traitements médicamenteux	46
3.1.1. Les antidépresseurs	46
3.1.1.1. Les antidépresseurs tricycliques	47
3.1.1.2. Les antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques	50
3.1.1.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	52
3.1.2. Les antiépileptiques	53
3.1.2.1. La gabapentine (Neurontin®)	54
3.1.2.2. La prégabaline (Lyrica®)	55
3.1.2.3. La carbamazépine (Tégréto®) et la phénytoïne (Di-hydan®)	56
3.1.2.4. L'acide valproïque (Dépakine®)	57
3.1.2.5. L'oxcarbazépine (Trileptal®)	57
3.1.2.6. La lamotrigine (Lamictal®)	57
3.1.2.7. Les nouveaux antiépileptiques	58
3.1.2.8. Le clonazépam (Rivotril®)	58
3.1.3. Les topiques analgésiques	59
3.1.3.1. La lidocaïne	59
3.1.3.2. La capsaïcine	60
3.1.4. Les antalgiques opioïdes	62
3.1.4.1. Le tramadol	62
3.1.4.2. La morphine	63
3.1.4.3. L'oxycodone (Oxycontin® LP, Oxynorm® LI)	65
3.1.4.4. La méthadone	66
3.1.4.5. La buprénorphine (Temgésic®)	66
3.1.5. Les antagonistes des récepteurs NMDA	67
3.1.6. Les autres traitements	69

3.1.6.1. Le cannabis	69
3.1.6.2. La toxine botulinique	71
3.1.6.3. La clonidine	71
3.1.6.4. Le baclofène	71
3.1.6.5. La mexilétine	72
3.1.6.6. Les glucocorticoïdes	72
3.2. Traitements non médicamenteux	73
3.2.1. Neurostimulation	73
3.2.1.1. Neurostimulation transcutanée	73
3.2.1.2. Neurostimulation médullaire	74
3.2.1.3. Neurostimulation thalamique	76
3.2.1.4. Dernières découvertes concernant la neurostimulation	76
3.2.2. Kinésithérapie	77
3.2.2.1. Approche physique et mécanique	77
3.2.2.2. Approche neurophysiologique	79
3.2.3. Traitements invasifs	81
3.2.4. Traitements neurochirurgicaux	81
3.3. Méthodes psychologiques	82
3.4. Modalités pratiques de la prise en charge	83
4. Voies de recherche	89
4.1. Recherches concernant des anti-douleurs vrais	89
4.1.1. L'opiorphine	89
4.1.2. L'acide alpha-lipoïque : un nouveau traitement des douleurs neuropathiques chez les patients diabétiques ?	96
4.1.3. Les β -2 agonistes	97
4.1.4. La kétamine	100
4.2. Recherches concernant la voie de l'inflammation	101
4.2.1. Le TNF- α	101
4.2.2. Les chimiokines, les interactions neuro-gliales, et les processus centraux des douleurs neuropathiques	108
4.2.3. La modulation des douleurs neuropathiques par les cannabinoïdes et l'accumulation de microglie dans un modèle murin diabétique de type I avec douleurs neuropathiques périphériques	117
Conclusion	126
Bibliographie	127

Table des figures

Figure 1 : schéma des différents symptômes présents dans les douleurs neuropathiques.....	18
Figure 2 : schéma du système nerveux central	22
Figure 3 : schéma de la moelle épinière	23
Figure 4 : schéma de l'arc réflexe	24
Figure 5 : schéma de la répartition des 30 dermatomes.....	25
Figure 6 : schéma d'un neurone	26
Figure 7 : schéma d'une synapse.....	26
Figure 8 : schéma de la voie lemniscale	28
Figure 9 : schéma de la voie extra-lemniscale.....	28
Figure 10 : schéma de la théorie du "gate control"	29
Figure 11 : schéma d'une synapse entre afférence nociceptive et neurone secondaire.....	37
Figure 12 : structure d'un récepteur NMDA	39
Figure 13 : schéma de l'action d'antidépresseurs tricycliques sur un neurone	50
Figure 14 : schéma de l'action d'antiépileptiques sur un neurone	53
Figure 15 : schéma de l'action d'antiépileptiques sur un neurone	54
Figure 16 : schéma de l'action d'anesthésiques locaux sur un neurone	61
Figure 17 : Questionnaire DN4	83
Figure 18 : algorithme thérapeutique de première et seconde intention des douleurs neuropathiques	86
Figure 19 : représentation en 3D de l'opiorphine (Catherine Rougeot).....	91
Figure 20 : schéma de l'action de l'opiorphine par Anthony Turner, modifié par Catherine Rougeot (25/08/2011).....	92
Figure 21 : mécanisme d'action de la NEP et de l'APN, cibles de l'opiorphine (Catherine Rougeot)	93
Figure 22 : schéma du rôle du TNF- α à différents niveaux du système nerveux central dans les douleurs neuropathiques induites par une lésion nerveuse : (1) au site de la lésion nerveuse, (2) au niveau des ganglions de la racine dorsale, (3) au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et (4) au niveau du cerveau et des centres supérieurs.	107
Figure 23 : interactions neuro-microgliales : schéma montrant comment les chimiokines produites par le neurone primaire sensoriel activent la microglie dans la moelle épinière lors du développement de douleurs neuropathiques après une lésion nerveuse.....	115
Figure 24 : interactions neuro-astrogliales : schéma montrant comment les chimiokines produites par les astrocytes de la moelle épinière activent directement les neurones de la corne dorsale lors du développement de douleurs neuropathiques	115
Figure 25 : stratégies de ciblage du signal des chimiokines pour réduire les douleurs neuropathiques	116

Table des tableaux

Tableau 1 : synthèse des traitements médicamenteux de niveau A ou B commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques et libellé des AMM (3).....	87
Tableau 2 : initiation, doses d'entretien et principaux effets indésirables des traitements pharmacologiques recommandés dans les douleurs neuropathiques (3)	88
Tableau 3 : synthèse des arguments scientifiques de niveau de preuve B pour les traitements non médicamenteux évalués dans les douleurs neuropathiques (3)	88
Tableau 4 : analyse qualitative et quantitative de la densité de la microglie dans la corne dorsale et le thalamus en fonction du temps de diabète.....	125

Introduction

Souffrir de douleurs chroniques est source de handicap et d'une altération importante de la qualité de vie. J'ai choisi ce sujet car la douleur concerne une grande partie de la population générale. Les antalgiques sont les médicaments les plus prescrits en France. En effet, lors d'une étude réalisée par Bouhassira et coll (1) en 2008, auprès de 30 155 personnes représentant la population générale française, 31,7% ont déclaré souffrir de douleurs quotidiennement depuis trois mois, avec un retentissement sur la vie quotidienne pour 20% d'entre elles. Environ un quart des personnes algiques souffrait de douleurs neuropathiques.

A mon sens, il était intéressant d'étudier plus particulièrement les douleurs neuropathiques car elles ne répondent pas aux antalgiques classiques, mais l'utilisation d'antidépresseurs ou d'antiépileptiques peut soulager les patients.

Tout d'abord, les généralités concernant les douleurs neuropathiques sont exposées. Puis, la physiopathologie de cette maladie sera étudiée afin de mieux comprendre comment des médicaments, qui au départ ne sont pas destinés à traiter les douleurs, peuvent agir. Ensuite, la prise en charge médicamenteuse notamment par les antidépresseurs et les antiépileptiques et non médicamenteuse grâce à la neurostimulation ou la kinésithérapie, ainsi que les modalités pratiques de prise en charge seront développées. Enfin, le point sera fait sur les voies de recherche dans le traitement des douleurs neuropathiques et nous verrons qu'il y a des molécules plus prometteuses que d'autres.

1. Généralités (2-4)

D'après l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur, celle-ci se définit par une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion.

Si cette douleur est chronique, elle est susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement et le bien-être du patient.

Le traitement de l'information douloureuse s'effectue en parallèle dans différents types de structures cérébrales : le thalamus traite la composante sensori-discriminative (type, topographie, intensité) et les systèmes réticulaires et limbiques s'occupent de la composante affective. Ces structures appartiennent à la matrice neuronale de la gestion douloureuse. La composante émotionnelle et cognitive a une place importante.

Une douleur aiguë est un signal d'alarme pour l'organisme alors qu'une douleur chronique est une maladie à part entière dont la durée est supérieure à six mois.

Il existe plusieurs types de douleurs chroniques : les douleurs nociceptives, les douleurs neuropathiques, les douleurs psychogènes et les douleurs idiopathiques.

Tout d'abord, il existe les douleurs classiques dites nociceptives ; elles sont d'origine mécanique ou inflammatoire. Il s'agit par exemple de l'arthrose. Dans ce type de pathologie, il y a une activation des voies de la douleur à partir des récepteurs périphériques ou des terminaisons libres par une lésion tissulaire (stimulation nociceptive mécanique, thermique, chimique, maladie inflammatoire ou infectieuse...) engendrant une libération de substances algogènes. Dans ce cas, le système nerveux n'est pas atteint. Ces douleurs répondent en général facilement aux traitements antalgiques conventionnels et s'atténuent par la suite, du fait de la guérison des dégâts tissulaires et de la mise en jeu de mécanismes anti-hyperalgésiants.

Ensuite, il y a les douleurs neuropathiques que nous allons étudier. Celles-ci ne sont pas liées à des stimuli et s'opposent en cela aux douleurs par excès de nociception. Ce sont celles-là mêmes qui sont présentes dans le diabète, le zona, les AVC...

Puis, dans les douleurs psychogènes, il n'y a pas de lésions anatomiques, elles sont en relation avec une problématique psychologique avérée. C'est un mode de résolution inconscient de certains conflits autour desquels est organisée la vie du patient et de son entourage. Il y a une notion de douleur refuge, il ne s'agit nullement de douleurs imaginaires ou simulées, la personne souffre réellement.

Enfin, la dernière catégorie de douleurs inclut les syndromes douloureux chroniques suivant : la fibromyalgie, le syndrome du colon irritable, l'algodystrophie, les céphalées de tension et les algies orofaciales atypiques. Ces douleurs sont dites idiopathiques ou comme cela a été proposé plus récemment, « dysfonctionnelles ».

Les douleurs peuvent être mixtes lorsque des douleurs neuropathiques coexistent avec des douleurs nociceptives, ce qui rend le diagnostic difficile lorsqu'elles siègent dans la même zone. La lomboradiculalgie est un exemple de douleur mixte.

L'origine neuropathique est facilement identifiée lorsqu'une atteinte neurologique est connue. Par contre, elle l'est moins clairement quand le patient souffre de rhumatismes, d'un cancer ou encore de séquelles post-chirurgicales ou traumatiques. Dans un tableau douloureux complexe, il y a une composante neuropathique dans 70 % des cas. Dans 30 % des cas, c'est une douleur neuropathique pure.

Depuis 1994, les douleurs neuropathiques sont définies comme des douleurs initiées ou causées par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux. Ceci est la définition de l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur. Plus récemment, une autre définition a été proposée : « douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel ».

Il s'agit d'une hyperactivité spontanée des voies de la douleur sans stimulation nociceptive, consécutive à une lésion ou un dysfonctionnement des voies de la sensibilité du système nerveux périphérique ou du système nerveux central.

La lésion nerveuse à l'origine de la douleur peut concerner les nerfs périphériques y compris leurs racines et les ganglions relais, ou bien le système nerveux central c'est-à-dire la moelle épinière et le cerveau. Certaines douleurs neuropathiques périphériques peuvent également être appelées névralgies (névralgie post-zostérienne, cervico-brachiale, du trijumeau...).

1.1. Etiologies des douleurs neuropathiques (2-7)

Les douleurs neuropathiques périphériques et centrales ont des étiologies différentes.

Les premières peuvent avoir une des étiologies suivantes :

- Mononeuropathies :
 - Syndrome canalaire
 - Traumatisme tronculaire (accidentel ou post-chirurgical)
 - Diabète
 - Hypothyroïdie
 - Maladie de système (périartérite noueuse, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde)
 - Zona
 - Compression tumorale
- Polyneuropathies :
 - Diabète
 - Ethylisme
 - VIH
 - Iatrogène (antiviral, vincristine, cisplatine, taxotère, isoniazide, nitrofurantoïne, amiodarone...)
 - Nutritionnelle (béribéri, pellagre, anémie de Biermer...)
 - Hériditaire (amylose familiale, porphyrie, maladie de Fabry...)
 - Dysimmunitaire (gammopathie monoclonale...)
 - Tumorale (hémopathie, syndrome paranéoplasique...)
 - Idiopathique (polyneuropathie sensitive distale à petites fibres...)
- Radiculopathies :
 - Plexopathie (traumatique, tumorale, post-radique...)
 - Polyradiculopathie (syndrome de Guillain-Barré, syndrome de la queue de cheval, canal lombaire étroit...)
 - Radiculopathie (VIH, diabète, compression...)
 - Idiopathique (polyneuropathie sensitive distale à petites fibres...)
- Séquelles chirurgicales : à la suite d'une thoracotomie, d'une hernie inguinale, d'une césarienne...

Les douleurs neuropathiques centrales peuvent avoir une cause :

- médullaire : myélopathie cervicarthrosique, tabès, syringomyélie...
- cérébrale : tumeur, AVC, sclérose en plaque, membre fantôme...
- ischémique : accident ischémique affectant les voies de passage des relais nociceptifs.

Selon la cause, le type et le degré de lésion nerveuse varient. Il n'y a pas de corrélation nette entre le type de fibres nerveuses touchées et l'importance de la douleur ressentie, sauf dans le cas particulier de la douleur post-zostérienne.

D'une façon générale, plus l'atteinte est centrale, plus la topographie douloureuse est étendue et plus le traitement est aléatoire, du fait de l'atteinte fréquente des systèmes endogènes de contrôle de la transmission nociceptive.

1.1.1. Signes cliniques (2,4,5,8)

Les douleurs neuropathiques sont caractérisées par un long délai d'apparition après la blessure nerveuse. Ainsi, des AVC peuvent être à l'origine de douleurs neuropathiques apparaissant des mois voire des années plus tard. Cependant, dans la plupart des cas, la douleur est relativement précoce et apparaît dans le mois suivant la lésion. La topographie douloureuse est systématisée, les douleurs apparaissant dans le territoire sensitif innervé par la structure nerveuse lésée. La topographie du syndrome douloureux et le territoire du syndrome déficitaire seraient d'avantage superposables dans les origines centrales ; le syndrome douloureux déborderait souvent dans les causes périphériques.

Nous allons maintenant décrire la sémiologie des douleurs neuropathiques, les différents signes cliniques étant synthétisés dans le schéma page suivante.

Dans les douleurs neuropathiques, des symptômes positifs sont présents : douleurs spontanées, douleurs provoquées ou paresthésies.

Les douleurs spontanées continues sont soit superficielles et décrites comme des sensations de brûlure ou de froid douloureux, soit profondes avec une impression de compression, d'étau. L'activité spontanée des fibres C est responsable des douleurs de type brûlure et de la sensibilisation des neurones spinaux. L'activité spontanée des fibres A δ explique les élancements et les décharges et celle des fibres A β aboutit aux paresthésies et dysesthésies.

En plus des douleurs continues spontanées, des douleurs paroxystiques sont présentes et sont ressenties comme des décharges électriques ou des coups de couteau.

Parallèlement aux douleurs spontanées, il y a les douleurs provoquées : l'allodynie, l'hyperalgésie, l'hyperpathie et l'hyperesthésie. Elles sont provoquées par des stimuli mécaniques comme des frottements ou des pressions ou par des stimuli thermiques. On appelle allodynie une réponse douloureuse à une stimulation normalement indolore. Le seuil douloureux est abaissé et un simple effleurement, le port d'un vêtement ou encore un courant d'air peuvent induire une douleur violente. L'hyperalgésie est caractérisée par une réponse anormalement intense à une stimulation douloureuse contrairement à l'allodynie où la stimulation n'est pas douloureuse en temps normal. Une hyperpathie peut aussi être présente. Il s'agit d'une réponse douloureuse extrêmement intense, qualifiée même d'explosive, qui se prolonge après l'arrêt du stimulus, dans un territoire débordant largement la zone stimulée. L'hyperesthésie est une sensibilité exagérée à une stimulation.

Enfin, les symptômes positifs peuvent se traduire par des paresthésies, c'est-à-dire des sensations pénibles variées survenant sans causes apparentes, telles que des fourmillements, des engourdissements, des picotements, et des dysesthésies autrement dit une diminution ou exagération de la sensibilité.

En plus des signes positifs, il y a les signes déficitaires. Ce sont des déficits sensitifs qui ne sont pas à négliger et peuvent parfois aboutir à l'anesthésie totale d'une région. En général, ce déficit reste tout de même limité à la sensibilité thermique (hypoesthésie) et/ou à la sensibilité douloureuse (hypoalgésie). Les vibrations peuvent également ne plus être perçues par le malade.

On peut voir apparaître également des signes vasomoteurs : une hyperhidrose, des anomalies locales de la circulation sanguine avec apparition de marbrures rouge sur la peau, des lésions cyanotiques et une augmentation de la température cutanée. Ce sont des signes du dysfonctionnement du système nerveux autonome. Des signes moteurs comme une anomalie du réflexe ostéotendineux ainsi que des troubles trophiques peuvent également être présents. On entend par troubles trophiques des anomalies de la croissance des phanères, notamment après une lésion traumatique des nerfs périphériques sympathiques (sciatique, cubital, trijumeau).

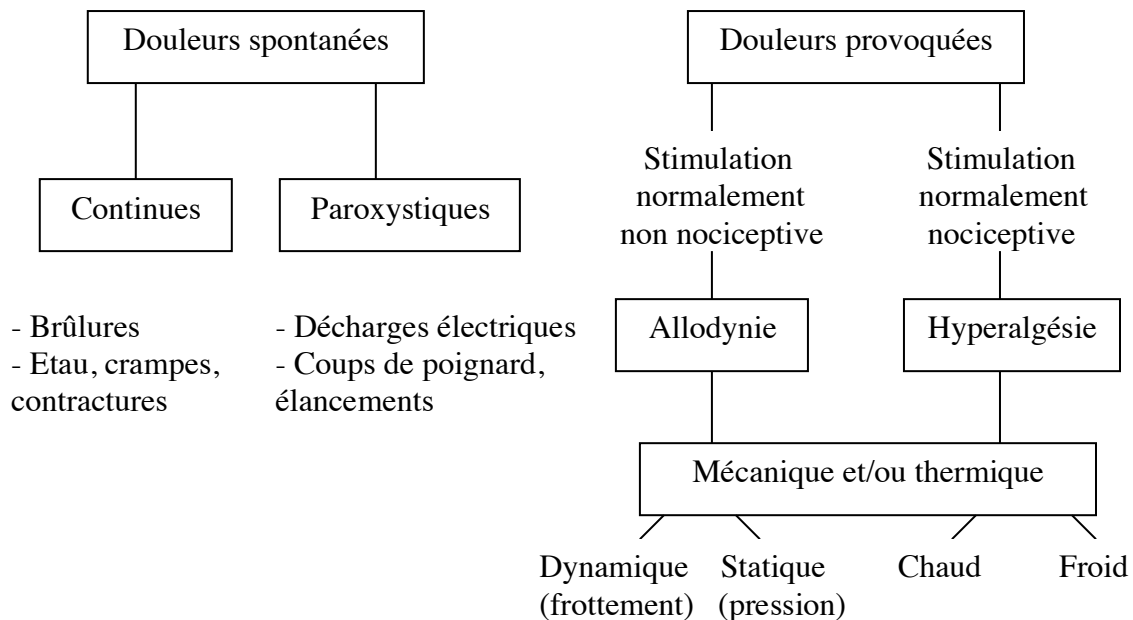


Figure 1 : schéma des différents symptômes présents dans les douleurs neuropathiques (5)

1.2. Principaux modèles de douleurs neuropathiques

1.2.1. Polyneuropathie diabétique (8-10)

Environ 20% des patients diabétiques de type 2 et 5% des patients diabétiques de type 1 souffrent de neuropathie douloureuse. Une étude réalisée en Belgique sur plus de 1100 patients diabétiques suivis dans 40 centres spécialisés, a montré que 43% des patients présentent une polyneuropathie sensitive, avec une nette prépondérance chez les diabétiques de type 2 (51%) par rapport aux diabétiques de type 1 (25,6%). Environ un tiers de ces patients souffre de douleurs neuropathiques des membres inférieurs, soit une prévalence globale de neuropathie diabétique douloureuse de 14%, plus élevée dans le type 2 (18%) que dans le type 1 (6%). Une autre étude a montré une diminution significative de la qualité de vie chez les patients diabétiques atteints de neuropathie douloureuse, en comparaison avec des patients sans neuropathie diabétique douloureuse et avec des personnes non diabétiques : dans cinq des six domaines explorés (énergie, sommeil, douleur, mobilité physique, réactions émotionnelles), le score est supérieur, donc en faveur d'une moins bonne qualité de vie, en cas de neuropathie diabétique douloureuse. Seul le score portant sur les relations sociales est identique dans les trois groupes.

La polyneuropathie diabétique est une polyneuropathie sensitive, distale et symétrique où les grosses et surtout les petites fibres nerveuses sont atteintes. Ces petites fibres sont les plus nombreuses et ce sont celles qui sont le plus précocement atteintes. Les sensibilités vibratoire, proprioceptive et tactile sont altérées.

Les patients atteints de cette pathologie se plaignent de douleurs survenant plutôt au repos, intensifiées la nuit et parfois soulagées par la marche pieds nus. La douleur peut être continue ou paroxystique, survenir de façon spontanée ou être déclenchée par diverses stimulations. Le patient peut souffrir de paresthésies, de brûlures, d'allodynie, de picotements et de crampes.

Les études qui ont recherché les facteurs de risques sont parfois contradictoires. L'âge et la durée d'évolution ont été identifiés dans la plupart des études. Dans une étude, la neuropathie diabétique douloureuse est significativement associée à l'hypertension artérielle. Le rôle de l'hyperglycémie est clairement établi dans la survenue et l'aggravation de la polyneuropathie périphérique mais il n'est pas clair pour ce qui est de sa composante douloureuse. Il est évident que la probabilité de développement de complications microvasculaires est liée au

niveau de dysrégulation de la glycémie sur une longue période. Les hyperglycémies induisent une augmentation de la production de radicaux libres d'oxygène dans les mitochondries, ce qui mène à l'activation de quatre voies connues : les voies des polyols, de l'hexosamine, de la protéine kinase C et des produits de glycation avancée. Cela conduit à des dégradations des cellules endothéliales et neuronales. Un autre facteur aggravant est l'éthylisme chronique. L'évolution peut se faire vers un mal perforant plantaire ou une ostéoarthropathie nerveuse.

Il existe une stratégie thérapeutique préventive qui consiste à normaliser la glycémie, surveiller l'état trophique des pieds, avoir une bonne hygiène et se munir de semelles orthopédiques. Cette prévention est vraiment essentielle chez tous les diabétiques.

1.2.2. Douleurs post-zostériennes (8)

Dans cette pathologie, il y a un contexte de primo-infection au VZV (Varicelle-Zona Virus). Après l'infection, ce virus reste à l'état latent dans les ganglions rachidiens sensitifs et peut être réactivé, il se multiplie alors et chemine le long du neurone sensitif jusqu'à la peau. Cela induit des lésions vésiculeuses et des lésions de la gaine de myéline d'où les douleurs neuropathiques.

Cliniquement, les douleurs sont localisées au niveau intercostal, les douleurs prodromales précèdent de cinq jours l'éruption accompagnée d'une douleur aiguë nociceptive. A la suite de cette période, les douleurs peuvent devenir chroniques et être associées à une allodynie dans 90 % des cas, attestant de leur caractère neuropathique. En général, la durée de cette maladie varie de six mois à un an. La prévalence est diminuée par la prise d'un traitement antiviral. Les facteurs de risques sont l'âge supérieur à 50 ans, la sévérité du zona et l'intensité de la douleur prodromale et de la douleur aiguë. Le patient peut garder des séquelles cutanées.

1.2.3. Douleurs d'amputation

1.2.3.1. Douleurs de moignon (8)

Il s'agit d'une douleur neuropathique due à la présence d'un névrome ou d'une tumeur bénigne qui est le résultat de la cicatrisation des fibres nerveuse qui ont été sectionnées.

1.2.3.2. Douleurs de membre fantôme (8,11)

Ces douleurs ont une origine centrale et sont mis en jeu des mécanismes de douleur mémoire et de réorganisation du schéma corporel. Des facteurs variés interviennent dans la pathogénèse des douleurs du membre fantôme. Il a été montré de façon évidente lors d'études sur l'animal et sur l'homme que des changements complexes se produisent et déclenchent des douleurs neuropathiques. Ces changements sont une hyperexcitabilité et une sensibilisation des récepteurs NMDA, une neuroplasticité, incluant une altération de la neurosignature, et une réorganisation de la représentation somatosensorielle.

La douleur est présente dans tout ou une partie du membre fantôme et évolue vers un raccourcissement. La sensation fantôme est une impression qui consiste à ressentir un membre malgré sa désaffectation. Les sensations ressenties peuvent être diverses : sentiment normal d'un membre sain, picotements ou fourmillements, légers courants électriques, chatouillements.

La douleur fantôme se définit comme une sensation douloureuse perçue dans un membre privé de système sensoriel. Dans ce cas, les diverses manifestations observées peuvent ressembler à de vives brûlures, de fortes crampes, un fort courant électrique, des coups de couteau et un écrasement.

Les sensations fantômes surviennent chez 95 à 100% des amputés. Quant aux douleurs fantômes, on les constate chez environ 70% des amputés pendant les premières semaines suivant leur opération. Mais ces douleurs peuvent apparaître des mois ou même des années après l'amputation. En définitive, l'apparition, l'intensité, la durée et la fréquence des douleurs fantômes varient beaucoup d'une personne à l'autre.

Bien que cela ne soit pas prouvé, le niveau de douleur avant l'amputation et l'anxiété jouent probablement un rôle significatif dans la quantité et la qualité des signaux sensoriels au moment de la lésion nerveuse.

2. Physiopathologie

2.1. Le système nerveux (12)

- Généralités

Le système nerveux central est composé de l'encéphale, c'est-à-dire du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet qui se situent dans la boîte crânienne, ainsi que de la moelle épinière qui se trouve dans le canal rachidien. Le rôle du système nerveux central est de recevoir, d'enregistrer et d'interpréter les signaux qui viennent de la périphérie.

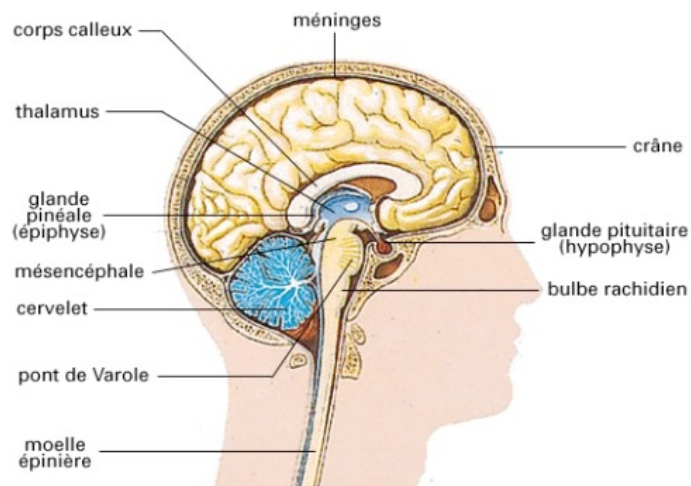


Figure 2 : schéma du système nerveux central (13)

Le système nerveux périphérique est constitué des nerfs crâniens et spinaux, rattachés au système nerveux central. Son rôle est de conduire jusqu'à celui-ci les informations issues des récepteurs périphériques de la sensibilité ou de la douleur et de transmettre les ordres émis par les centres nerveux.

- La moelle épinière

La moelle épinière prolonge le tronc cérébral et le bulbe rachidien jusqu'à la première vertèbre lombaire. Elle a l'aspect d'un cordon arrondi long de 40 à 45 centimètres. A chaque espace intervertébral, sortent les nerfs spinaux constitués d'une racine antérieure motrice et d'une racine postérieure sensitive. De la première vertèbre lombaire jusqu'au sacrum, le canal

Le rachidien est occupé par les racines des nerfs spinaux issus de la moelle lombaire. L'ensemble des racines forme la queue de cheval. La moelle épinière est formée d'un axe de substance grise qui a la forme d'une aile de papillon et qui est entouré de substance blanche. L'axe gris est formé par les corps cellulaires des neurones et la substance blanche est constituée par le passage des grandes voies motrices, sensibles, cérébelleuses et extra-pyramidales.

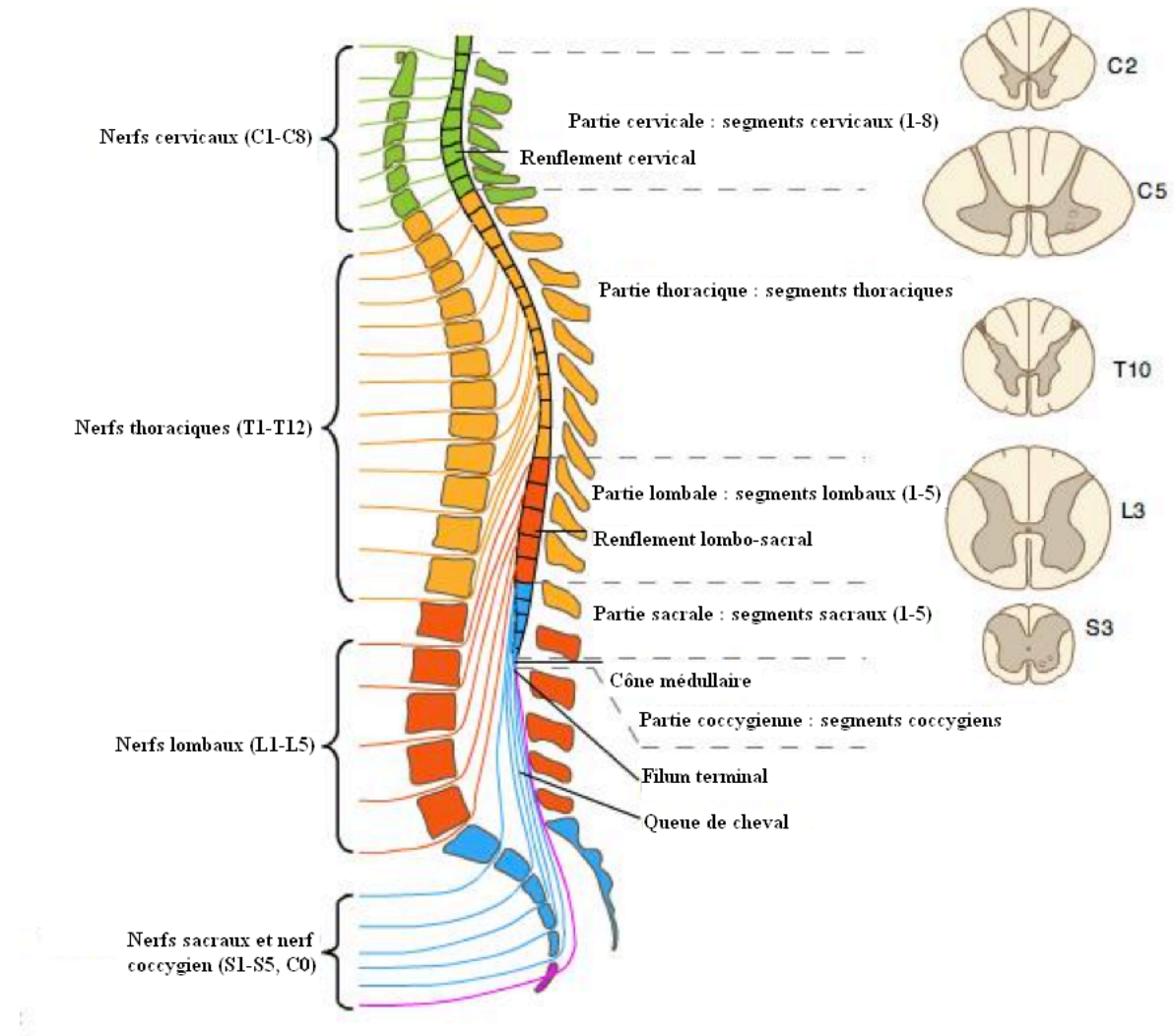


Figure 3 : schéma de la moelle épinière (14)

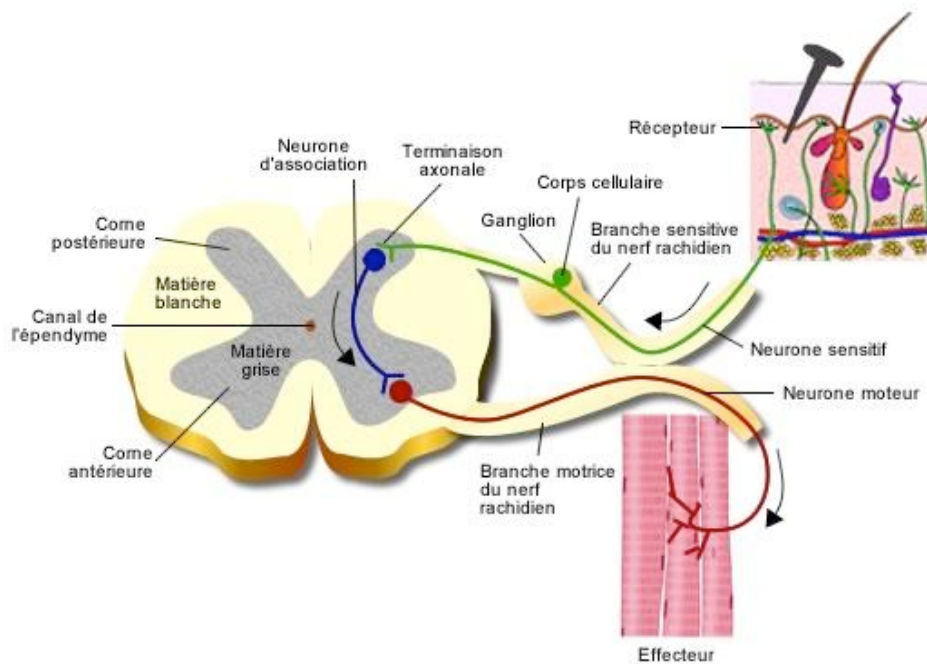


Figure 4 : schéma de l'arc réflexe (15)

Les voies sensibles sont au nombre de deux :

- la première est la voie ascendante directe de la sensibilité proprioceptive profonde (sens des positions, sensibilité vibratoire) et de la sensibilité superficielle tactile épicrotique (sens du toucher) ; elle est située au niveau des cordons postérieurs de la moelle.
- la deuxième est la voie ascendante de la sensibilité douloureuse et thermique, elle traverse le centre de la moelle avant de parcourir les faisceaux ascendants latéraux. Son atteinte se traduit par une diminution ou une disparition de la sensibilité à la piqure, la douleur ou au chaud et au froid du côté opposé de la lésion.

La moelle épinière est également un centre neurovégétatif en contact avec le système nerveux sympathique. Elle est divisée en segments appelés métamères. A chaque métamère correspond un myotome qui est un territoire musculaire et un dermatome qui est un territoire cutané. Mais les territoires se chevauchent et un muscle peut être constitué de plusieurs myotomes.

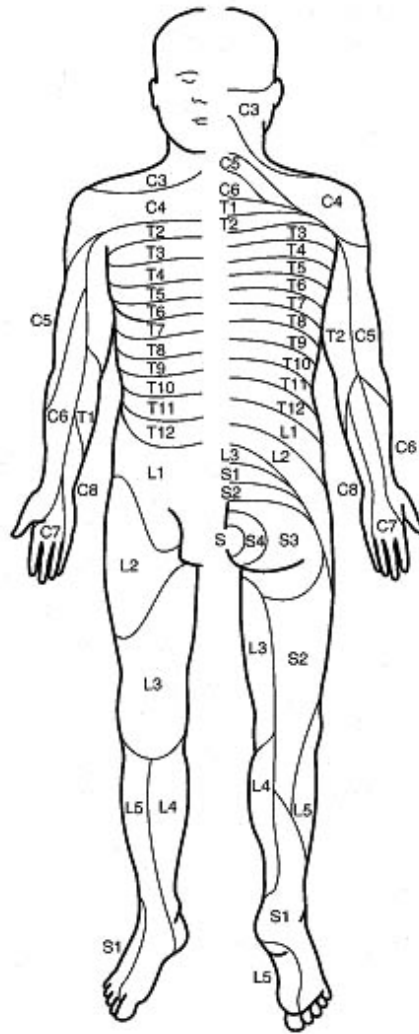


Figure 5 : schéma de la répartition des 30 dermatomes (16)

- Les neurones et les nerfs

Les neurones sont des cellules spécialisées dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations. Ils n'existent pas seuls, mais sont intégrés dans des réseaux multiples. Un neurone est composé d'un corps cellulaire, de dendrites qui sont des prolongements courts, ramifiés et nombreux et d'un axone qui est le prolongement le plus long et qui se termine par des boutons terminaux. La transmission nerveuse se fait par l'intermédiaire de plusieurs neurones qui sont en rapport les uns avec les autres, par leurs dendrites ou par l'articulation d'un axone avec les dendrites d'une ou de plusieurs cellules voisines.

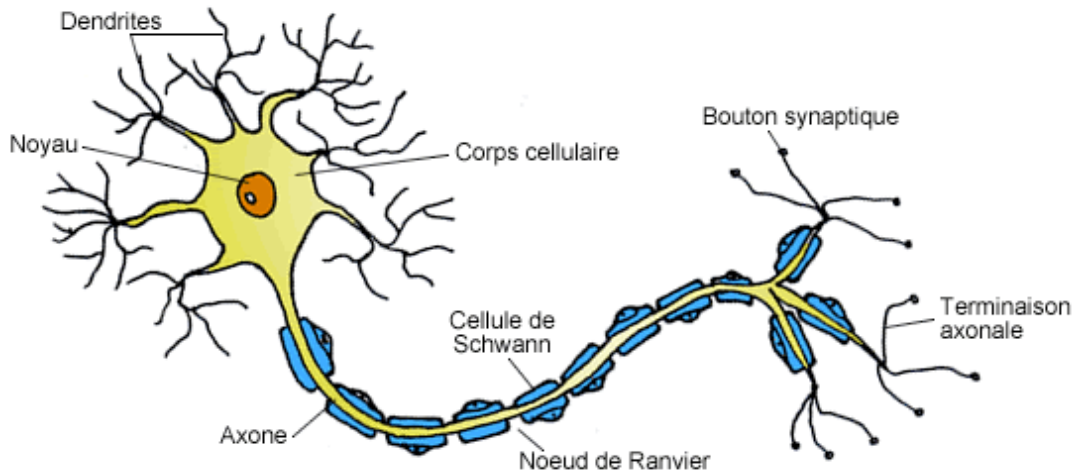


Figure 6 : schéma d'un neurone (15)

La jonction entre les éléments de deux cellules est la synapse, elle assure le transfert des signaux. Il existe des synapses électriques qui sont plutôt rares et permettent la propagation rapide des signaux électriques entre deux cellules. Les synapses chimiques utilisent des messagers chimiques appelés neurotransmetteurs, ils sont stockés dans les vésicules synaptiques pour transmettre l'information. Les synapses peuvent aussi être mixtes. Elles font la jonction entre axones et dendrites, entre axones ou entre dendrites.

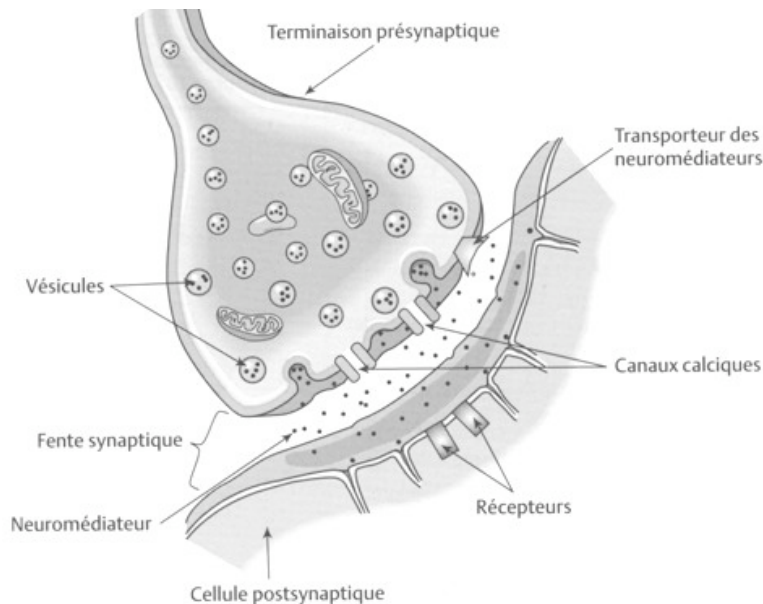


Figure 7 : schéma d'une synapse (17)

Pour permettre la transmission de la douleur vers la moelle épinière, des neurones nociceptifs afférents entrent en jeu. Les nocicepteurs rejoignent les corps cellulaires des ganglions rachidiens, qui eux mènent à la corne dorsale de la moelle épinière. La nociception correspond au système qui permet de transmettre l'information douloureuse, de l'endroit où elle se produit jusqu'au cerveau.

Les cellules gliales forment le tissu de soutien du système nerveux. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins et apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du système nerveux.

Il y a 12 nerfs crâniens qui assurent nos cinq sens, les mimiques du visage, la déglutition et la phonation. Ils sont en majorité mixtes (moteurs et sensitifs) avec une prédominance pour l'une ou l'autre de ces fonctions principales. A part les nerfs olfactifs et optiques, les nerfs crâniens sont des nerfs périphériques émergeant du tronc cérébral.

- Les voies sensorielles

Toutes les modalités sensorielles ont des voies et des centres primaires, c'est-à-dire totalement dédiés à cette fonction et des voies non primaires où converge l'ensemble des modalités. Les neurones de second ordre croisent la ligne médiane et remontent vers le thalamus.

Il faut distinguer la voie lemniscale et la voie extra-lemniscable. La première transmet la sensibilité fine (toucher et vibration) et la sensibilité proprioceptive. Elle comporte des fibres de type I, II et III et monte du côté homolatéral dans le cordon postérieur. La seconde transmet la sensibilité thermique et douloureuse. Elle comporte des fibres de type III et IV et monte du côté controlatéral.

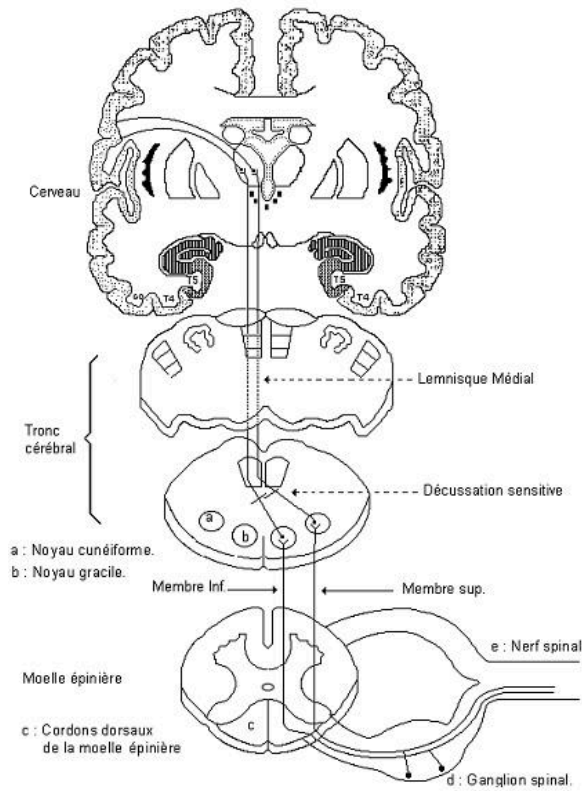


Figure 8 : schéma de la voie lemniscale (18)

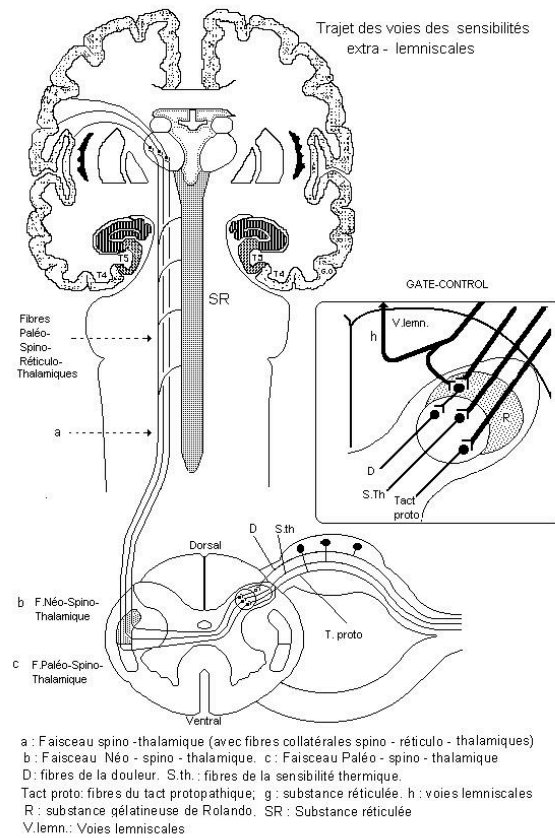


Figure 9 : schéma de la voie extra-lemnisciale (18)

- Les fibres nerveuses

Il existe plusieurs sortes de fibres. Les fibres $A\alpha$ et $A\beta$ sont myélinisées, de gros calibre et permettent une transmission rapide d'un message tactile. Les fibres $A\delta$ sont également myélinisées, mais de fin calibre et transmettent rapidement un message douloureux, en particulier une douleur aiguë localisée légère immédiate comme une piqûre. Enfin, il y a les fibres C qui ne sont pas myélinisées d'où une transmission lente de l'information. Elles ont un gros calibre et interviennent dans la douleur diffuse inconfortable telle qu'une brûlure.

Ronald Melzack et Patrick Wall ont émis l'hypothèse de l'existence d'un contrôle segmentaire spinal des influx douloureux par des influx non nociceptifs, il s'agit de la théorie du contrôle de la porte ou « gate control ». L'intégration et la modulation du message douloureux se feraient avant l'arrivée du signal sur la première synapse (neurone de la couche V) : lorsque l'activité des fibres $A\alpha$ et $A\beta$ prédomine, les messages nociceptifs passent mal, mais lorsque les messages nociceptifs c'est-à-dire l'activité des fibres $A\delta$ et C prédominent, la "porte" s'ouvre davantage et il peut se produire une véritable invasion centrale par des messages douloureux. La douleur résulte alors d'un déséquilibre fonctionnel dans la densité relative des messages le long des divers types de fibres.

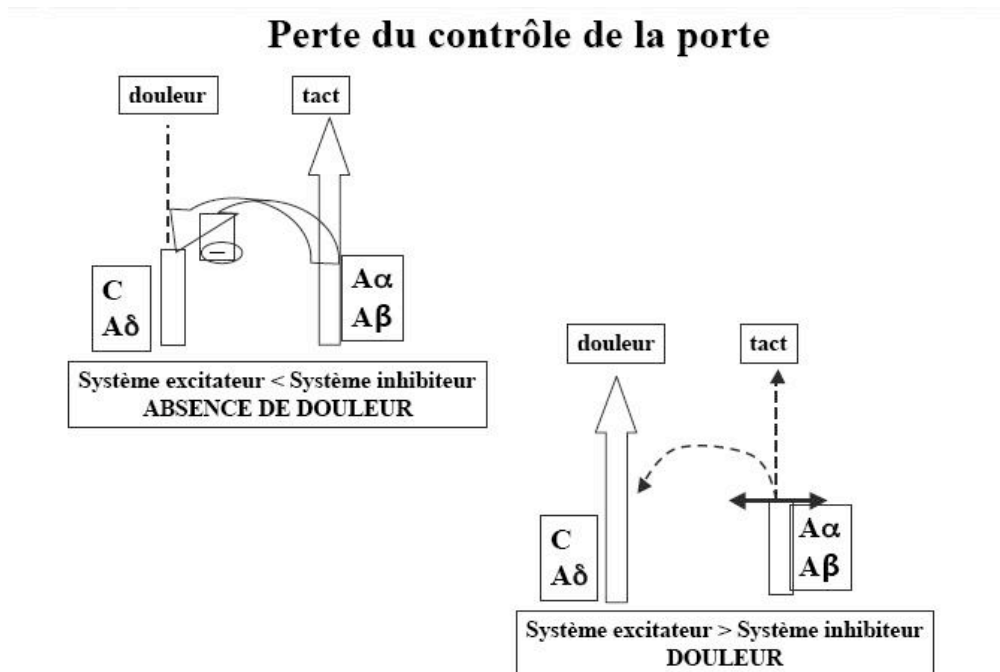


Figure 10 : schéma de la théorie du "gate control" (19)

- Les neurotransmetteurs

Il existe des contrôles inhibiteurs descendants qui jouent un rôle important. Deux types de transmetteurs sont concernés : les monoamines (sérotonine et noradrénaline) et les opioïdes.

Au niveau du noyau raphé, on trouve des neurones sérotoninergiques et au niveau du locus coeruleus, des neurones noradrénergiques sont présents. La noradrénaline agit via les récepteurs α_2 -adrénergiques activant les canaux potassiques, ces récepteurs se trouvent dans la corne dorsale. La sérotonine effectue une inhibition post-synaptique sur les cellules de la corne dorsale et une activation d'interneurones contenant des enképhalines (opioïdes endogènes) qui, en retour, interviennent pré et post-synaptiquement sur les cellules de la corne dorsale.

La stimulation des noyaux adrénérgiques du tronc cérébral comme le locus coeruleus peut soit faciliter, soit inhiber la transmission nociceptive. La libération spinale de noradrénaline à partir des fibres descendantes inhibe la transmission nociceptive dans la corne dorsale via les récepteurs α_2 . Cependant, les signaux nociceptifs qui survivent à cet écueil sont facilités par la noradrénaline dans le thalamus via des adrénorécepteurs α_1 , grâce à des signaux en provenance du locus coeruleus, augmentant l'éveil phasique et l'attention à la douleur.

2.2. Mécanismes générateurs de douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques ont une origine physiologique complexe, mettant en jeu simultanément plusieurs phénomènes intriqués à l'échelle cellulaire. Ceci explique la variété des symptômes cliniques observés.

Dans les neuropathies centrales, l'atteinte des voies de contrôle et les réactions gliales jouent un rôle important. Lors d'une atteinte d'un nerf périphérique, les conséquences neurochimiques délétères observables dans la corne postérieure de la moelle sont plus prononcées lors d'une irritation qu'en cas de section nette. La physiopathologie des lésions nerveuses périphériques est relativement bien connue grâce à l'utilisation des modèles animaux.

Il y a des mécanismes physiopathologiques communs à tous les modèles de douleurs neuropathiques :

- l'apparition de foyers d'électrogénèse anormale spontanée et provoquée au site de lésion et sur les structures de projection
- l'hypersensibilité à de nombreuses stimulations
- les perturbations biochimiques affectant le taux de certains neurotransmetteurs et la densité de leurs récepteurs.

2.2.1. Mécanismes physiopathologiques communs à toutes les douleurs neuropathiques périphériques (20)

Quelle que soit la cause, seuls 10 % des lésions donnent lieu à des douleurs et aucun facteur prédictif n'entre en jeu. Un même mécanisme peut aboutir à différents symptômes et un même symptôme peut relever de plusieurs mécanismes différents. Plusieurs processus, souvent variables avec l'évolution, peuvent être mis en cause chez un même patient. De ce fait, il n'y a pas de traitement standard et efficace de façon certaine pour un patient et chaque fois que cela est possible, la prévention reste la meilleure solution.

Les douleurs neuropathiques résultent des conséquences de la section ou de l'irritation d'un nerf et de l'éventuelle réactivation de la mémoire somato-sensorielle de douleurs nociceptives préalables. En effet, si une stimulation nociceptive a une intensité ou durée importante, elle conduit à des phénomènes de sensibilisation du système nerveux et à l'inscription de traces mnésiques susceptibles d'être ultérieurement réactivées.

Après une lésion ou une irritation, il y a des perturbations morphologiques qui se traduisent par une rétractation axonale, une lésion de la myéline et une perte de neurones. Ceci altère le transport axonal d'où un changement phénotypique de certaines fibres. L'environnement ionique et l'expression génomique qui dépendent d'une activité normale sont également altérés par les modifications morphologiques.

Ces perturbations sont aussi d'ordre fonctionnel puisqu'il y a une réorganisation somatotopique spinale et supraspinale et d'ordre neurochimique à cause de la variation des taux de différents neurotransmetteurs et de la densité de leurs récepteurs. Enfin, des modifications surviennent aussi au niveau électrophysiologique : activité anormale des fibres lésées, des fibres contiguës et altération des systèmes de contrôle.

2.2.2. Mécanismes périphériques et spinaux

2.2.2.1. Dans les douleurs spontanées (20,21)

- L'inflammation

A la périphérie, après un événement qui cause une atteinte nerveuse directe, une réponse inflammatoire locale prononcée apparaît. Autour du site de la lésion, les neurones primaires afférents nociceptifs, les tissus endommagés, l'infiltration de cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages et autres cellules immunocompétentes), la vascularisation et les terminaisons sympathiques sont à l'origine de la production d'une « soupe » inflammatoire.

Cette « soupe » contient :

- de l'histamine
- de la bradykinine
- de la sérotonine
- de l'adénosine triphosphate (stimulation des purino-récepteurs ionotropiques P2X)
- des produits issus du métabolisme de l'acide arachidonique, principale source de prostaglandines dans les tissus inflammatoires, par les voies des cyclo-oxygénases (PGE2) et des lipo-oxygénases (leucotriène B4)
- des protons
- des facteurs de croissance nerveuse (NGF)
- des cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , facteur inhibiteur de leucémie)

Il a été mis en évidence que l'oxyde nitrique est un important médiateur de l'hyperalgésie dans le système nerveux central.

- CGRP et substance P

Les neurones nociceptifs en dégénérescence libèrent des CGRP (calcitonin-gene related peptide) et de la substance P. Le CGRP est sécrété conjointement à la substance P, dans la moelle épinière et en périphérie. Ces neuropeptides déclenchent une vasodilatation importante, une extravasation, une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles et régulent la sécrétion de médiateurs inflammatoires par les mastocytes et les leucocytes. A cause de cette inflammation, les nocicepteurs, qui sont plutôt inactifs et ne

répondent pas dans des circonstances normales, peuvent présenter une sensibilité accrue (abaissement du seuil de stimulation et réponse prolongée à la stimulation) avec un développement de décharges spontanées. En effet, on peut observer une genèse d'activités anormales qualifiées d'ectopiques.

- Rôle des canaux sodiques

Les décharges sont soit spontanées, soit provoquées par des stimulations mécaniques, thermiques, chimiques (noradrénaline). Elles sont liées à une dysrégulation de la synthèse et de l'accumulation de canaux sodiques au niveau de la lésion.

Deux variétés de canaux sodiques existent sur les afférences primaires : ceux qui sont sensibles à la tétrodotoxine (TTX) et ceux qui y sont insensibles. Les premiers ont un rôle dans la genèse du potentiel d'action et se trouvent sur tous les types de fibres. Les seconds, à cinétique plus lente, ne sont présents que sur les fibres nociceptives. Après une atteinte nerveuse, ces deux types de canaux sodium s'accumulent dans le névrome et sont à l'origine d'une activité électrique anormale à cause de court-circuits entre fibres. Cette activité électrique est rythmique pour les fibres A et désynchronisée pour les fibres C. Les canaux insensibles à la TTX, sont en surnombre et considérés comme les principaux responsables des douleurs de type brûlure. Les anesthésiques locaux, les anti-arythmiques, les antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques agissent sur ces récepteurs.

Après des blessures des neurones primaires afférents, le changement de densité et de fonction des canaux ioniques est responsable du profil anormal des pulsions électriques et des messages afférents de la moelle épinière.

La famille des canaux sodium dépendants du potentiel comprend neuf isoformes : de Nav 1.1 à Nav 1.9, et certains isoformes (Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8, Nav 1.9), dont on connaît encore mal les fonctions physiologiques, sont très fortement impliqués dans les douleurs neuropathiques périphériques. Ces isoformes présentent la particularité d'être exprimés dans les neurones somatosensoriels mais pas dans les neurones centraux et les cellules musculaires squelettiques et cardiaques. Cette distribution tissulaire permet d'envisager le développement de drogues spécifiques de ces isoformes qui pourraient être utilisées comme analgésiques en limitant les effets indésirables neurotoxiques et cardiovasculaires.

L'instabilité électrique observée est renforcée par une signalisation accrue par les canaux sodiques sensibles à la TTX avec une responsabilité du Nav 1.3. qui est dérégulé rapidement dans les ganglions de la racine dorsale et ensuite dans les neurones nociceptifs après une lésion nerveuse. Il y a en même temps une expression accrue des Nav 1.8., un canal résistant à la TTX au site de la lésion, avec une altération du seuil et de la cinétique, permettant à des cellules de ganglion de racine dorsale d'être en inflammation répétitivement suite à une stimulation douce. Il y a aussi un rôle des canaux Nav 1.9. insensibles à la TTX dans une possible contribution dans le contrôle de l'excitabilité des neurones dans les douleurs neuropathiques, un activateur pourrait alléger la douleur.

- Rôle des canaux calciques

De type N voltage dépendant, les canaux Ca^{2+} qui jouent un rôle important dans la neurotransmission deviennent hyperactifs et les terminaisons des neurones sensoriels contrôlent la libération de neurotransmetteurs. Ceci induit une inflammation anormale des terminaisons nerveuses spontanément ou en réponse à une stimulation et une hyperexcitabilité nerveuse.

- Les éphapses

Des interactions non synaptiques entre les neurones, modifiant l'activité des neurones adjacents, surviennent dans les ganglions de la racine dorsale et augmentent l'hyperexcitabilité neuronale préexistante. Ce couplage électronique éphaptique et l'activation sont ainsi possibles entre des neurones de différentes classes, c'est-à-dire entre des fibres A δ , C et A β .

Les éphapses sont des interactions pathologiques entre les fibres, c'est-à-dire une zone de contact anormal entre deux axones car se faisant latéralement. Ce terme ne doit pas être confondu avec celui de synapse, jonction normale entre deux neurones ou un neurone et une plaque motrice permettant le passage de l'influx nerveux, se traduisant par un message.

- L'allodynie

L'allodynie mécanique peut résulter de l'interaction des fibres C et A β . Après une lésion nerveuse, environ 15 % des fibres nerveuses meurent, laissant des synapses vacantes dans la moelle. Ces synapses sont, surtout s'il y a une lésion des fibres C, investies par des fibres A β dont l'activation est alors perçue comme douloureuse. Ces fibres A β expriment alors la substance P et le CGRP, normalement exprimés par les fibres C et A δ . Un changement phénotypique peut contribuer à une action anormale et pronociceptive après une stimulation inoffensive. Ainsi, au niveau des fibres A β , dont le seuil d'activation est bas, un stimuli mécanique peut provoquer la libération de substance P, de CGRP et de facteurs neurotrophiques dans la corne dorsale générant un état d'hyperexcitabilité centrale.

Après une lésion nerveuse périphérique, une germination des fibres collatérales des axones sensoriels adjacents intacts dans la peau, dans des secteurs dénervés, peut se produire. Aussi, les terminaisons nerveuses des neurones primaires afférents endommagés peuvent germer avec une formation de neuromes qui sont des modèles aberrants de fibres nerveuses périphériques avec des propriétés fonctionnelles changées, qui peuvent se manifester par une inflammation anormale survenant spontanément ou en réponse à une stimulation.

- Rôle du système nerveux sympathique

Dans les douleurs neuropathiques, il peut également y avoir une participation du système nerveux sympathique. Suivant les dommages des neurones primaires afférents myélinisés, une germination des axones sympathiques peut apparaître dans ces neurones et les ganglions de la corne dorsale. Ces nouvelles connexions augmentent l'activité anormale des cellules ganglionnaires de la corne dorsale.

En effet, chez certains malades, l'activité spontanée anormale des afférences est entretenue par le système nerveux sympathique efférent. Lors d'une lésion nerveuse incomplète, des récepteurs α -adrénergiques apparaissent sur les fibres lésées et leurs corps cellulaires, mais aussi sur les fibres voisines intactes. L'activation des récepteurs α_1 génère une électrogenèse anormale, alors que celle des récepteurs α_2 hyperpolarise ces fibres. Au contraire, après une lésion nerveuse complète, on remarque une chute de la densité des récepteurs α -adrénergiques. La composante « douleur sympathico-dépendante » n'est donc présente que

dans les lésions nerveuses partielles, et sa contribution aux douleurs du patient est attestée par l'efficacité des blocs sympathiques ganglionnaires ou périphériques intraveineux.

- Balance excitation/inhibition

L'activité électrique spontanée peut également prendre naissance sur les neurones nociceptifs spinaux. L'activité de ces neurones résulte d'une balance entre les influences excitatrices et inhibitrices, d'une élévation du taux d'anti-opioides et parfois du décès d'interneurones par un mécanisme d'excitotoxicité. Ces influences excitatrices et inhibitrices sont la diminution du taux de GABA, du taux d'opioïdes, et des modifications complexes, suivant le type de lésion, du taux de récepteurs aux opioïdes, aux catécholamines et aux acides aminés excitateurs. De plus, les neurones spinaux sont souvent le siège d'une sensibilisation préalable, soit à cause de douleurs nociceptives préexistantes, soit à cause de l'activité électrique anormale générée au site de lésion nerveuse. Ces neurones vont donc à la fois avoir une activité spontanée et réagir exagérément à toute stimulation périphérique. On saisit ici le potentiel antalgique des substances qui augmentent l'inhibition, comme la clonidine, les inhibiteurs de la recapture des amines biogènes ou les produits GABA-like.

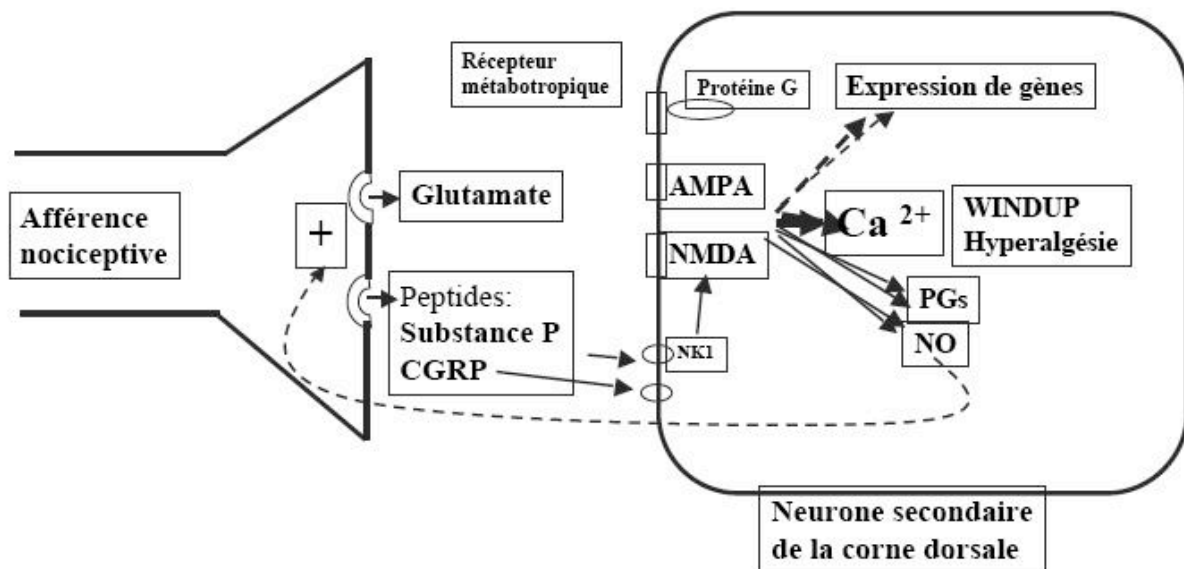


Figure 11 : schéma d'une synapse entre afférence nociceptive et neurone secondaire (19)

2.2.2.2. Dans les douleurs provoquées (20,22)

L'hyperalgésie mécanique est due à une réponse exagérée à un influx véhiculé par les fibres A β . Cette réponse démesurée peut résulter d'une sensibilisation de neurones spinaux, d'un phénomène de désinhibition, d'une réorganisation du site de projection des fibres A β et d'un changement phénotypique de ces fibres qui acquièrent alors des propriétés de nocicepteurs. L'hyperalgésie mécanique accompagne souvent les douleurs spontanées mais l'allodynie peut survenir seule.

La sensibilisation des neurones spinaux est due à l'activation des afférences et à l'effet du glutamate libéré sur les récepteurs NMDA et sur les récepteurs métabotropiques mGlu₁, mGlu₂... qui seraient responsables d'influx nociceptifs au niveau thalamique. Cette sensibilisation se manifeste par un accroissement du champ récepteur périphérique, un abaissement du seuil d'activation, une réponse accrue à tout influx exciteur, et une moindre réactivité aux influx inhibiteurs. L'hyperalgésie mécanique dynamique est atténuée par les antagonistes NMDA.

L'hyperalgésie thermique semble plutôt être le résultat d'une sensibilisation des afférences intactes par les neurotransmetteurs libérés lors de l'activation antidromique des fibres lésées. Une activation antidromique est une activation dans la racine sensitive qui va de la moelle épinière vers la périphérie.

2.2.3. Mécanismes au niveau central (20)

Une lésion nerveuse aboutit à des modifications fonctionnelles et une sensibilisation, d'où une hyperexcitabilité des neurones centraux responsables de douleurs neuropathiques. Des modifications histologiques sont également présentes et conduisent premièrement à une destruction d'interneurones inhibiteurs provoquant aussi une hyperexcitabilité des neurones centraux, et deuxièmement à une réorganisation des terminaisons des afférences primaires dans la corne postérieure de la moelle. Ceci induit une activation des neurones nociceptifs par des stimulations non nociceptives et donc des douleurs neuropathiques.

- Molécules libérées et leurs récepteurs

Dans des circonstances normales, un stimulus douloureux aboutit à la libération d'acides aminés excitateurs comme le glutamate et l'aspartate, de neurotrophines dont le *brain-derived neurotrophic factor* ou BDNF, et de peptides comme la substance P, la neurokinine A et le CGRP. Cette libération se fait à partir des terminaisons de fibres nociceptives A δ et C de la corne dorsale. Le BDNF active les récepteurs B à la tyrosine kinase. La substance P et la neurokinine A interagissent respectivement avec les récepteurs à la neurokinine 1 et 2 et contribuent à l'induction de la sensibilisation de la corne dorsale. Le CGRP, responsable de l'influx calcique via les canaux calciques voltage-dépendants de type L, retarde le métabolisme de la substance P et augmente la libération de celle-ci et d'acides aminés excitateurs. Ainsi, le CGRP renforce le processus de sensibilisation. Les acides aminés excitateurs, surtout le glutamate, interagissent avec les récepteurs ionotropes comme le récepteur AMPA (acide α -amino 3hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique), le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et le récepteur kaïnate aussi bien qu'avec les récepteurs métabotropiques au glutamate agissant via la protéine G pour solubiliser les seconds messagers.

- Glutamate

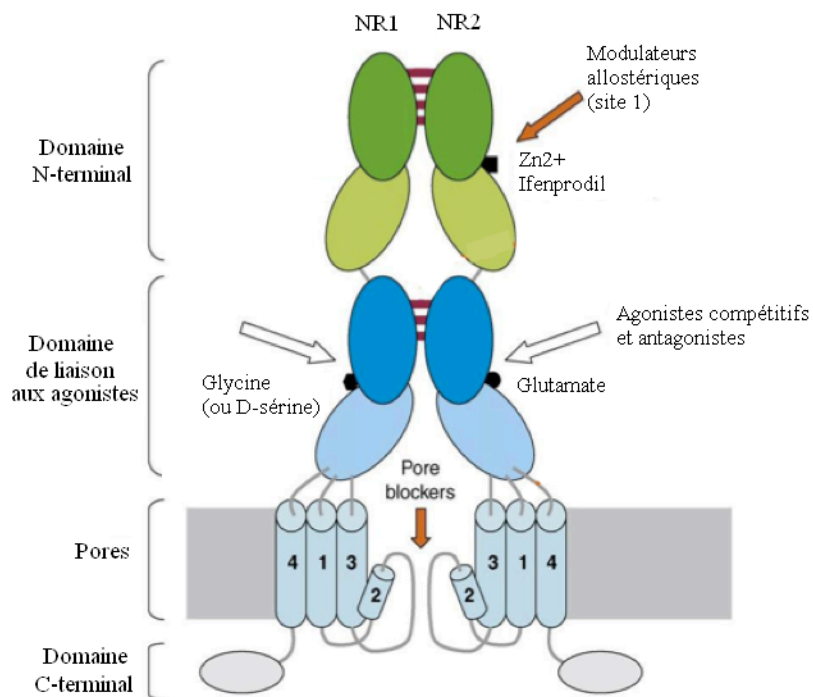


Figure 12 : structure d'un récepteur NMDA (21)

Bien que le glutamate affiche une plus grande affinité pour le récepteur NMDA par rapport au récepteur AMPA, ce canal ionique est, en vertu de son état initial, bloqué par le magnésium et inactif. Les ions Mg^{2+} bloquent le canal à l'état ouvert, empêchant ainsi l'entrée dans la cellule des cations monovalents et des ions Ca^{2+} . Le récepteur NMDA requiert donc au moins deux conditions pour son activation : la présence de deux ligands, le glutamate et la glycine ou la D-sérine d'une part, et une dépolarisation suffisante de la membrane pour lever le blocage dû au magnésium d'autre part.

Après un stimulus nociceptif, la libération de glutamate engage des récepteurs AMPA post-synaptiques avec ouverture de canaux sodiques et calciques responsables d'un influx de sodium et de calcium et aboutit à un potentiel d'excitation post-synaptique rapide et initial durant quelques millisecondes.

Par la suite, les canaux calciques voltage-dépendants sont déclenchés et une dépolarisation se produit. Une stimulation nuisible intense ou persistante par le glutamate crée une dépolarisation cumulative qui conduit à un déplacement de l'ion Mg^{2+} depuis le récepteur NMDA et une augmentation du temps durant lequel le récepteur NMDA couplé au canal ionique reste ouvert.

A ce moment, le glutamate exerce un double effet d'excitation en se liant aux récepteurs AMPA et NMDA. L'activation des récepteurs NMDA couplés aux canaux ioniques aboutit à la dépolarisation cellulaire et induit un influx calcique. L'augmentation du niveau de calcium intracellulaire, due à une activation des canaux calciques voltage-dépendants, active différentes protéines kinases dont la protéine kinase C, conduisant à la phosphorylation des récepteurs NMDA et à la diminution du blocage par le magnésium. Ces altérations peuvent augmenter le signal de transduction responsable d'une plus grande force synaptique. En fait, l'activation des récepteurs NMDA présynaptiques des terminaisons centrales des neurones primaires afférents induit une libération de substance P et les acides aminés excitateurs améliorent l'excitabilité de ces neurones de second ordre dans la corne dorsale. Les récepteurs métabotropiques au glutamate sont ainsi impliqués et responsables d'une libération de calcium plus importante. La stimulation de récepteurs NMDA, clé de l'augmentation de l'excitation sur une longue durée des neurones de la corne dorsale, produit une sensibilisation centrale.

- Influx nerveux

Les influx nociceptifs sous le seuil peuvent activer des neurones post-synaptiques de second ordre.

La sensibilisation centrale se manifeste comme :

- une hyperalgésie qui est une réponse exagérée ou amplifiée à un stimuli nociceptif
- une hyperalgésie secondaire qui est une propagation de sensibilité douloureuse au delà du site de lésion
- une réduction du seuil de perception de la douleur.

En outre, l'influx des fibres C initie une augmentation progressive de l'excitabilité pendant le trajet du stimulus avec un flot de décharges de potentiel d'action. Une fois ce phénomène de flot initié, le blocus de l'influx de nociception périphérique peut ne pas arrêter complètement l'inflammation des neurones de la corne dorsale.

- L'allodynie

En réponse aux lésions nerveuses périphériques, les fibres A β germent dans les couches superficielles de la corne dorsale et créent des contacts inappropriés avec des neurones nociceptifs, avec un échappement des interneurons inhibiteurs et des voies descendantes. Ce recablage peut conduire à percevoir comme douloureuses des stimulations qui normalement ne le sont pas. C'est pourquoi les stimuli mécaniques de faible intensité, comme un faible effleurage de la peau, activant les fibres A β peuvent maintenant causer une hyperexcitabilité neuronale aboutissant à une douleur de type allodynie mécanique.

- L'inflammation

Après une lésion nerveuse de la microglie périphérique, les oligodendrocytes et les astrocytes de la corne dorsale, qui sont des cellules gliales du système nerveux central, sont activés dans les 24 heures suivant la lésion, par TNF- α et IL-6 et libèrent des médiateurs pro-inflammatoires qui modulent le processus de douleur, en affectant soit la libération pré-synaptique de neurotransmetteurs soit l'excitabilité post-synaptique. Ainsi, les neurotrophines, comme le NGF et le BDNF, et le facteur neurotrophique dérivé de la glie sont libérés et amplifient la douleur. Après l'activation de la microglie, un mécanisme d'auto-

multiplication des cytokines à expression renforcée est initié, responsable d'une cascade de réponses inflammatoires dans le système nerveux central.

La glie activée augmente la libération de neurotransmetteurs nociceptifs et l'excitabilité des neurones nociceptifs de second ordre créant une variation des douleurs généralisées dans le système nerveux central. L'observation du rôle possible de ces cellules pourrait mener à de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des douleurs neuropathiques réfractaires.

- Conséquences au niveau des gènes

Si la cadence des stimuli nociceptifs est élevée, des changements se produisent au niveau de la régulation des gènes dans les neurones centraux : induction de nouvelles protéines et effets à plusieurs niveaux de l'expression des protéines existantes incluant la dynorphine et la substance P.

Ce processus potentiellement irréversible de sensibilisation centrale dépendant de la transcription peut induire des changements morphologiques et phénotypiques permanents, responsables de la douleur persistante des patients, et partiellement indépendants des influx nocifs périphériques.

- Rôle inhibiteur du GABA

Le récepteur NMDA est responsable en même temps de l'initiation de l'hyperalgésie et de l'entretien des douleurs neuropathiques. Bien que les excitations aient été longtemps considérées comme la clé des douleurs neuropathiques, la perte du contrôle inhibiteur spinal sur l'influx des neurones primaires afférents dans la corne dorsale amplifie les processus d'hyperexcitabilité neuronale. L'inhibition GABA et/ou des interneurons glycinergiques maintient un état tonique d'inhibition. De plus, ces interneurons activés conduisent à une pulsion inhibitrice quand ils sont stimulés par la venue d'un signal douloureux. GABA, le neurotransmetteur le plus inhibiteur dans les interneurons des couches superficielles de la corne dorsale, cible les récepteurs GABA-A, ligands du fonctionnement du canal chlorure interagissant avec les benzodiazépines, et les récepteurs GABA-B couplés à la protéine G interagissant avec le baclofène qui inhibe la libération de glutamate et de substance P.

Dans les conditions d'inflammation, il existe des preuves d'une augmentation de l'inhibition GABA-ergique dans les fibres C de la corne dorsale.

Dans les états de douleur neuropathique, cependant, la diminution de libération de GABA réduit l'inhibition par le récepteur GABA-A pré-synaptique et post-synaptique, modulant l'excitabilité des neurones de la corne dorsale. De plus, une diminution de la densité des récepteurs GABA est reconnue comme responsable d'une diminution de l'influence fonctionnelle sur les neurones afférents primaires centraux. La libération massive, après une lésion nerveuse, d'acides aminés excitateurs au niveau des récepteurs NMDA sur ces interneurons peut conduire à l'apoptose. Un autre système inhibiteur majeur relatif à la douleur, après le système GABA-ergique, est l'analgésie via les récepteurs opioïdes. Cependant, dans les douleurs neuropathiques, l'activation des récepteurs NMDA augmente l'excitation dans les systèmes de transmission de la douleur. Ainsi, plus d'opioïdes seront requis pour l'analgésie. En dépit de l'inhibition du signal nociceptif après l'administration d'opioïdes, le processus d'excitation neuronal, responsable de l'induction et du maintien des douleurs neuropathiques est toujours présent. De ce point de vue, réduire l'excitation en utilisant les antagonistes de récepteurs NMDA, tout en renforçant les mécanismes inhibiteurs par l'utilisation d'opioïdes, peut contrôler les douleurs neuropathiques.

- La cholécystokinine

Il y a des événements pathologiques qui peuvent conduire à une sensibilité réduite aux opioïdes dans les douleurs neuropathiques. La cholécystokinine, par exemple, interfère avec le taux endogène d'opioïdes dans la moelle épinière normale. Dans les douleurs inflammatoires, la libération de CCK, responsable d'une inhibition tonique du mécanisme inhibiteur des μ -opioïdes, est diminuée et cela aboutit à une analgésie améliorée après une administration d'opioïdes. Cependant, après une lésion nerveuse, l'augmentation de la synthèse et de la libération de CCK dans les interneurons excitateurs de la corne dorsale, peuvent avoir un rôle dans la diminution de l'efficacité des opioïdes dans les douleurs neuropathiques.

- Les voies modulatrices descendantes

Les structures anatomiques, incluant la substance grise périaqueducale, le locus coeruleus, le noyau raphé et quelques noyaux de la formation bulbaire réticulaire, donnent lieu à des voies descendantes modulatrices. Ces voies peuvent diminuer ou augmenter le signal douloureux. Les voies noradrénergique, découlant du locus coeruleus, jouent un rôle antinociceptif en réduisant la libération de substance P grâce à l'activation des α -adrénorécepteurs localisés dans la corne dorsale. Les projections du noyau raphé dans la moelle épinière sont la source majeure de sérotonine, dans celle-ci. Bien que la stimulation du noyau raphé ait montré des propriétés antinociceptives dans les expérimentations comportementales, il y a de plus en plus de preuves attestant que les voies sérotoninergiques descendantes jouent un rôle à la fois dans l'inhibition et le renforcement des processus nociceptifs dans la corne dorsale. La transmission d'un signal douloureux de la périphérie vers la corne dorsale et les centres supraspinaux constitue une cascade complexe d'évènements. Bien que la transition de douleur aiguë à douleur chronique implique probablement l'activation du récepteur NMDA, des changements phénotypiques, une réorganisation structurale de la corne dorsale et la perte de circuits d'inhibition semblent induire la forme la plus sévère de douleurs neuropathiques. L'identification des mécanismes moléculaires du signal nociceptif dans les neurones primaires afférents, les neurones de second ordre de la corne dorsale et au delà vont fournir une approche rationnelle des traitements des douleurs neuropathiques et une sélection de nouvelles cibles pour les nouvelles drogues analgésiques.

3. Prise en charge des douleurs neuropathiques

Le traitement pharmacologique d'une douleur neuropathique, intégrant une analyse approfondie pour adapter la stratégie thérapeutique proposée au patient, repose sur l'association de molécules diverses. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de ces douleurs, le traitement reste difficile car elles ne réagissent pas à l'administration d'antalgiques habituels comme le paracétamol et les AINS. En revanche, les antidépresseurs et les antiépileptiques ont montré leur efficacité lors d'études randomisées, contrôlées versus placebo, conduites notamment chez des patients atteints de névralgie post-zostérienne et de polyneuropathie diabétique. Ces médicaments sont désormais recommandés dans les conférences de consensus.

Toutefois, divers effets indésirables, des interactions médicamenteuses et l'augmentation progressive des doses administrées sur une longue période sont à l'origine d'une mauvaise observance du traitement antalgique, notamment par antidépresseurs tricycliques.

Chez le patient âgé en particulier, les effets indésirables et les affections concomitantes empêchent souvent d'adapter correctement la posologie et de prolonger dans le temps le traitement par voie générale. Ainsi, la tolérance et les propriétés cinétiques constituent les premières exigences d'un traitement médicamenteux chez le patient âgé souffrant de douleurs neuropathiques.

Les thérapies disponibles ayant montré leur efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques incluent les antiépileptiques et les antidépresseurs, mais également les traitements topiques par patch de lidocaïne, les antagonistes des récepteurs NMDA, le baclofène, les anesthésiques locaux, la clonidine...

3.1. Traitements médicamenteux

3.1.1. Les antidépresseurs (19,20)

Ils sont clairement efficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques. Il est bien établi que ces médicaments présentent une activité analgésique propre, qui est indépendante de leur effet sur la dépression. Leur mécanisme d'action principal implique le renforcement des voies inhibitrices descendantes, probablement défaillantes en cas de douleur neuropathique, en augmentant la sortie de noradrénaline et de sérotonine dans la fente synaptique au niveau spinal et supraspinal. Le mode d'action primaire est une interaction avec les voies qui traversent le cordon spinal, provenant des structures sérotoninergiques et noradrénergiques dans le tronc cérébral et le mésencéphale.

Les études ont montré un rôle critique des canaux sodium voltage dépendants dans plusieurs types de douleurs chroniques parce que ces canaux jouent un rôle fondamental dans l'excitabilité des neurones du système nerveux central et périphérique. Les antidépresseurs qui bloquent les canaux sodium ont montré une efficacité dans la suppression du signal douloureux persistant.

Lors d'une lésion, il y a une augmentation de la libération de neurotransmetteurs et de la fonction des récepteurs post-synaptiques NMDA. Ainsi, des changements dans l'expression des gènes de l'induction de PGE2 contribuent à la sensibilisation centrale et sont responsables d'une douleur soutenue pendant plusieurs jours après la lésion. Les antidépresseurs, en inhibant les récepteurs NMDA et en diminuant la production de PGE2, peuvent avoir des propriétés analgésiques.

La douleur neuropathique périphérique est la douleur pour laquelle la plus grande quantité de preuves de l'efficacité des antidépresseurs existe. L'utilisation d'antidépresseurs dans différents types de douleurs neuropathiques périphériques montre des résultats similaires, sauf dans la douleur induite par le HIV et celle associée à la chimiothérapie, dans les lésions de la moelle épinière et dans les douleurs de membre fantôme, qui ne répondent pas en général à ces molécules. Plusieurs études ont montré que l'effet analgésique est indépendant de l'effet antidépresseur et que ces agents sont efficaces chez les patients avec des douleurs persistantes même en l'absence de dépression. Il a aussi été observé que l'action analgésique est plus forte avec les antidépresseurs qui ont une activité noradrénergique prédominante ou combinée.

3.1.1.1. Les antidépresseurs tricycliques (10,19,20,23-25)

Les antidépresseurs tricycliques incluant l'amitriptyline (Laroxyl®), l'imipramine (Tofranil®) et la clomipramine (Anafranil®) sont souvent utilisés pour soulager les douleurs neuropathiques. Ces trois molécules ont l'AMM dans les douleurs neuropathiques de l'adulte et sont donc recommandées en première intention. L'amitriptyline et l'imipramine ont également l'AMM dans les algies rebelles. La maprotiline (Ludiomil®) est un antidépresseur tricyclique pour lequel il existe une présomption d'efficacité dans les douleurs neuropathiques, cette molécule n'a pas encore l'AMM dans cette indication et n'est donc recommandée qu'en deuxième intention. La doxépine (Quitaxon®) peut également être prescrite dans cette indication, mais hors AMM.

Les preuves rassemblées depuis le début des recherches suggèrent que les antidépresseurs tricycliques sont les meilleurs antidépresseurs pour le traitement des douleurs neuropathiques persistantes. La plupart des essais contrôlés randomisés se sont déroulés chez des patients présentant des douleurs post-zostériennes et des polyneuropathies, surtout des neuropathies diabétiques, dans lesquelles des preuves de niveau 1 existent pour l'amitriptyline. D'après les récentes recommandations, il y a des preuves de niveau 2 pour l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques dans les douleurs neuropathiques centrales. Il a été montré que l'efficacité de l'amitriptyline est supérieure à celle d'un placebo dans les douleurs qui sont apparues suite à une pathologie mais pas dans les douleurs neuropathiques dues à une lésion de la moelle épinière.

Le nombre de patients qui doivent être traités pour réduire l'intensité de la douleur de 50% chez un patient (NNT : number need to treat) varie de 2 à 4 pour les antidépresseurs tricycliques dans les douleurs neuropathiques. La « taille » de l'effet analgésique est la différence entre l'effet analgésique et l'effet placebo divisé par l'écart-type. La taille de l'effet est une mesure de force de relation entre deux variables dans un échantillon. La taille de l'effet est considérée comme petite, moyenne ou grande. De 0,2 à 0,3, l'effet est petit, aux alentours de 0,5, on parle d'effet moyen et au delà de 0,8, l'effet est grand.

Dans la lombalgie, les antidépresseurs tricycliques ont été les antidépresseurs les plus fréquemment testés et, d'après les recommandations de la *American Pain Society* et du *American College of Physicians*, les antidépresseurs tricycliques sont efficaces pour soulager la lombalgie. Leur efficacité est similaire à celles des AINS. Les études avec l'amitriptyline, la nortriptyline et la maprotiline ont montré une taille d'effet comprise entre 0,45 et 0,64. Une méta-analyse a révélé que les antidépresseurs ont un faible effet toutefois statistiquement

significatif dans la réduction des lombalgies comparé à un placebo. Les patients traités avec des antidépresseurs ont montré une amélioration petite mais significative de 0,41 (intervalle de confiance de 95%, 0,22-0,61) dans la différence moyenne de sévérité de la douleur. Dans une revue systématique, il a été rapporté que les antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline (amitriptyline, imipramine, nortriptyline, maprotiline) sont plus efficaces dans la réduction de la douleur que les agents qui n'inhibent pas la recapture de la noradrénaline. Quelques études existent sur les antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la douleur due à une maladie inflammatoire rhumatismale mais elles ont une qualité de méthodologie médiocre.

Dans une étude impliquant 1001 personnes âgées, atteintes de dépression et d'arthrite, l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques a abouti à un score d'intensité de douleur moyen significativement plus bas (5,62 versus 6,15), par rapport au groupe de patients contrôles. Globalement, une amélioration de la santé et de la qualité de vie ont été observés. Dans un essai contrôlé versus placebo, la dothiépine a montré une efficacité dans le soulagement de la douleur et du handicap ainsi qu'une réduction de la durée de rigidité matinale chez les patients ambulatoires ayant une polyarthrite rhumatoïde. Les résultats de cette étude ont suggéré que les antidépresseurs tricycliques ont un faible effet analgésique chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde, avec ou sans symptômes dépressifs. Dans la spondylarthrite ankylosante, l'amitriptyline peut être utile dans la réduction de quelques symptômes dont la douleur, la fatigue et les désordres du sommeil, mais cela n'a pas été confirmé avec d'autres antidépresseurs tricycliques.

Le mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques consiste une interaction avec l'adénosine et les récepteurs NMDA et en un blocage de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine avec un blocage des canaux ioniques membranaires des neurones, ce qui réduit l'influx neuronal de calcium et sodium. Ils ont également un effet anticholinergique et α -adrénergolytique à fortes doses.

Avant de commencer un traitement par antidépresseur tricyclique, un ECG ainsi qu'une mesure de pression artérielle doivent être pratiqués. Les antidépresseurs tricycliques doivent être initiés à faible dose – 10 à 25 mg en une seule prise à l'heure du coucher – et la dose doit être ajustée par la suite tous les trois à sept jours, par paliers de 10 à 25 mg par jour en fonction de la tolérance, ceci pour diminuer les effets indésirables et augmenter l'adhésion du patient au traitement. La dose d'antidépresseurs tricycliques doit être ajustée entre 75 et 150 mg par jour maximum, en fonction de la tolérance. Si des concentrations sériques de 100

ng/mL de molécule mère et de son métabolite ne sont pas trouvées à un dosage de 100 à 150 mg par jour per os, il est possible d'augmenter la dose journalière avec de grandes précautions. Une concentration sérique de la molécule mère et son métabolite supérieure à 500 ng/mL est associée à une toxicité et à une dose supérieure à 100 - 150 mg par jour, la concentration sérique doit être surveillée et un ECG doit être fait. Un essai adéquate pour juger l'efficacité d'un antidépresseur tricyclique devrait durer six à huit semaines, avec au moins une à deux semaines avec le dosage maximum toléré.

Bien que les antidépresseurs tricycliques semblent être les plus efficaces des antidépresseurs analgésiques dans des situations de douleurs persistantes, le profil de tolérance médiocre et le besoin d'ajuster précisément la dose constituent des limites à leur utilisation.

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques est partielle et il y a beaucoup d'effets indésirables : effets anticholinergiques, sédation, confusion, arythmie, hypotension orthostatique, palpitations, allongement de l'espace QT, prise de poids, constipation, sécheresse buccale, dysurie, vertiges, troubles visuels... Ces effets sont dose-dépendants et les effets anticholinergiques et pondéraux sont plus marqués avec l'amitriptyline.

Les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire comme un infarctus récent ou des troubles du rythme cardiaque, de glaucome et d'adénome de la prostate ainsi que chez les personnes âgées. De plus, les thérapies les associant avec des inhibiteurs de monoamine oxydase peut aboutir à un syndrome sérotoninergique.

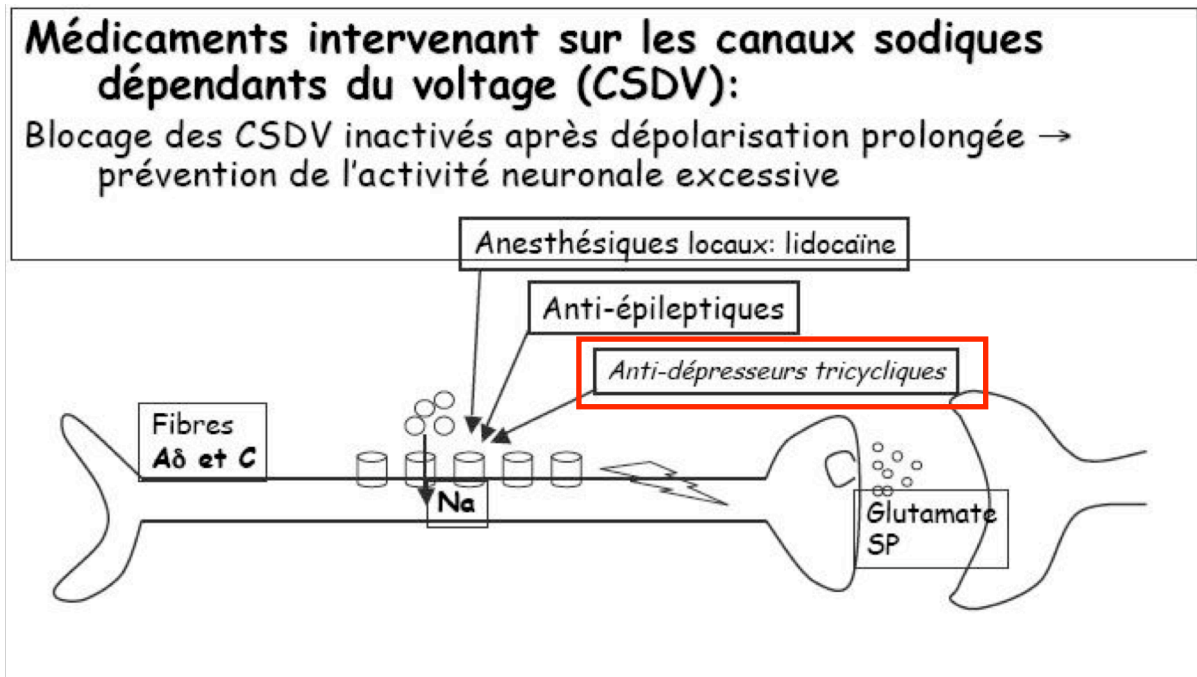


Figure 13 : schéma de l'action d'antidépresseurs tricycliques sur un neurone (19)

3.1.1.2. Les antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques (3,10,20,23-25)

Ces molécules ont été développées en raison du rôle de la sérotonine et de la noradrénaline dans les mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur, au travers des voies de contrôle descendantes inhibitrices dans le système nerveux central.

La duloxétine (Cymbalta®) améliore les fonctions de la sérotonine et de la noradrénaline dans les voies modulatrices descendantes. Elle a une faible affinité pour le transporteur de la dopamine et plusieurs neurotransmetteurs dont l'histamine, le glutamate et les récepteurs GABA. Elle a montré une diminution significative de la douleur, une amélioration du sommeil et de la qualité de vie, avec un profil d'effets indésirables généralement favorable dans le traitement des neuropathies diabétiques douloureuses. La duloxétine a prouvé son efficacité dans les douleurs liées à une polyneuropathie diabétique, dans des études de bonne qualité (niveau A).

Dans un essai contrôlé versus placebo, randomisé et en double aveugle, la duloxétine a été supérieure à un placebo dans la réduction :

- des scores moyens de sévérité des douleurs
- de la moyenne des interférences du score de la douleur selon le Brief Pain Inventory
- du nombre de points sensibles
- du score de rigidité.

La duloxétine a également été supérieure à un placebo dans l'amélioration du seuil de douleur en un point sensible. Le Brief Pain Inventory est une échelle de mesure de la sévérité moyenne de la douleur durant les dernières 24 heures : de 0 pour une absence de douleur à 10 pour une douleur maximale imaginable par le patient.

Le Cymbalta® a l'AMM dans les douleurs neuropathiques périphériques chez le diabétique, indication pour laquelle il est recommandé en première intention. La dose quotidienne de 60 mg permet d'obtenir l'effet maximum, une posologie supérieure n'améliore pas l'efficacité et augmente la fréquence des effets indésirables. Il faut commencer le traitement à 30 mg par jour de façon à diminuer les effets indésirables suivant : somnolence, nausées, vertiges, constipation, sécheresse buccale, baisse de l'appétit...

Dans les études réalisées, 20% des patients arrêtent le traitement à cause des effets indésirables. L'insuffisance rénale sévère, l'insuffisance hépatique et le glaucome à angle fermé non contrôlé sont des contre-indications à son utilisation. La duloxétine ne doit pas être associée à la fluvoxamine, la ciprofloxacine et l'énoxacine.

La venlafaxine (Effexor®) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et peut ainsi être considérée comme une alternative aux antidépresseurs tricycliques dans le traitement des douleurs neuropathiques mais n'a pas l'AMM dans cette indication. Elle est donc utilisée en deuxième intention.

C'est un des antidépresseurs les plus étudiés dans le traitement de la douleur. Dans les douleurs neuropathiques, la venlafaxine a un NNT de 3,1 qui est similaire à la valeur de NNT des antidépresseurs tricycliques. Une autre étude a montré que dans les douleurs neuropathiques, la venlafaxine est aussi efficace que les antidépresseurs tricycliques avec les avantages supplémentaires de l'absence d'effets indésirables. Il n'y a pas de preuves publiées de l'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans la lombalgie.

La venlafaxine est souvent suggérée en deuxième intention après l'échec d'autres médicaments (autres antidépresseurs, antiépileptiques). Une étude a montré sa supériorité par

rapport à un placebo dans les polyneuropathies, à une dose de 225 mg par jour. Le traitement doit être commencé à 37,5 mg par jour et on peut augmenter la posologie de 75 mg par semaine. La dose efficace est de 150 à 225 mg par jour. La forme à libération prolongée permet une prise unique quotidienne.

La venlafaxine a les mêmes effets indésirables que la duloxétine et n'a pas les effets indésirables anticholinergiques, antihistaminiques, et $\alpha 1$ et $\alpha 2$ -bloquant des antidépresseurs tricycliques. Ainsi, cet antidépresseur a moins de contre-indications.

Le milnacipran (Ixel®) a été étudié dans un essai contrôlé versus placebo en double aveugle et a été associé à une amélioration significative de la douleur après une semaine de traitement.

3.1.1.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (10,19,20,23,25)

Il s'agit de la sertraline (Zoloft®), de la paroxétine (Deroxat®), de la fluoxétine (Prozac®) et du citalopram (Seropram®). Ces molécules inhibent sélectivement la recapture de la sérotonine. Ces antidépresseurs ont un profil d'effets indésirables plus favorable que celui des antidépresseurs tricycliques mais leur efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques est discutée à cause des rapports contradictoires disponibles dans la littérature. Cinq études comparant les ISRS à un placebo ont montré qu'ils sont supérieurs à un placebo dans le soulagement des douleurs neuropathiques. Aucun effet analgésique n'a été observé dans la lombalgie pour les ISRS. Par conséquent, les résultats n'appuient pas l'utilisation des ISRS dans les lombalgies et il n'y a pas de preuves de leur efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde et dans l'ostéarthrite. Etant donné les limites des études disponibles à cause d'une faible taille de l'échantillon, d'une courte durée de suivi et des limites méthodologiques, il est nécessaire de faire des investigations plus amples sur les effets des ISRS dans ces conditions. Les ISRS sont, à ce jour, plus appropriés aux traitements des dysfonctions psychologiques associées à des douleurs neuropathiques sévères.

Dans les neuropathies diabétiques, la paroxétine et le citalopram sont utilisés respectivement à une posologie de 20 mg par jour et de 40 mg par jour, cependant ces molécules n'ont pas l'AMM dans les douleurs neuropathiques.

3.1.2. Les antiépileptiques (19,20,25)

La justification de l'utilisation des drogues antiépileptiques dans le traitement des douleurs neuropathiques est la réduction de l'hyperexcitabilité neuronale, une des clés du processus de développement et de maintien des douleurs neuropathiques.

Différents antiépileptiques ont démontré une diminution de la douleur grâce à :

- un blocage des canaux calciques voltage-dépendants des membranes neuronales (gabapentine, prégabaline)
- un blocage des canaux sodiques voltage-dépendants des membranes neuronales (phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, valproate de sodium, lamotrigine)
- une augmentation de la transmission GABA-ergique (gabapentine, barbituriques, benzodiazépines, valproate de sodium, vigabatrin)
- une inhibition de la libération de glutamate (phénobarbital, topiramate)
- un effet sur les systèmes de neuromodulation (blocage du récepteur NMDA)

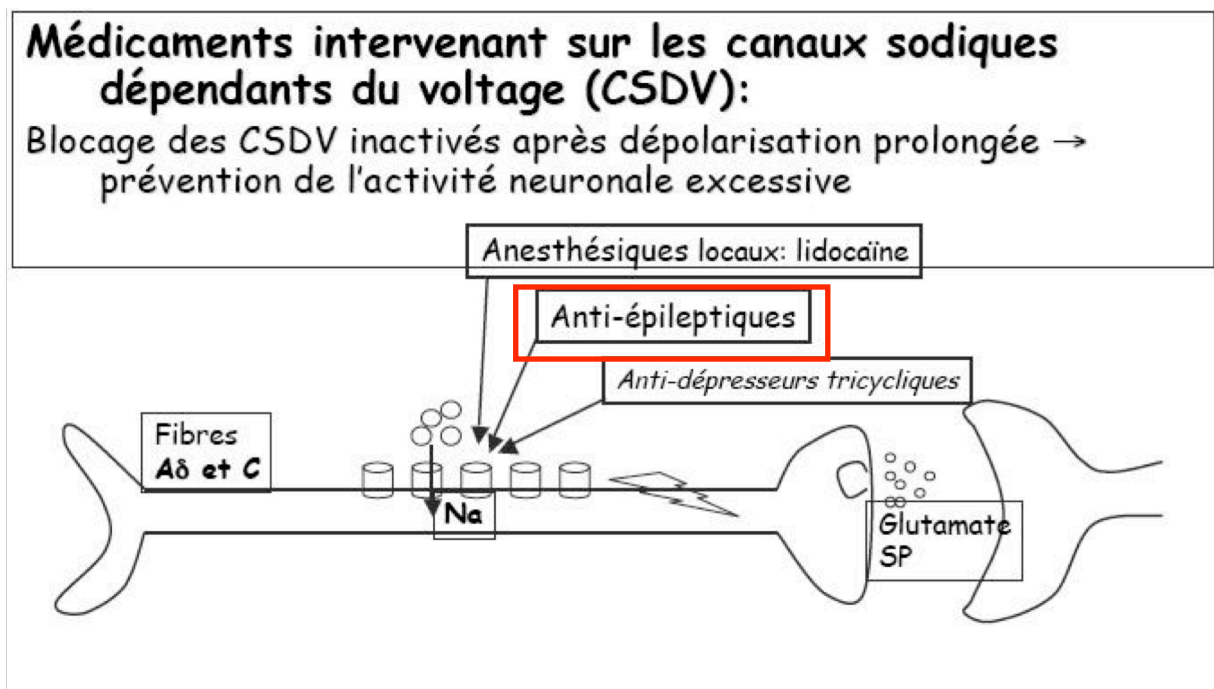


Figure 14 : schéma de l'action d'antiépileptiques sur un neurone (19)

Activation anormale des canaux calciques dans la couche I de la corne postérieure et dans les centres supérieurs

Médicaments intervenant sur les canaux calciques:

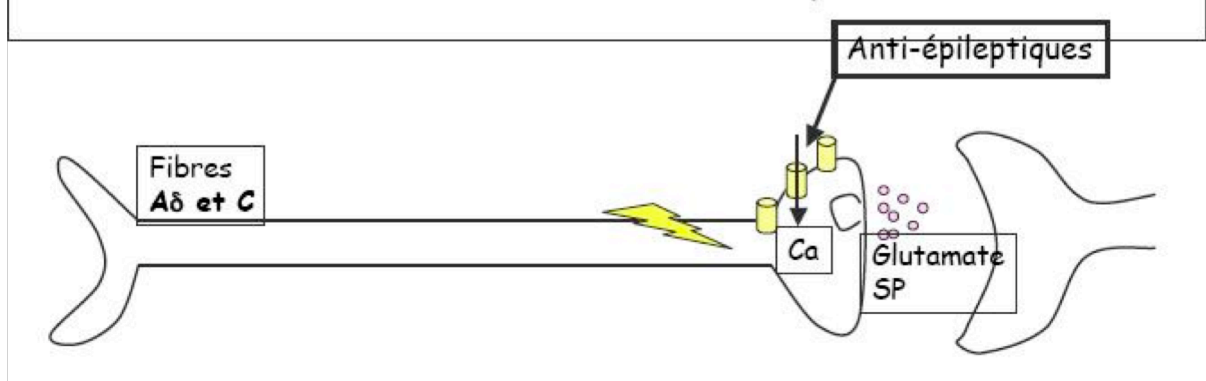


Figure 15 : schéma de l'action d'antiépileptiques sur un neurone (19)

Ces médicaments sont surtout efficaces dans les accès paroxystiques et les dysesthésies et le sont moins dans les douleurs continues. Ils sont prescrits à la posologie standard préconisée en neurologie. Chaque molécule a un profil d'efficacité et de tolérance qui lui est propre.

3.1.2.1. La gabapentine (Neurontin[®]) (10,19,20,24,25)

Cette molécule est le traitement de première intention des douleurs neuropathiques, surtout dans les névralgies post-zostériennes et les polyneuropathies diabétiques, indications pour lesquelles elle a l'AMM. Elle est également efficace sur les douleurs fantômes, les douleurs neuropathiques chez le patient cancéreux, ou encore sur les douleurs d'origine médullaire, elle améliore la qualité de vie et diminue les troubles du sommeil. La gabapentine est un analogue de l'acide gamma-amino-butérique (GABA) dont l'efficacité sur les douleurs neuropathiques est connue depuis maintenant quinze ans. La gabapentine a prouvé son efficacité dans les douleurs neuropathiques dans des études randomisées et contrôlées, de bonne qualité méthodologique (niveau A). Plus récemment, il a été montré que la combinaison de gabapentine avec des opioïdes semble manifester des effets synergiques dans la diminution des douleurs neuropathiques. Bien que la gabapentine soit supposée agir comme un agoniste GABA, son action se produirait via une liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calcium voltage dépendants et via une inhibition de la libération présynaptique et post-synaptique de glutamate dans le système nerveux central.

Sa puissance antalgique serait comparable à celle des tricycliques, avec une fourchette posologique comprise entre 1200 et 3600 mg par jour. Le traitement commence à 300 mg le soir, puis on augmente la dose par paliers de 300 mg tous les quatre à cinq jours en trois prises par jour. Sur le plan pharmacologique, la concentration plasmatique de la gabapentine n'est pas proportionnelle à la dose administrée, en raison d'une absorption digestive par un mécanisme de transport saturable, d'où la nécessité de fractionner les prises.

La gabapentine (Neurontin®) a un profil de sécurité favorable avec des interactions médicamenteuses minimales et pas d'interférence avec les enzymes hépatiques. Le traitement est globalement bien toléré : sont surtout décrits des troubles neurologiques (sommolence, vertiges, céphalées), des troubles digestifs et une sécheresse buccale. Une prise de poids et des œdèmes peuvent être observés. Les lésions rénales aboutissent à une augmentation de la concentration de gabapentine et à une demi-vie d'élimination allongée, rendant nécessaires les ajustements de doses.

3.1.2.2. La prégabaline (Lyrica®) (10,19,20,24-26)

La prégabaline est un analogue structural de la gabapentine. Cette molécule inhibe la libération par les neurones de neurotransmetteurs excitateurs, en se liant à une sous-unité des canaux calciques de la membrane neuronale présynaptique. La prégabaline montre une plus grande activité analgésique que la gabapentine dans les modèles animaux, peut-être en raison d'une affinité supérieure pour les canaux calciques présynaptiques. La prégabaline a l'AMM dans l'indication des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte et est recommandée en première intention. De récentes études confirment l'efficacité de la prégabaline dans les douleurs neuropathiques périphériques dont les névralgies post-zostériennes et les polyneuropathies diabétiques et dans les douleurs neuropathiques centrales. Le service médical rendu par la prégabaline dans le traitement des douleurs neuropathiques est important mais elle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux traitements habituels. Les troubles anxieux et les troubles du sommeil sont significativement diminués.

Cette molécule bénéficie d'une activité antalgique en 1,5 à 4 jours. Il est recommandé de commencer à 150 mg par jour en deux prises, puis d'augmenter la posologie de 150 mg tous les trois à sept jours, afin de diminuer les risques d'effets indésirables. Les doses efficaces sont comprises entre 300 et 600 mg par jour. Le traitement est bien toléré si l'on veille à ne

pas excéder la posologie quotidienne de 600 mg. La posologie peut être adaptée en fonction de la clairance à la créatinine.

Les effets indésirables qui peuvent être présents sont des troubles gastro-intestinaux, des étourdissements, une somnolence, une sécheresse buccale, des œdèmes périphériques, une prise de poids...

3.1.2.3. La carbamazépine (Tégrétol®) et la phénytoïne (Di-hydan®) (10,19,20,25)

Initialement, la carbamazépine et la phénytoïne étaient utilisées pour le traitement de la névralgie du trijumeau. La carbamazépine a l'AMM dans l'indication des douleurs neuropathiques de l'adulte, des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien et la phénytoïne n'a l'AMM que dans les névralgies du trijumeau. La posologie de la carbamazépine est comprise entre 600 et 1600 mg par jour, elle est obtenue par un accroissement progressif des doses. Le traitement est débuté à une dose de 100 mg par jour et l'augmentation se fait par paliers de 100 mg tous les cinq jours. Seule la forme à libération immédiate est utilisée. Lors du traitement, une surveillance biologique est nécessaire, elle comprend une numération formule sanguine et une mesure des transaminases et de la natrémie toutes les semaines lors du premier mois, puis tous les trois mois pendant un an. Bien que ces deux médicaments réduisent les douleurs neuropathiques, leurs profils d'effets indésirables et de complications pharmacocinétiques limitent leur utilisation dans le traitement des douleurs neuropathiques. En effet, la carbamazépine a une toxicité hématologique qui est potentialisée chez les patients thrombocytopéniques ou en aplasie médullaire. Son administration expose également à d'autres types d'effets indésirables comme une hépatite, une éruption cutanée, une hyponatrémie, des troubles cardiaques... et est responsable de troubles cognitifs au long cours. De plus, la carbamazépine est un inducteur enzymatique puissant, notamment vis-à-vis des opioïdes indiqués dans les douleurs nociceptives, c'est pourquoi il y a de nombreuses interactions médicamenteuses.

En dépit de l'introduction de nouveaux antiépileptiques avec un profil d'effets indésirables plus favorable, la carbamazépine reste le traitement de choix dans le traitement de la névralgie du trijumeau.

3.1.2.4. L'acide valproïque (Dépakine®) (19,20,25)

L'acide valproïque induit une augmentation de la concentration de GABA dans le cerveau. Deux études contrôlées versus placebo dans les neuropathies diabétiques ont montré une efficacité de l'acide valproïque supérieure à celle du placebo. Cependant, aucune diminution de douleur n'a été observée chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière. La posologie est de 20 mg/kg/jour en deux prises. Il faut cependant noter l'absence d'AMM de la Dépakine® dans les douleurs neuropathiques. De nombreux effets indésirables ont été constatés : hépatite, pancréatite, chute des cheveux, cytopénies, inhibition de l'agrégation plaquettaire et éruptions cutanées. Une surveillance clinique et biologique sont nécessaires.

3.1.2.5. L'oxcarbazépine (Trileptal®) (19,20,25)

L'oxcarbazépine, nouvel antiépileptique ayant un mécanisme d'action similaire à celui de la carbamazépine, mais avec un meilleur profil d'effets indésirables, peut remplacer cette dernière dans le traitement de la névralgie du trijumeau. Son usage comme antalgique est hors AMM. Lors du traitement, la dose doit être augmentée par paliers de 150 mg tous les cinq à sept jours, en deux prises, pour atteindre une dose moyenne de 600 à 1200 mg par jour, la dose maximale étant de 2400 mg par jour. Il n'y a pas de surveillance biologique, sauf chez les patients âgés ou sous diurétiques où la natrémie est contrôlée.

3.1.2.6. La lamotrigine (Lamictal®) (19,20,25)

Il existe des preuves limitées et contradictoires de l'efficacité de la lamotrigine dans le traitement des douleurs neuropathiques. Le principal inconvénient de la lamotrigine est l'augmentation progressive de la dose, avec un taux important d'abandon à cause des effets indésirables qui peuvent se manifester par le développement de rashes sévères dont le syndrome de Stevens-Johnson. Le traitement est débuté avec une posologie de 25 mg par jour puis la dose est augmentée par paliers de 25 mg toutes les deux semaines. La dose minimale journalière efficace est de 200 mg. Après la phase d'augmentation progressive, on atteint un palier de 200 à 400 mg par jour. La lamotrigine n'a pas l'AMM dans les douleurs neuropathiques.

3.1.2.7. Les nouveaux antiépileptiques (20)

De nouvelles molécules antiépileptiques ont été proposées dans le traitement des douleurs neuropathiques. Il s'agit du felbamate (Taloxa[®]), du vigabatrin (Sabril[®]), du topiramate (Epiotomax[®]), de la tiagabine (Gabitril[®]), du lévétiracetam (Keppra[®]) et du zonisamide (Zonegran[®]), mais aucun d'entre eux n'a l'AMM dans cette indication. Bien que l'augmentation des preuves suggère que ces antiépileptiques peuvent être utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques, il y a un manque de grandes études contrôlées randomisées pour déterminer leur rôle dans l'arsenal thérapeutique contre les douleurs neuropathiques. Le lacosamide (Vimpat[®]), un bloqueur des canaux potassiques, récemment commercialisé comme antiépileptique, est efficace sur les douleurs neuropathiques du diabétique (hors AMM).

3.1.2.8. Le clonazépam (Rivotril[®]) (3,10,19,25)

L'action antalgique du clonazépam, benzodiazépine antiépileptique, est étroitement liée à ses conditions d'utilisation qui permettent d'en bénéficier hors AMM, sans développer d'effets indésirables gênants. Bien que ce médicament n'ait pas l'AMM dans les douleurs neuropathiques, c'est un des antiépileptiques les plus prescrits dans les douleurs neuropathiques en France.

Dans la pratique, on privilégie initialement la forme buvable (Rivotril[®] gouttes) en une prise vespérale unique, jusqu'à l'obtention d'un équilibre entre bénéfices et effets indésirables, pour une dose extrêmement variable selon les patients, comprise entre 0,2 et 12 mg par jour. L'utilisation de comprimés de 2 mg est possible dès que la posologie dépasse 40 à 50 gouttes par jour. Le clonazépam peut être associé aux antidépresseurs tricycliques ou à l'électrostimulation. Son effet indésirable principal est la somnolence diurne.

Toutefois, la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur recommande de ne pas utiliser le clonazépam dans les douleurs neuropathiques, à cause de l'absence de preuves de son efficacité dans cette indication et du risque de dépendance physique et psychique au long cours, pouvant entraîner à l'arrêt un syndrome de sevrage. Les avantages du clonazépam sont son faible coût et son bénéfice sur les troubles du sommeil et l'anxiété associés à la douleur. Or d'autres traitements peuvent également présenter ces atouts, sans les risques de tolérance et de dépendance. Il faut également noter qu'à partir du 2 janvier 2012, le clonazépam

nécessitera une prescription initiale, réservée aux spécialistes en neurologie et aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année et les renouvellements intermédiaires pourront être assurés par tout médecin. Ceci a pour but de limiter son utilisation à l'épilepsie.

3.1.3. Les topiques analgésiques (19,20)

Les douleurs neuropathiques sont typiquement associées à une allodynie et une hyperalgésie, ce qui diminue la qualité de vie des patients. En plus des traitements par antiépileptiques et antidépresseurs, l'application de drogues topiques sur la région cutanée douloureuse peut être efficace dans le traitement de la douleur et de l'allodynie, appuyant l'idée que les actions périphériques soient une clé importante dans l'initiation et le maintien des douleurs neuropathiques. Ces traitements topiques incluent les patchs à la lidocaïne à 5% et la capsaïcine.

3.1.3.1. La lidocaïne (3,20,25)

La lidocaïne est considérée comme le médicament de référence dans la classe des anesthésiques locaux. Les patchs de lidocaïne à 5%, un analgésique à cible périphérique, sont efficaces dans le traitement des névralgies post-zostériennes et une variété d'autres neuropathies périphériques qui peuvent se manifester par une allodynie mécanique. La lidocaïne agit par blocage de la formation et de la conduction de l'influx nerveux au niveau de la membrane des neurones en inhibant, notamment de manière sélective, les canaux sodiques voltage et fréquence-dépendants, situés dans les membranes neuronales électriquement excitables. L'action se produit aussi par l'augmentation de la perméabilité aux ions sodium des membranes lors du passage de l'influx nerveux. Ainsi, la fréquence des décharges spontanées ectopiques, une des clés du processus des douleurs neuropathiques, est réduite et il y a une barrière physique aux stimulations mécaniques comme le frottement des vêtements. La taille des fibres ainsi que leur type sont des éléments déterminant leur sensibilité aux anesthésiques locaux. D'une manière générale, les petites fibres C non myélinisées et les petites fibres A δ myélinisées sont bloquées plus précocement que les fibres myélinisées plus épaisses A γ , A β , A α . De ce fait, la sensation de douleur sera la première à disparaître, puis, les sensations au froid, à la chaleur, au toucher, à la pression profonde disparaissent. Il semble

que l'effet antalgique de la lidocaïne se produise via des actions sur les fibres A δ sensibilisées pathologiquement et sur les fibres C spécifiques de la perception du froid.

Les emplâtres de lidocaïne ont l'AMM dans l'indication des douleurs neuropathiques post-zostériennes et sont recommandés en première intention dans la douleur post-zostérienne chez le sujet âgé souffrant d'allodynie au frottement et chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués.

Les patchs de lidocaïne à 5% sont appliqués sur la peau douloureuse, on peut en utiliser jusqu'à trois simultanément pour couvrir le plus possible la zone affectée pendant 12 heures par jour. La lidocaïne contenue dans les patchs ne passe pas au niveau systémique. Le nom commercial de ce patch est Versatis®.

3.1.3.2. La capsaïcine (3,20,24,25)

La capsaïcine, extraite du piment rouge, est une neurotoxine dotée de propriétés antalgiques puissantes, dont l'efficacité est démontrée dans les douleurs post-zostériennes et post-chirurgicales, notamment dans leurs composantes paroxystique et allodynique. La capsaïcine se lie aux sous-types 1 des récepteurs vanilloïdes (VR1), sur la sous-population de fibres sensibles nociceptives C et A δ et les stimule. La capsaïcine provoque une douleur de type brûlure, pendant environ 15 minutes, liée à une libération de substance P au niveau des terminaisons nociceptives. Par la suite, une réponse analgésique apparaît car l'exposition prolongée à la capsaïcine désensibilise les terminaisons nociceptives par une déplétion réversible de substance P et élève le seuil douloureux, ce qui produit l'effet analgésique qui dure jusqu'à trois mois. Malheureusement, la douleur intense et les picotements initiaux associés à l'application de capsaïcine peuvent être intolérables pour certains patients. De plus, l'action antalgique n'est cliniquement significative qu'au terme de deux à quatre semaines d'application. La capsaïcine soulage en partie certains types de douleurs neuropathiques dont la douleur post-zostérienne, la neuropathie diabétique et la polyneuropathie douloureuse. Son utilisation se fait sous la forme d'une crème dosée à 0,025% ou 0,075%.

Le 14 octobre 2011, Astellas a présenté le premier patchs avec une forte concentration de 8% de capsaïcine, Qutenza®, dans l'indication des douleurs neuropathiques non diabétiques. Le principal avantage de ce patch est sa posologie d'une application tous les trois mois. Une application pendant une heure suffit à produire un effet antalgique qui peut durer jusqu'à trois mois. Un autre avantage est le faible passage systémique de la capsaïcine du fait de la

formulation patch qui contribue à la sécurité d'emploi chez les patients âgés déjà polymédicamentés. De plus, dans les études de phase III, seulement 0,8% des patients ont arrêté le traitement à cause des effets indésirables. Qutenza® a été homologué en Europe en mai 2009 et a été agréé aux collectivités en France en mars 2011. Ce patch est recommandé en deuxième intention dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur. Son efficacité a été démontrée dans le modèle de la douleur neuropathique post-zostérienne et dans celui de la douleur neuropathique liée au VIH. Cela a permis une indication large en deuxième intention dans les neuropathies non diabétiques, post-chirurgicales, post-traumatiques, liées au syndrome canalaire ou au cancer. Les sensations de brûlures au début de l'application peuvent être atténuées par un anesthésique topique. Ce patch est réservé à l'usage hospitalier et une hospitalisation de jour dans un centre de prise en charge de la douleur est nécessaire à l'application.

Il est à noter que des « baumes » sédatifs commercialisés hors circuit pharmaceutique peuvent contenir de la capsaïcine sous le nom de « capsium ».

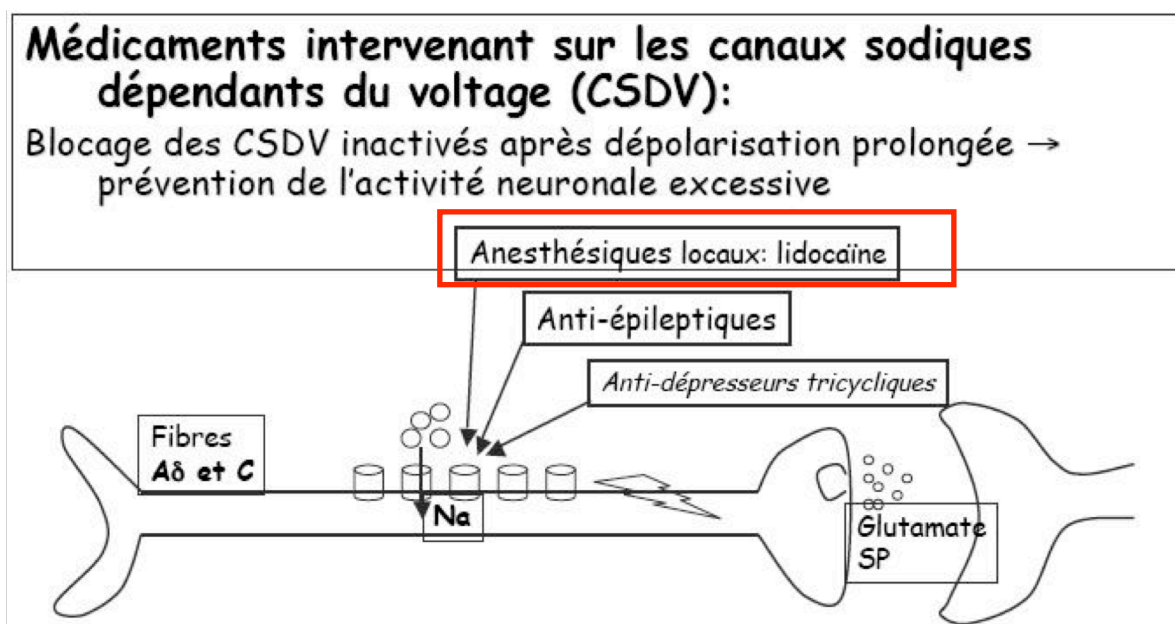


Figure 16 : schéma de l'action d'anesthésiques locaux sur un neurone (19)

3.1.4. Les antalgiques opioïdes

3.1.4.1. Le tramadol (3,10,19,24,25,27)

Le tramadol a une action opioïde faible grâce à son action sur les récepteurs μ et des effets monoaminergiques car il inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Le tramadol peut être utilisé en première intention dans les polyneuropathies diabétiques, indication pour laquelle cette molécule a prouvé son efficacité lors d'études de bonne qualité méthodologique, avec un effet possible sur l'allodynie. Le tramadol peut aussi être prescrit dans les autres polyneuropathies sensitives, notamment en cas de forte composante nociceptive associée. L'association de tramadol et de doxépine est plus efficace que l'association de tramadol et de venlafaxine dans ces mêmes maladies. La première association a montré une action synergique dans la réduction de l'hyperalgésie thermique et une action additive dans la réduction de l'allodynie mécanique, alors que la deuxième combinaison a montré une action additive dans le traitement de ces deux symptômes. Lors des essais, les doses efficaces qui produisaient une réponse antinociceptive de 50% étaient les plus basses pour le tramadol et la doxépine que pour la venlafaxine, ce qui signifie que la doxépine a un plus grand effet antinociceptif que la venlafaxine.

Le tramadol est recommandé en deuxième ou en première intention dans les douleurs neuropathiques associées à une forte composante nociceptive et en cas d'accès douloureux.

Soit le traitement est initié avec une forme à libération immédiate, des prises régulières dans la journée sont alors nécessaires en fonction des douleurs, soit le patient commence directement avec une forme à libération prolongée seule ou en association avec des interdoses à libérations immédiates. Les formes à libération prolongée sont administrées toutes les douze heures avec une dose journalière de 200 à 400 mg par jour.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, une somnolence, des céphalées et vertiges, ainsi qu'une sécheresse buccale et une hypersudation, mais les formes à libération prolongée sont mieux tolérées. L'association de tramadol est contre-indiquée avec les inhibiteurs des mono-amines oxydases sélectifs ou non, à cause du risque de syndrome sérotoninergique et si un traitement contenant des IMAO est en cours, un intervalle de 15 jours est nécessaire après l'arrêt du traitement pour commencer l'administration de tramadol. L'association de celui-ci avec les agonistes-antagonistes morphiniques est également contre-indiquée. De même, Il faut être vigilant si le tramadol est

associé à des anti-vitamine K ou à la digoxine car il y a des risques de surdosage de ces derniers. Il existe également un risque accru de crises convulsives chez les patients à risque ou recevant des produits abaissant le seuil épiléptogène, tels que les antidépresseurs tricycliques. Le traitement nécessite une adaptation chez les sujets ayant une insuffisance rénale ou hépatique et chez les patients de plus de 75 ans car la demi-vie du tramadol est doublée chez ces personnes. Une association synergique est possible avec le paracétamol, c'est le cas dans les spécialités Ixprim® et Zaldiar®, utilisées à une posologie de 8 comprimés par jour maximum. Cette association permet une diminution des effets indésirables.

Le tramadol et les antidépresseurs ont des mécanismes d'action communs et sont fréquemment associés dans les traitements. Ainsi, l'interaction entre eux est très importante.

3.1.4.2. La morphine (28)

Les résultats de plusieurs études sur les opioïdes dont la morphine ont été regroupés et divisés en deux catégories, selon la durée des essais. Les essais courts, d'une durée de moins de 24 heures ont donné des résultats mitigés concernant l'efficacité analgésique des opiacés. Les essais de durée intermédiaire, de 28 jours en moyenne, ont démontré une efficacité analgésique constante des opioïdes dans la réduction des douleurs neuropathiques spontanées, qui était statistiquement importante lorsque les résultats ont été regroupés. Ces essais plus larges sont plus pertinents que les essais courts car ils évaluent les bénéfices et les risques associés aux opioïdes lors d'un traitement de plusieurs mois. A la suite des études, les chercheurs ont conclu que les traitements par opioïdes de durée intermédiaire ont un effet bénéfique par rapport au placebo dans les douleurs neuropathiques spontanées, pour un maximum de huit semaines de traitement. L'ampleur de l'effet des opioïdes induit une différence de presque 14 points dans l'intensité de la douleur à la fin de l'étude. Une différence de 14 points sur 100 (14%) peut être comparée avec l'effet obtenu par d'autres traitements utilisés communément dans les douleurs neuropathiques. Cette différence de 14 points correspond à une réduction supérieure de 20 à 30% des douleurs neuropathiques par rapport au placebo. Par exemple, l'intensité de douleur équivalente à la fin de l'étude avec un traitement par gabapentine serait de 12 points inférieure à celle obtenue avec le placebo chez les patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse. Pour obtenir cet effet, 67% des patients dans l'étude sur la gabapentine ont dû recevoir la dose maximale journalière soit 3600 mg, alors que dans l'étude sur les opioïdes, un effet plus grand a été obtenu par une dose

faible à modérée d'opioïde. L'effet analgésique dose-dépendant montré dans deux des études sur les opioïdes suggère qu'une dose plus élevée d'opioïdes peut produire une réduction plus grande de la douleur, chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques. De plus, pour la plupart, les patients des essais ont reçu des opiacés dans une gamme de doses fixes relativement étroite. Les méta-analyses suggèrent que le but des études futures sur les opioïdes devrait être d'évaluer l'efficacité réelle des opioïdes dans les douleurs neuropathiques grâce à des essais avec des doses plus larges que dans les essais à doses fixes. Les analyses des données de larges essais cliniques randomisés ont montré qu'une réduction de 30% de l'intensité de la douleur peut être le seuil à partir duquel les patients qualifient la réduction des douleurs chroniques de significative.

La morphine est recommandée en cas d'échec des traitements précédents. Son utilisation nécessite une évaluation initiale comportant l'histoire de la maladie et toutes les thérapeutiques entreprises, toutes les composantes de la douleur et ses retentissements, ainsi qu'un avis psychiatrique ou dans un centre de la douleur en cas de pathologie mal définie, de troubles psychologiques importants ou de facteurs socio-professionnels prédominants. Les patients qui souffrent de troubles psychologiques importants, de troubles idiopathiques, de douleurs avec une composante socio-professionnelle importante ainsi que les patients alcooliques ou ayant un comportement addictif, ne seront pas traités par la morphine. Une information au patient et une définition des buts du traitement sont nécessaires avant de commencer la morphine. Les doses initiales sont faibles et l'augmentation se fait par paliers. La modulation de la prescription se fait en fonction de la pathologie : une prise matin ou soir de morphine à libération prolongée, avec des interdoses de morphine à libération immédiate avant un effort ou autre. Il y a une surveillance rapprochée pour évaluer l'efficacité et rechercher des effets indésirables, des abus et une dépendance psychique.

Les effets indésirables des opioïdes sont nombreux. La constipation est constante et à prévenir systématiquement par un laxatif comme la paraffine ou le lactulose et des règles hygiéno-diététiques. Si la constipation persiste, on peut envisager de diminuer les doses d'opioïdes, d'utiliser la néostigmine ou des lavements. Des vomissements peuvent également apparaître, mais ils cèdent en quelques jours en général. La prescription de métoclopramide, de dompéridone, d'halopéridol, de corticoïdes, de dropéridol ou de sétron (hors AMM) est possible. On peut aussi observer une somnolence qui disparaît également en quelques jours. Il faut faire attention à la rétention d'urine chez les sujets âgés, ayant une hypertrophie prostatique ou ayant déjà un traitement par antidépresseurs tricycliques. Enfin, des sueurs, un prurit, une dysphorie et des hallucinations peuvent survenir lors d'un traitement par opioïdes

forts. Ces effets indésirables rendent compte d'un nombre élevé d'arrêts thérapeutiques précoces et expliquent en grande partie les abandons tardifs, qui concernent plus de trois quarts des patients après plus d'un an de traitement. Presque tous les patients développent un syndrome de sevrage lors de l'interruption brutale du traitement à cause de la dépendance physique, en revanche le risque de dépendance psychique, c'est-à-dire d'addiction, est beaucoup plus rare. Les phénomènes de tolérance sont faibles mais possibles après une utilisation prolongée. Dans ce cas, un changement d'opiacé peut être proposé.

Si les doses sont augmentées trop rapidement ou en cas d'erreur de prescription, une dépression respiratoire peut apparaître. Cependant, il n'y a pas de contre-indication en cas d'asthme et d'insuffisance respiratoire.

Une rotation, c'est-à-dire un changement d'opioïde par un autre en cas de diminution du rapport bénéfice/risque, est possible. Les objectifs du traitement sont une diminution des effets indésirables rebelles (hallucinations, myoclonies, prurit, nausées...) et d'éviter un phénomène de résistance aux opioïdes, avec une absence d'efficacité malgré l'augmentation des posologies.

3.1.4.3. L'oxycodone (Oxycontin® LP, Oxynorm® LI) (10,25)

Cette molécule a un bon profil de tolérance et semble avoir, du moins chez les modèles animaux, une action plus importante que celle de la morphine sur les douleurs neuropathiques, voire que celle d'un opioïde aussi puissant que le fentanyl. L'oxycodone à libération prolongée a montré son efficacité dans la neuropathie diabétique douloureuse ainsi que dans les douleurs post-zostériennes. L'oxycodone peut être utilisée dans les douleurs cancéreuses, la posologie est généralement comprise entre 10 et 120 mg par jour, toutefois tout comme pour la morphine, il n'y a pas de dose maximale à ne pas dépasser, cela dépend de la capacité du patient à supporter la molécule. Les formes à libération prolongée sont recommandées pour les traitements chroniques.

Comme pour tous les opiacés, le traitement par oxycodone doit être initié et renouvelé par le même thérapeute, le patient doit être clairement informé et il est nécessaire de respecter les contre-indications et de procéder à une surveillance régulière. La dépendance physique responsable d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement est présente chez presque tous les patients, mais la dépendance psychique ou addiction est exceptionnelle. Dans le cas

où le patient voit se produire un phénomène de tolérance, le médecin proposera alors un autre opiacé.

La prescription d'opiacés forts ne doit intervenir qu'en cas d'échec des traitements de première et deuxième intention.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, les nausées et la constipation, ils sont responsables d'un nombre élevé d'arrêts précoces du traitement et expliquent en grande partie les abandons tardifs qui concernent plus de trois quarts des patients après plus d'un an de traitement.

3.1.4.4. La méthadone (25)

Cet analogue synthétique de la morphine était largement utilisé dans le passé pour soulager la douleur. Elle a des propriétés antagonistes des récepteurs NMDA, ce qui explique qu'elle puisse, face à l'échec de deux ou trois premières lignes de traitement, être prescrite hors AMM, dans le traitement de certaines douleurs neuropathiques. Toutefois, la pharmacocinétique variable peut rendre l'ajustement des doses difficile dans des situations aiguës. La méthadone a l'avantage d'avoir une longue durée d'action et dans une étude récente, il a été prouvé que pour les patients ayant eu une chirurgie complexe du rachis, une dose unique de méthadone (0,2 mg/kg) avant une incision chirurgicale réduit le score de douleur post-opératoire, et réduit ainsi le recours aux opioïdes. Les auteurs ont conclu que le traitement préopératoire par une dose unique de méthadone améliore le contrôle de la douleur post-opératoire pour les patients qui doivent subir une chirurgie complexe du rachis.

3.1.4.5. La buprénorphine (Temgésic®) (25)

C'est un agoniste-antagoniste morphinique qui est plus efficace sur les douleurs neuropathiques que les opiacés conventionnels et ne donne pas lieu à une tolérance croisée avec ceux-ci. Il se révèle notamment actif sur l'hyperalgie.

3.1.5. Les antagonistes des récepteurs NMDA (4,19,20)

Dans la moelle épinière, des récepteurs ionotropes au glutamate (NMDA, AMPA, Kainate) et des récepteurs métabotropes au glutamate sont impliqués dans les douleurs neuropathiques. Les actions des acides aminés excitateurs sur les récepteurs NMDA sont considérées comme un événement essentiel dans le phénomène de « wind up » et dans l'hyperexcitabilité neuronale avec une augmentation et une prolongation de la transmission sensitive qui aboutit éventuellement à l'allodynie et à l'hyperalgésie primaire et secondaire.

Cela implique que les drogues capables de moduler l'activité des récepteurs NMDA puissent soulager les douleurs neuropathiques en agissant sur l'hyperexcitabilité neuronale. Plusieurs antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA comme le dextrométhorphan, l'amantadine, la mémantine et la kétamine ont montré leurs capacités antalgiques dans différents états de douleurs neuropathiques comme les douleurs du membre fantôme, les douleurs neuropathiques centrales et périphériques et les névralgies post-zostériennes. Les études avec le dextrométhorphan, un antagoniste non compétitif à basse affinité des récepteurs NMDA, ont abouti à des résultats contradictoires, en ce qui concerne son efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques. En outre, le dextrométhorphan induit fréquemment des effets indésirables, chez plus de 30% des patients. Dans plusieurs essais, l'administration intraveineuse d'amantadine abolit les douleurs spontanées, l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques. Cependant, l'amantadine par voie orale n'a pas montré d'analgesie dans les douleurs neuropathiques. La mémantine est disponible depuis des années pour traiter la maladie de Parkinson, les démences et la spasticité. Cet antagoniste non compétitif à basse affinité des récepteurs NMDA produit moins d'effets indésirables, par rapport aux autres antagonistes des récepteurs NMDA. Bien que la mémantine atténue les réponses nociceptives aux stimuli mécaniques chez le rat, un essai sur l'efficacité et la posologie nécessaire de la mémantine, chez des patients atteints de neuropathie diabétique et de névralgie post-zostérienne, n'a pas montré de diminution de la douleur. En outre, la mémantine est aussi inefficace dans le traitement des douleurs chroniques du membre fantôme.

Les doses sous-anesthésiques de kétamine et son énantiomère actif, la S(+)-kétamine, administrées par voie parentérale, neuraxiale, nasale, transdermique ou orale soulagent les douleurs post-opératoires et quelques types de douleurs neuropathiques dont celles qui sont centrales. En effet, elle est essentiellement utilisée dans le contexte des douleurs post-opératoires car elle réduit l'allodynie péricicatricielle et la consommation de morphine. Plus

récemment, une diminution de l'hyperalgésie induite par la morphine a été observée suite à l'administration de kétamine. Celle-ci est surtout administrée en perfusion sous-cutanée continue et en intra-veineuse.

La dose de départ est de 0,1 à 0,15 mg/kg/heure et est ajustée selon l'efficacité et les effets indésirables. Malheureusement, l'administration de kétamine peut aboutir à des changements indésirables de l'humeur, de la perception consciente et des performances intellectuelles. De plus, des effets indésirables psychomimétiques incluant des hallucinations visuelles et auditives, une dissociation et des cauchemars, sont importants avec l'utilisation de la kétamine, limitant son utilité et son utilisation répandue dans le traitement des douleurs neuropathiques. Le nombre d'effets indésirables provenant de l'utilisation de kétamine semble être influencé par la voie d'administration. La voie orale semble avoir un meilleur profil d'effets indésirables grâce à un niveau plasmatique de kétamine moins élevé, un effet de pic réduit, et une amélioration du profil d'effets indésirables de la norkétamine, le principal métabolite ayant les propriétés analgésiques. Cependant, plusieurs autres études rapportent des effets indésirables importants après une administration de kétamine par voie orale. Une prophylaxie adéquate aux effets indésirables est possible grâce à l'administration de benzodiazépine, d'halopéridol et d'anticholinergique. Une augmentation progressive des doses ainsi qu'une diminution des autres analgésiques permet d'atténuer les effets indésirables de la kétamine. Ainsi, cette molécule a des propriétés analgésiques chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques. Cependant, à cause des effets indésirables, la kétamine doit être considérée comme un traitement de troisième intention quand les autres analgésiques classiques ne peuvent pas être utilisés.

3.1.6. Les autres traitements

3.1.6.1. Le cannabis (29)

Les feuilles de cannabis fumées diminuent les douleurs neuropathiques et améliorent le sommeil, avec une bonne tolérance chez des patients souffrant de douleurs chroniques, d'après une étude comparative canadienne. Les effets analgésiques du cannabis fumé sont rapportés depuis longtemps. Les cannabinoïdes oraux, comme le tétrahydrocannabinol, seuls ou en association, ont montré une efficacité contre des douleurs neuropathiques centrales et périphériques, la polyarthrite rhumatoïde et la fibromyalgie. Le dérivé du cannabis Sativex® a été homologué dans certains pays. Cependant, l'effet du cannabis reste controversé, bien qu'il soit utilisé par 10 à 15% des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses et de sclérose en plaques, indique Mark Ware de l'université McGill à Montréal. Seuls trois petits essais cliniques ont été publiés sur ce sujet. Ils ont tous été menés dans des laboratoires spécialisés où les participants fumaient plusieurs doses de cannabis à chaque fois. Mais aucune étude ne rapporte les effets indésirables.

Cette équipe a mené un essai clinique utilisant un système de délivrance monodose standardisé, pour préciser l'efficacité et la sécurité du cannabis fumé chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques. Quatre puissances de THC ont été testées : 0%, 2,5%, 6% et 9,4%, sur quatre périodes de 14 jours auprès de 23 personnes ayant des douleurs neuropathiques post-traumatiques ou post-chirurgicales.

Les patients inhalaient une dose unique de 25 mg de fleurs et d'herbe de cannabis à l'aide d'une pipe en titane, trois fois par jour pendant les cinq premiers jours du cycle, avant une pause de neuf jours. Puis les patients changeaient de dose. L'intensité moyenne de la douleur diurne, mesurée sur une échelle de 11 points, était significativement inférieure avec le THC à 9,4%, par rapport à 0% (5,4 versus 6,1). Les préparations de puissance intermédiaire ont soulagé les patients mais pas de manière statistiquement significative.

De plus, les patients qui recevaient du THC à 9,4% ont eu plus de facilité à s'endormir, plus vite et plus profondément, la qualité de leur sommeil était meilleure par rapport à 0% et une amélioration significative était notée sur l'anxiété et la dépression. Mais aucune différence pour l'humeur, ni pour la qualité de vie n'a été mise en évidence.

Concernant les effets indésirables, les plus fréquents à 9,4% étaient des maux de tête, une sécheresse oculaire, une sensation de brûlure dans les zones de douleurs neuropathiques, des

évanouissements, des engourdissements et une toux. L'euphorie n'a été rapportée que trois fois pendant l'essai après la première dose d'un cycle, la dose n'était pas suffisante pour induire l'euphorie recherchée lors d'un usage récréatif.

Toutefois, il est recommandé de mener plus d'études à des doses plus fortes et variables en THC, avec un suivi plus long.

Le dronabinol ou Marinol® peut être administré après l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

- Sativex®

C'est un médicament à base de cannabis qui contient les extraits Tetranabinex® et Nabidiolex® de plants de *Cannabis sativa* L. chimiquement et génétiquement caractérisés. Ses principes actifs majeurs sont le THC (delta-9-tétrahydrocannabinol) et le cannabidiol. Il n'est pas commercialisé en France.

Santé Canada a délivré une autorisation avec conditions pour Sativex® en vertu de la politique relative aux avis de conformité avec conditions (AC-C). Ce médicament est indiqué pour le traitement analgésique d'appoint, chez les adultes atteints de cancer avancé, qui présentent une douleur modérée ou grave, malgré un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée. L'AC-C témoigne de la nature prometteuse de l'efficacité et de l'innocuité clinique, lesquelles devront être confirmées par d'autres études. Les produits approuvés ont des avantages prometteurs, sont de grande qualité et ont un profil d'innocuité acceptable d'après une évaluation de leurs bienfaits et de leurs risques.

Sativex® est une solution présentée dans un petit flacon pour vaporisation buccale. Le patient vaporise le médicament sous la langue ou à l'intérieur des joues et augmente avec prudence la dose jusqu'à obtenir celle qui soulage la douleur et qui est tolérée.

Concernant les précautions d'emploi, le patient ne doit pas consommer d'alcool pendant le traitement. Les effets centraux de Sativex® et de l'alcool peuvent aggraver l'altération des facultés du patient. Les patients et leurs partenaires doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant la durée du traitement par Sativex® et pendant au moins trois mois après la fin du traitement.

3.1.6.2. La toxine botulinique (30)

Deux études ont rapporté l'intérêt au long cours de la toxine botulinique A après une série d'administrations sous-cutanées dans les douleurs de mononeuropathies, notamment d'origine traumatique et dans la neuropathie diabétique douloureuse. Une étude randomisée en double aveugle versus placebo, chez 29 patients ayant une douleur neuropathique focale post-traumatique ou post-zostérienne, a été réalisée. Ces patients ont reçu de multiples injections sous-cutanées de toxine botulinique ou de placebo réparties dans la zone douloureuse. Les chercheurs ont conclu que la toxine botulinique apparaît comme le premier traitement des douleurs neuropathiques ayant des effets aussi prolongés : jusqu'à 14 semaines après une seule administration. L'amplitude de l'amélioration observée était comparable à celle obtenue avec des molécules de références comme la prégabaline. De plus, la tolérance était excellente. Cependant, il est nécessaire de confirmer ces résultats par des études portant sur un plus grand nombre de patients.

3.1.6.3. La clonidine (20)

La clonidine, un agoniste α -2 adréno-récepteurs, existe sous forme de patch pour une administration transdermique, mais n'est pas commercialisé sous cette forme en France, et a été utilisée dans les états de douleurs neuropathiques. Lors de l'utilisation locale, il a semblé y avoir une augmentation de la libération de substances enképhaline-like endogènes. La clonidine, en administration intrathécale ou épidurale, a montré une amélioration du contrôle de la douleur en combinaison avec un opioïde ou un anesthésique local grâce à un possible effet supra-additif pendant le traitement.

3.1.6.4. Le baclofène (20,25)

Le baclofène, un relaxant musculaire, exerce un effet analgésique grâce à un effet agoniste sur les récepteurs GABA-B. Le baclofène a démontré son efficacité chez des patients atteints de névralgie trigéminal, mais pas chez les patients atteints d'autres douleurs neuropathiques. Cet analgésique, cependant, a aussi des propriétés antispastiques et peut induire une diminution de la douleur en diminuant les spasmes musculaires qui accompagnent fréquemment les douleurs neuropathiques. Il peut être prescrit hors AMM dans le traitement

des paroxysmes algiques neuropathiques à la posologie d'entretien de 30 à 90 mg par jour, voire plus, mais son index thérapeutique étroit en fait un traitement de seconde ligne. Le baclofène peut être considéré comme un traitement de seconde intention pour les névralgies trigéminales et comme un traitement de troisième intention pour les douleurs neuropathiques.

3.1.6.5. La mexilétine (20,31)

La mexilétine, un bloqueur des canaux sodium analogue à la lidocaïne disponible par voie orale, peut être utilisé chez des patients atteints de neuropathie diabétique chronique douloureuse. Dans les modèles animaux, son administration aiguë a montré une diminution de l'allodynie mécanique chez les rats traités par vincristine. D'après les résultats d'une étude menée également sur des rats, la mexilétine à 100 mg/kg per os soulage complètement à la fois l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie au froid induites par l'oxaliplatine, mais ce n'est pas le cas à 10 et 30 mg/kg. Il a aussi été montré que la mexilétine ne produit pas d'effets indésirables majeurs mais induit des troubles gastro-intestinaux chez 33% des patients, des troubles cardiaques et des effets sur le système nerveux central. Ces résultats suggèrent que la mexilétine soit utilisable dans les douleurs neuropathiques induites par l'oxaliplatine, si elle est administrée avec toutes les précautions nécessaires.

3.1.6.6. Les glucocorticoïdes (25)

Les glucocorticoïdes peuvent être efficaces sur les douleurs neuropathiques dans les cas où elles sont provoquées par une compression ou un envahissement nerveux par une lésion tumorale. C'est alors leur effet anti-inflammatoire qui est efficace, en réduisant l'importance de la compression.

3.2. Traitements non médicamenteux

3.2.1. Neurostimulation (4)

La théorie du gate control est à l'origine des traitements modernes de stimulation. La mise en évidence d'une inhibition possible du message nociceptif, par la stimulation des afférences myélinisées de gros calibre, a permis la mise au point d'appareils de neurostimulation électrique transcutanée. Il existe un post-effet à ces stimulations : la libération d'endo-opioïdes.

Les techniques de neurostimulations sont surtout proposées lors de douleurs chroniques neuropathiques mal contrôlées par le traitement médicamenteux. L'effet antalgique se produit essentiellement sur les douleurs constantes de type brûlure dans un contexte de désafférentation sensitive après des lésions nerveuses périphériques, dans un contexte de souffrance radiculaire, plexulaire ou médullaire et à la suite d'un AVC responsable de lésions le long des voies de transmission de la nociception.

Il existe trois types de neurostimulations.

3.2.1.1. Neurostimulation transcutanée (4,32)

C'est une technique non invasive et facile à mettre en œuvre, qui ne peut être utilisée que dans des indications périphériques comme les douleurs neuropathiques périphériques focales. Cette technique a fait la preuve de son efficacité. Elle est contre-indiquée en cas d'allodynie. La neurostimulation est aussi appelée électrothérapie. Celle-ci peut être de basse ou de très basse fréquence. L'électrothérapie de très basse fréquence, entre 1 et 10 hertz, permet d'augmenter la sécrétion naturelle d'enképhalines et d'endomorphines, dans le liquide céphalorachidien. Son effet est retardé par rapport à la mise en place du traitement. De grandes électrodes de 10x15 cm sont placées en regard du rachis thoraco-lombaire. Le patient est informé au préalable des sensations de tapotements qu'il va ressentir. L'intensité est réglée par le patient au maximum de ce qu'il tolère.

L'électrothérapie de basse fréquence, entre 30 et 100 hertz, permet de jouer sur la théorie du gate control. Elle permet de diminuer la transmission du message nerveux douloureux vers les

centres supérieurs. Son action perdure durant le temps d'application. Les électrodes sont placées sur le trajet des nerfs sensitifs destinés à la zone douloureuse.

Ces deux modes d'électrothérapie peuvent être utilisés de manière combinée, afin d'obtenir un effet immédiat pendant les séances, grâce à la basse fréquence et un effet permanent même en dehors des séances, grâce à la très basse fréquence. Trois séances sont nécessaires en pratique pour évaluer l'effet bénéfique du traitement et pour éduquer le patient à l'utilisation du stimulateur portable. Une prescription de location du stimulateur est alors réalisée pour une période de deux fois trois mois, puis une prescription d'achat est rédigée.

3.2.1.2. Neurostimulation médullaire (4,32,33)

La neurostimulation médullaire consiste à implanter des électrodes épidurales reliées à un stimulateur implanté sous la peau. Ce traitement est basé sur la théorie du « gate control », la stimulation électrique provoquant la création de paresthésies dans la région douloureuse.

Les indications de la stimulation médullaire sont les suivantes :

- Douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, après échec des autres moyens thérapeutiques, secondaires à :

- une radiculalgie chronique (sciatalgie, cruralgie, cervico-brachialgie)
- une lésion nerveuse périphérique, post-traumatique ou post-chirurgicale
- une amputation (algo-hallucinose)
- un syndrome régional douloureux complexe (dystrophie sympathique réflexe, causalgie périphérique).

- Douleurs ischémiques périphériques de type artérite de stade III, IV

Les résultats de la stimulation médullaire sur les douleurs provoquées par des lésions médullaires sont médiocres. La stimulation de la moelle épinière s'est révélée efficace chez une patiente de 37 ans, victime d'un syndrome de moelle attachée, qui a subi plusieurs opérations chirurgicales qui ont provoqué des douleurs neuropathiques sévères dans le bas du dos et la jambe droite.

La validation de l'indication de la stimulation médullaire doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire, dans le cadre d'une consultation douleur.

L'évaluation de la stimulation test et le suivi post-implantation doivent être effectués par une équipe multidisciplinaire, dans le cadre d'une consultation douleur. La mise en place doit être faite par un médecin, neurochirurgien ou algologue, formé à ce type de geste, différent de celui responsable de la validation de l'indication.

La validation de l'indication implique :

- une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion

- l'adhésion du patient aux objectifs du traitement

- le contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif, notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (potentiels évoqués somesthésiques satisfaisants)

- la réalisation d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive, d'une durée minimale de 10 jours, avec si possible un retour au domicile. L'amélioration de la douleur doit être égale à au moins 50%.

Le suivi à long terme s'inscrit dans le cadre d'une consultation douleur, menée par un médecin habitué au maniement des stimulations médullaires, permettant l'adaptation des paramètres de stimulation, des traitements médicamenteux et l'atteinte des objectifs de diminution de la douleur.

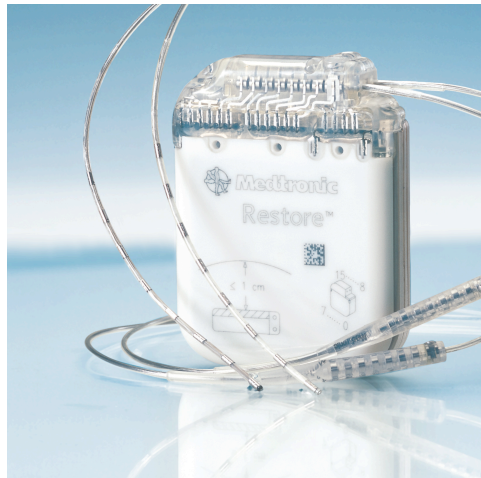
- Le neurostimulateur médullaire rechargeable Restore®

Restore® s'adresse aux patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, c'est-à-dire un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 volts à l'issue de la phase test pour les patients naïfs. Cet appareil s'adresse aussi aux patients qui ont reçu un stimulateur Itrel 3 lorsque ce dispositif a une longévité inférieure à trente mois par épuisement de la pile.

La batterie du dispositif peut être rechargée par le patient, de manière totalement non invasive et sans câble secteur. Il suffit de fixer le chargeur sur une ceinture placée autour de la taille et de positionner l'antenne de recharge au-dessus du stimulateur qui va envoyer, à travers la peau, des ondes radio qui vont être converties en énergie par le stimulateur pour recharger la batterie.

Entre juin 2005, date à laquelle le dispositif a été mis à disposition, et juin 2008, moins de 30 patients ont bénéficié de Restore®, ceci à cause du fait qu'il n'était pas remboursé. En effet,

depuis mai 2008, Restore® est inscrit sous nom de marque à la LPP. Pour information, le tarif de remboursement est de 21 500 €.



3.2.1.3. Neurostimulation thalamique (32)

C'est une stimulation cérébrale profonde par électrodes implantées.

Dans cette technique, il s'agit soit :

- d'une stimulation de la substance grise périaqueducale dans les douleurs par excès de nociception, qui peuvent maintenant être bien contrôlées par des antalgiques
- soit d'une stimulation des noyaux sensitifs spécifiques du thalamus où le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé ; cette technique peut être utilisée dans des douleurs neuropathiques sévères, non contrôlées par un traitement médicamenteux, là où la dégénérescence lemniscalaire ne permet pas la stimulation médullaire.

Le site de stimulation est choisi en fonction de l'intensité de la douleur, de la sévérité et de la topographie du dysfonctionnement lemniscal, évalué à partir des données de l'anamnèse, des données séméiologiques et électrophysiologiques.

3.2.1.4. Dernières découvertes concernant la neurostimulation (24)

Plus récemment, la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) et la stimulation transcrânienne par courants électriques directs (rDTS) ont fait l'objet de quelques études dans le traitement de certaines douleurs neuropathiques réfractaires, notamment liées aux lésions médullaires : leur utilisation relève encore du champ de la recherche clinique.

3.2.2. Kinésithérapie (34)

Les patients présentant des incapacités liées à une déficience du système nerveux et/ou de l'appareil locomoteur génératrice de douleurs neuropathiques peuvent être pris en charge par des équipes de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) et de masseurs-kinésithérapeutes. Les thérapeutiques physiques sont associées aux traitements médicamenteux pour prévenir ou lutter contre la douleur, en agissant sur toutes ses composantes : nociceptives, neuropathiques, émotionnelles. La prise en charge masso-kinésithérapique des douleurs neuropathiques poursuit simultanément trois axes : l'axe physique et mécanique, l'axe neurophysiologique et l'axe cognitivo-comportemental. En fonction de la pathologie initiale, l'accent est mis sur un des axes, voire sur certaines techniques de manière préférentielle, mais à ce jour il n'existe pas d'arbre décisionnel formel ni d'évaluation quantifiée de ces stratégies cliniques.

3.2.2.1. Approche physique et mécanique (34)

- Les mobilisations nerveuses

Les mobilisations du tissu nerveux sont décrites et utilisées couramment comme test diagnostique de souffrance radiculaire ou tronculaire et comme technique de rééducation à part entière. Ces techniques consistent dans un premier temps à mobiliser progressivement le tissu nerveux par rapport aux structures anatomiques voisines. Ensuite, on effectue une mise en tension des tissus nerveux soit à partir de l'extrémité distale du membre, soit à partir de l'extrémité proximale avec ou sans une mise en tension préalable au niveau du rachis. Enfin, les différentes composantes d'étirement sont associées pour obtenir la mobilisation maximale en regard de la zone lésée. La difficulté réside dans le nombre de répétitions et dans l'intensité de l'étirement pour éviter une recrudescence des douleurs. Les indications principales sont la névralgie cervico-brachiale, la myélopathie cervicarthrosique, le syndrome du canal carpien... Plusieurs études ont été réalisées et les résultats obtenus sont variables.

- Les mobilisations passives

Dans le cadre des névralgies cervico-brachiales ou des lombo-radiculalgies, des mobilisations rachidiennes sont réalisées. Dans les syndromes canaux, les mobilisations s'effectuent dans le sens de la diminution des pressions sur le contenu. Les effets des mobilisations passives cervicales et des ultra-sons ont été comparés chez 20 patients présentant une névralgie cervico-brachiale. Les patients ayant bénéficié des techniques de mobilisation cervicale ont vu l'intensité de leur douleur diminuer, ainsi que sa topographie. Au cours du test de mise en tension des racines du membre supérieur, l'amplitude a augmenté de manière significative.

- Les massages

Quand les douleurs neuropathiques persistent, des zones téno-cellulo-myalgiques apparaissent avec un épaissement du tissu sous-cutané, des tensions aponévrotiques, des douleurs tendineuses et des contractures musculaires. Ces zones sont douloureuses à la palpation et à la pression.

Des massages de type friction, palper-rouler, pétrissage superficiel et massage transversal profond sont réalisés. En général, les deux à trois premières séances sont douloureuses, mais ces techniques permettent de supprimer les modifications tissulaires et la douleur qui les accompagnent. Cependant, aucune étude n'a prouvé l'efficacité des massages dans les douleurs neuropathiques.

- Les ultra-sons

Ils sont utilisés pour leur action mobilisatrice et défibrosante sur les tissus mous. Les ultra-sons utilisés en continu ont un effet antalgique. Aucune étude n'a été retrouvée concernant les effets des ultra-sons dans les douleurs neuropathiques.

- L'éducation thérapeutique ciblée sur l'ergonomie des activités de la vie quotidienne et/ou du poste de travail.

Aucune étude n'a été retrouvée sur l'intérêt de l'ergonomie dans les douleurs neuropathiques. Le rééducateur met en place des stratégies, qu'elles soient posturales, matérielles (aides

techniques, aménagement de certains espaces comme le bureau ou les sièges utilisés) ou organisationnelles. Après essais, le patient sélectionne, choisit et s'entraîne à automatiser ces nouveaux éléments.

- Le reconditionnement à l'effort

Il n'y a pas eu d'étude spécifique sur le réentraînement à l'effort dans le cadre des douleurs neuropathiques. Le réentraînement et le reconditionnement à l'effort sont systématiquement proposés aux patients dès que les douleurs sont inférieures à 4/10 sur l'échelle numérique. Les exercices réalisés en individuel et en groupe ont pour objectif de restaurer l'amplitude, la fluidité et la célérité des mouvements, de lutter contre l'amyotrophie et de réentraîner le système cardio-respiratoire. Cela permet également au patient de mieux cerner son potentiel et ses limites à l'effort. Les exercices sont adaptés à chaque pathologie et à ses symptômes. Les courbatures sont fréquentes et le patient apprend à les différencier des douleurs neuropathiques. D'ailleurs, si celles-ci réapparaissent ou augmentent, les séances sont arrêtées.

3.2.2.2. Approche neurophysiologique (34)

- Stimulation électrique transcutanée antalgique ou électrothérapie de basse et de très basse fréquence.

Ces techniques ont été développées dans le paragraphe 3.2.1. Neurostimulations.

- La cryothérapie ou thermothérapie froide

Elle est utilisée pour son effet antalgique. Il a été démontré qu'une chute thermique comprise entre 7°C et 9°C est susceptible de bloquer la conduction algique. Lorsque la température cutanée est inférieure à 15°C, on obtient une analgésie cutanée superficielle. Des processus chimiques sont évoqués dans la transmission et l'acheminement du message douloureux à partir des terminaisons libres. Le froid pourrait ralentir ces processus chimiques. La cryothérapie ralentit donc la conduction nerveuse et permet une diminution de la spasticité, tout en apportant une sensation de confort au patient. Les sources de froid actuellement

utilisées sont variées et caractérisées par la vitesse de refroidissement et le seuil minimal de température qu'elles procurent. Les refroidissements lents sont provoqués par l'application de vessie de glace, de sachet de gel prérefrigéré, voire de manière plus historique par des immersions de membres dans l'eau glacée. La transmission du froid se fait par conduction thermique tissulaire. Les techniques de refroidissement rapide par cryothérapie gazeuse associée ou non au CO₂ donnent de bons résultats sur la douleur. Une diminution de la douleur après cryothérapie a été mise en évidence chez les patients victimes d'un AVC ou d'une sclérose latérale amyotrophique.

- La thérapie chaude

Quelles qu'en soient ses formes d'applications : parafangothérapie (thérapie balnéaire et des enveloppements), compresse chaude, infra-rouge, cette technique permet d'obtenir un relâchement musculaire global et une sensation de détente du patient, sans effet prouvé sur les douleurs neuropathiques.

- Les techniques de désensibilisation

Elles jouent sur le système du gate control et consistent à saturer d'informations les zones hyperesthésiques par des sollicitations manuelles ou mécaniques : immersion de l'extrémité ou du membre dans des récipients contenant du riz, des lentilles... Il n'y a pas eu d'étude spécifique sur les effets de ces techniques sur les douleurs neuropathiques.

- Les vibrations mécaniques transcutanées

Il s'agit d'appliquer sur la zone douloureuse et son pourtour immédiat des vibrations mécaniques dont la fréquence se situe autour de 100 hertz, avec une amplitude de 0,3 à 1 mm, sur des surfaces variant de 6 cm² à 200 cm² et ceci pendant une durée moyenne de 20 à 25 minutes. Le message afférent provoqué par les vibrations participerait à l'inhibition de la transmission du message douloureux et l'effet rémanent de l'antalgie, pendant plusieurs heures à plusieurs jours, laisse supposer la mise en jeu de neuromédiateurs. Les indications sont nombreuses et incluent les névralgies, les névromes et l'algothallucinoïse.

3.2.3. Traitements invasifs (4,24)

On peut réaliser des blocs anesthésiques, périphériques ou sympathiques, mais ils ont un effet limité dans le temps.

Il est également possible d'effectuer des infiltrations de corticoïdes et/ou d'anesthésiques, notamment dans les syndromes canaux. L'administration intrathécale d'analgésiques tels que la morphine, la clonidine, ainsi que plus récemment le ziconotide, bloqueur des canaux calciques spécifiques, peut aussi être proposée dans les douleurs neuropathiques réfractaires.

3.2.4. Traitements neurochirurgicaux (4,20)

Les interventions neurochirurgicales incluant la chirurgie ablatrice, c'est-à-dire le sectionnement nerveux, la cordotomie, la myélotomie, la mésencéphalotomie et la cingulotomie, et les stimulations techniques spinale et cérébrale peuvent être une option de traitement chez les patients avec un faible contrôle de la douleur, malgré le traitement pharmacologique. Les sectionnements de la zone d'entrée de la racine dorsale de la moelle épinière peuvent être utilisés dans les douleurs intractables suite à une avulsion cervicale ou lombaire. La drezotomie est la thermo-coagulation de l'entrée de la corne postérieure (DREZ : dorsal root entry zone). Malheureusement, les douleurs neuropathiques réapparaissent dans 60 à 80% des cas après deux ans. De ce point de vue, cette technique devrait être utilisée uniquement chez les patients ayant une espérance de vie inférieure à deux ans. Les performances d'une cordotomie cervicale percutanée, d'une myélotomie médiane, d'une mésencéphalotomie et d'une cingulotomie qui vise à interrompre des connexions au sein du système limbique et moduler l'impact émotionnel de la douleur, peuvent être utilisées chez les patients atteints de cancer terminal et souffrant de douleurs neuropathiques.

Les stimulations techniques comme la stimulation de la moelle épinière sont efficaces dans les CRPS (syndrome de douleur complexe régionale) de type I et II, les lésions de la moelle épinière, les lésions nerveuses périphériques et les névralgies post-zostériennes. La stimulation de la moelle épinière bloque la douleur en stimulant la colonne dorsale, ce qui inhibe la transmission de la douleur jusqu'au faisceau spinothalamique. De plus, la stimulation de la moelle épinière peut augmenter le taux de GABA, qui agit comme un agent inhibiteur dans les douleurs neuropathiques. La stimulation du cortex moteur par une électrode placée épiduralement peut diminuer les douleurs centrales comme les douleurs

d'anesthésie, les douleurs dues à une lésion de la moelle épinière ainsi que les douleurs du membre fantôme et de moignon. Les stimulations du cortex moteur augmentent le flux de sang cérébral dans le gyrus cingulaire, ce qui régule le degré d'analgésie. La stimulation cérébrale profonde a montré une efficacité chez les patients atteints de syndrome thalamique. On stimule soit le thalamus sensoriel, soit la région périaqueducale. Bien que les patients qui souffrent de douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements puissent bénéficier d'une approche neurochirurgicale, ces techniques ne doivent pas être considérées comme un traitement de première intention, même dans les douleurs neuropathiques centrales.

3.3. Méthodes psychologiques (34)

Comme chez tous les patients douloureux chroniques, les techniques psychothérapeutiques que sont l'hypnose, la relaxation, le biofeedback, les thérapies cognitive et comportementale, peuvent être proposées et apportent souvent un bénéfice substantiel. Ces techniques ont pour but d'apprendre au patient à se détendre et diminuer les tensions aussi bien musculaires que psychiques. La relaxation et le biofeedback négatif peuvent être réalisés de manière autonome par le patient après quelques séances d'apprentissage. L'éducation thérapeutique du patient lui permet de comprendre les causes, les conséquences de ses douleurs et comment mieux les appréhender ou les gérer. Des études complémentaires de bonne qualité méthodologique sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces techniques dans les douleurs neuropathiques.

3.4. Modalités pratiques de la prise en charge (35)

Il existe à ce jour plusieurs outils d'aide au diagnostic, validés pour les douleurs neuropathiques de l'adulte. Parmi eux, l'outil DN4 (douleur neuropathique en 4 questions), qui comporte une partie interrogatoire fondée sur des descriptions visant à rechercher la présence de certains symptômes spécifiques et une partie examen clinique, a fait l'objet d'une validation complète en français (grade A). Si le score est supérieur ou égal à 4, le DN4 permet de dépister une douleur neuropathique avec une sensibilité et une spécificité excellente.

QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque élément des 4 questions ci-dessous.

QUESTIONS POSÉES AU PATIENT		
QUESTION 1 :		
La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?	OUI	NON
Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESTION 2 :		
La douleur est-elle associée à un ou plusieurs des symptômes suivants dans une même région?	OUI	NON
Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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
une hypoesthésie au toucher?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
une hypoesthésie à la piqure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESTION 4 :		
La douleur est-elle provoquée ou intensifiée par :	OUI	NON
le frottement?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point
NON = 0 point

Score du patient :	/10
---------------------------	------------

Figure 17 : Questionnaire DN4

Selon une étude menée en Alsace et présentée au congrès de la Société Française de Rhumatologie, les douleurs neuropathiques sont insuffisamment diagnostiquées par le généraliste, avec un taux d'inscription dans le dossier médical de seulement 21%. La plupart des études sur les douleurs neuropathiques ayant été menées en milieu hospitalier, Rose-Marie Javier, de l'hôpital de HautePierre à Strasbourg, et ses collègues, se sont intéressés à leur prévalence et leur prise en charge en médecine générale. Selon l'analyse des 544 questionnaires récupérés auprès de patients suivis dans quatre cabinets situés en Alsace, 204 patients (37,5%) déclaraient souffrir de douleurs chroniques depuis au moins trois mois. Après analyse de l'auto-questionnaire DN4, les douleurs neuropathiques étaient avérées chez 53 d'entre eux, soit 9,7 des répondants.

Présentes depuis 6,3 ans en moyenne, ces douleurs neuropathiques étaient en premier lieu secondaires à des rachialgies communes (32%), « contrairement aux données publiées évoquant une prédominance des neuropathies diabétiques dans les pays développés », notent les chercheurs dans le résumé de leur communication. Ils mettent en évidence une nette sous-déclaration dans le dossier médical, l'existence de la douleur neuropathique n'étant inscrite que pour 21% des personnes en présentant une, selon l'auto-questionnaire DN4.

« La mauvaise prise en charge des douleurs neuropathiques en soins primaires semble résulter d'une insuffisance de diagnostic plutôt que de l'utilisation d'un traitement inapproprié », concluent les chercheurs. Parmi les patients dont les douleurs neuropathiques étaient consignées dans le dossier, 100% recevaient en effet un traitement approprié.

Il existe des fiches élaborées par différents laboratoires, destinées aux patients souffrant de douleurs.

La Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleurs a élaboré des recommandations de prise en charge des douleurs neuropathiques. Dans les tableaux suivants, une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuves avec des essais comparatifs randomisés et une analyse de décision basée sur des études bien menées. Une recommandation de grade B est basée sur une présomption scientifique issue d'études de niveau de preuves intermédiaire, avec des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées et des études de cohorte. Une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuves, avec des études cas-témoin, des études comparatives comportant des biais importants, des études rétrospectives et des séries de cas.

- Principes valables pour tous les traitements

Lors d'une première consultation, une évaluation initiale est nécessaire, afin de décrire précisément la douleur, d'une façon compréhensible par toutes les personnes qui vont être amenées à consulter le dossier. Pour cette évaluation, il est nécessaire de connaître les antécédents médicaux, chirurgicaux personnels et familiaux du patient.

Cette évaluation comprend :

- un bilan permettant de définir les caractéristiques de la douleur
- une auto-évaluation de l'intensité de la douleur
- une recherche du retentissement social, scolaire ou professionnel et économique de la douleur chronique
- l'analyse des résultats des traitements antérieurs, médicamenteux ou non
- la recherche systématique de troubles anxieux, dépressifs ou de manifestations psychopathologiques.

Dans la pratique, les médecins suivent les recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur mais tout dépend de l'historique du patient : il faut savoir s'il a déjà essayé un ou plusieurs traitements et pendant combien de temps afin de déterminer si le médicament a été testé dans de bonnes conditions. Puis, en fonction des résultats, le médecin propose un traitement tout en respectant les recommandations de la SFETD.

Lors de la mise en route du traitement, le médicament est initié à faible dose puis l'augmentation se fait par paliers en fonction de son efficacité et de la tolérance du patient. Ces deux paramètres sont réévalués régulièrement.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins six mois et au bout de six à huit mois de traitement efficace à doses stables, il est possible de réduire progressivement la posologie.

Il faut également penser à la prise en charge des troubles associés tels que l'anxiété, la dépression ou les troubles du sommeil, s'il y a des douleurs malgré le traitement ou si ces troubles sont importants. Il est également nécessaire de traiter les autres types de douleurs qui peuvent accompagner les douleurs neuropathiques.

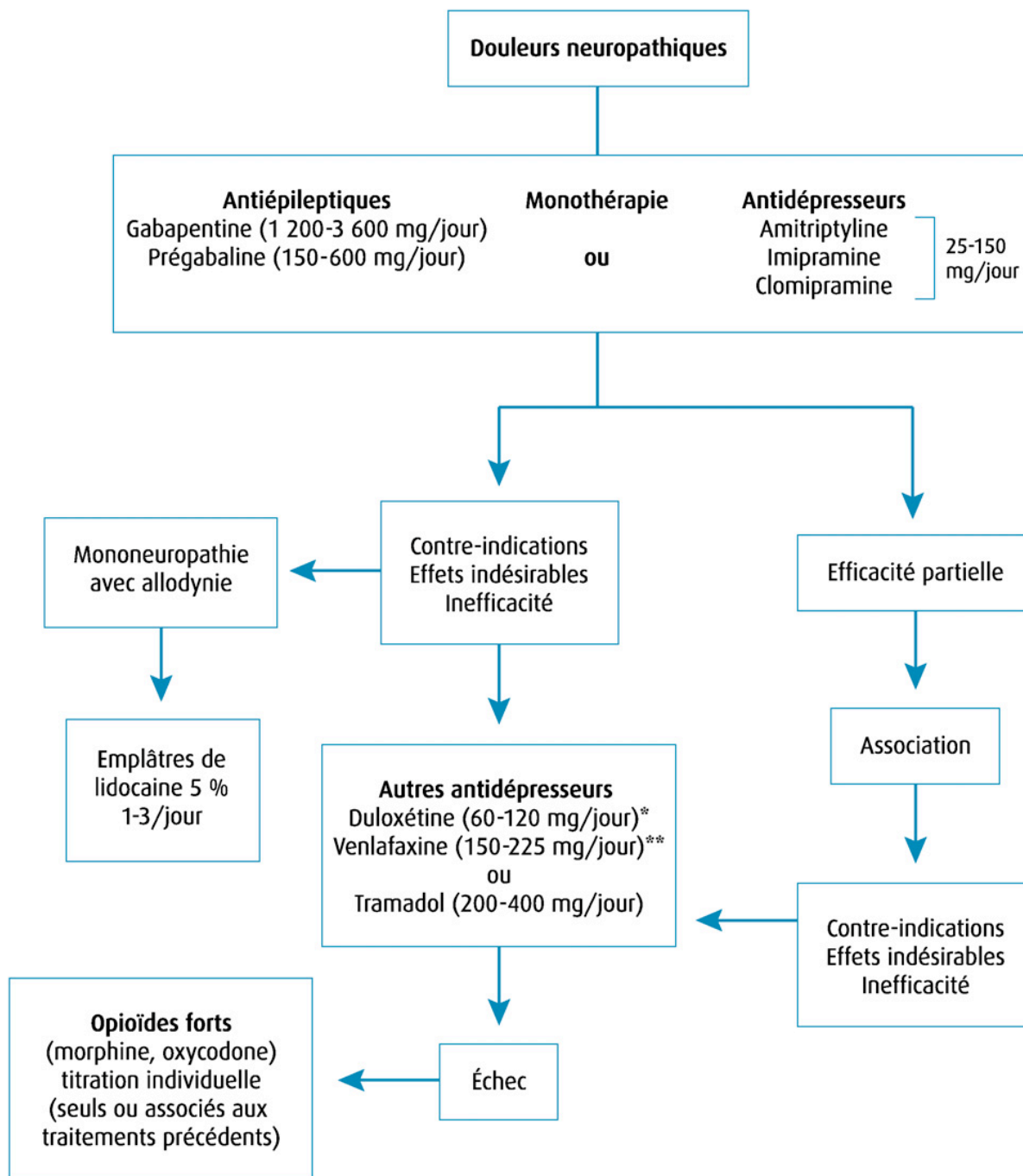


Figure 18 : algorithme thérapeutique de première et seconde intention des douleurs neuropathiques (36)

Traitements	Ndp	Grade de recommandation	AMM en analgésie chez l'adulte	Recommandation
<i>Antidépresseurs tricycliques</i>				
Amitriptyline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies, études négatives dans la douleur neuropathique du VIH)	AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention
Imipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 ^{re} intention
Clomipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 ^{re} intention
Maprotiline	2	B (présomption d'efficacité)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 ^{de} intention
<i>Antidépresseurs ISRNA</i>				
Duloxetine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique)	AMM douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention (polyneuropathie douloureuse du diabète)
Venlafaxine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie sensitive)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 ^{de} intention
<i>Antiépileptiques</i>				
Gabapentine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans les neuropathies douloureuses du diabète)	AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention
Prégabaline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans la radiculopathie lombosacrée et la douleur après AVC)	AMM douleur neuropathique périphérique et centrale de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention

Traitements	Ndp	Grade de recommandation	AMM en analgésie chez l'adulte	Recommandation
<i>Opiacés</i>				
Tramadol	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique y compris pour l'association avec le paracétamol)	AMM douleur modérée à intense	Recommandé en 2 ^{de} intention ou en 1 ^{re} intention si crises douloureuses ou douleur inflammatoire associée
Sulfate de morphine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en particulier douleur d'origine cancéreuse	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents ^a
Oxycodone	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur chronique d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents ^a
Emplâtres de lidocaïne	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la douleur post-zostérienne mais une étude multicentrique négative)	AMM douleur neuropathique post-zostérienne	Recommandé en 1 ^{re} intention dans la DPZ chez le sujet âgé présentant une allodynie chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués

Ndp : niveau de preuve.
^a Les opiacés forts ne constituent pas un traitement de première intention de la douleur chronique non cancéreuse.

Tableau 1 : synthèse des traitements médicamenteux de niveau A ou B commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques et libellés des AMM (3)

	Dose initiale et paliers d'augmentation ^a	Doses moyennes et maximales ^a	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfices
Imipramine Amitriptyline Clomipramine	10–25 mg le soir Paliers de 5 mg (sujet âgé) à 25 mg	75–150 mg/j, 1–2 fois/j max. : 300 mg/j (imipramine)	Dysurie, bouche sèche Hypotension orthostatique, céphalées Troubles de l'accommodation Constipation, sueurs, prise de poids Somnolence, vertiges, troubles cognitifs Troubles cardiovasculaires (rythme, conduction)	Glaucome à angle fermé Obstacle urétrorostatique Infarctus du myocarde récent Abaissement du seuil épileptogène	Amélioration de la dépression à doses \geq 75 mg/j, amélioration de l'insomnie (amitriptyline), prévention des attaques de panique (clomipramine)
Duloxétine	30–60 mg Paliers de 30–60 mg	60–120 mg/j, 1–2 fois/j	Nausées/vomissements, constipation, anorexie Bouche sèche, impression vertigineuse Somnolence, insomnie, sueurs, fatigue	Insuffisance hépatique HTA non contrôlée	Amélioration de la dépression et de l'anxiété généralisée
Gabapentine	300 mg le soir (100 mg sujet âgé) Paliers de 100 mg (sujet âgé) à 300 mg	1200–3600 mg, 3 fois/j	Somnolence, asthénie, impression vertigineuse Nausées, anorexie, sécheresse de la bouche Céphalées, œdèmes périphériques Prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine. Réduire les doses chez la personne âgée	Amélioration des troubles du sommeil
Prégabaline	75–150 mg Paliers de 75 mg (25 mg sujet âgé)	300–600 mg, 2 fois/j en deux ou trois prises	Somnolence, asthénie, impression vertigineuse Nausées, anorexie, sécheresse de la bouche Céphalées, œdèmes périphériques Prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine Réduire les doses chez la personne âgée	Amélioration des troubles du sommeil et de l'anxiété généralisée

	Dose initiale et paliers d'augmentation ^a	Doses moyennes et maximales ^a	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfices
Lidocaïne emplâtre médicamenteux	1–3 patches/j selon l'étendue de l'aire douloureuse	1–3 patches/j, 12 h/j	Effets locaux : prurit, irritation, allergie	À appliquer sur peau saine	Pas d'effet systémique
Opiacés forts	10–30 mg, 2 fois/j (morphine retard) Titration avec morphine rapide/4 h	Augmentation de la doses/48–72 h, de 30–50 % Titration individuelle	Nausées/vomissements, anorexie, constipation Flou visuel, bouche sèche, somnolence Fatigue, dysurie, prurit, troubles cognitifs	Précaution d'emploi propres aux morphiniques, pas en première intention	Rapidité de l'effet Efficacité sur la douleur nociceptive/inflammatoire
Tramadol	50 mg, 1–2 fois/j Paliers de 50–100 mg	200–400 mg/j en 2 à 4 prises 300 mg/j après 75 ans	Vertige, nausées/vomissements, constipation, somnolence Céphalées, sécheresse de la bouche, dysurie Clairance de la créatinine < 30 ml/h	Précautions d'emploi en cas d'association avec IRS, IRSNA et ADT Abaissement du seuil épileptogène	Rapidité de l'effet Efficacité sur la douleur nociceptive/inflammatoire

AVK : antivitamines K ; IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase ; ADT : antidépresseur tricyclique ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

^a Les posologies s'appliquent à l'adulte, pour l'enfant, mieux vaut s'adresser à un médecin algologue pédiatre.

Tableau 2 : initiation, doses d'entretien et principaux effets indésirables des traitements pharmacologiques recommandés dans les douleurs neuropathiques (3)

Traitements	Niveau de preuve scientifique	Grade de recommandation	Recommandation
Neurostimulation transcutané	2	B (présomption d'efficacité)	Recommandée dans douleur neuropathique périphérique localisée
Neurostimulation médullaire	2	B (présomption d'efficacité)	Recommandée dans les lombosciatiques chroniques postopératoires avec radiculalgie prédominante
Thérapie cognitivocomportementale	2	B (présomption d'efficacité)	Peut être proposée
Acupuncture	2	B (présomption d'efficacité dans la douleur post-zostérienne)	Peut être proposée dans la douleur post-zostérienne

Tableau 3 : synthèse des arguments scientifiques de niveau de preuve B pour les traitements non médicamenteux évalués dans les douleurs neuropathiques (3)

4. Voies de recherche

4.1. Recherches concernant des anti-douleurs vrais

4.1.1. L'opiorphine (37,38)

L'opiorphine est une molécule qui a été isolée, purifiée, séquencée et caractérisée à l'échelle moléculaire par l'Institut Pasteur. C'est une molécule antidouleur d'origine naturelle aussi efficace que la morphine, sans les effets indésirables majeurs associés à celle-ci. Il s'agit d'une molécule endogène chez l'homme, qui présente un pouvoir antalgique aussi puissant que la morphine et un effet antidépresseur aussi efficace que l'imipramine, ceci à des doses équivalentes voire inférieures, d'après des chercheurs français qui espèrent mettre au point un médicament à base d'opiorphine traitant ces deux affections. Les effets indésirables sont bien moins importants avec l'opiorphine, puisqu'il n'y a pas l'accoutumance et la constipation de la morphine, ni les réactions secondaires d'hyperexcitation, l'effet sédatif et l'affectation de la mémoire à long terme de l'imipramine et le pouvoir addictif est réduit.

En 2010, Catherine Rougeot, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, parle de l'opiorphine : « Dans le processus très complexe de la douleur régulé par le cerveau, certains nerfs de la moelle épinière agissent comme des centres de contrôle de la transmission des messages douloureux et libèrent en parallèle des opiacés naturels : les enképhalines. Ces dernières vont se fixer sur des récepteurs spécifiques pour atténuer ou supprimer la sensation douloureuse, en bloquant la transmission des messagers de la douleur. Par un phénomène de régulation physiologique, ces opiacés naturels sont rapidement détruits par deux enzymes spécifiques présentes à la surface des cellules. D'où le recours à la morphine, car ce mécanisme induit par l'organisme en réponse à un stress douloureux aigu n'est pas assez puissant face à des douleurs intenses et durables». Il faut bien faire la différence entre la douleur aiguë, qu'il est nécessaire de ressentir pour que notre organisme puisse réagir de manière adéquate au signal SOS induit lors d'une blessure par exemple, et la douleur chronique qui est pathologique ; ces mécanismes physiologiques assurent l'équilibre pronociception/antinociception. « Baptisée opiorphine, cette molécule renforce l'activité des enképhalines qui contrôlent les mécanismes de la perception douloureuse. Toutefois, l'opiorphine n'agit pas directement sur les récepteurs opioïdes pour bloquer les messages de la douleur, mais prolonge et amplifie l'action des opiacés naturels en bloquant l'action des deux ecto-enképhalinase NEP (neutral

endopeptidase) et APN (aminopeptidase N), chargées de les détruire très rapidement. Le blocage des deux enzymes est nécessaire pour protéger les enképhalines de l'inactivation. Les analyses du laboratoire ont montré que l'opiorphine est capable de calmer les douleurs aiguës intenses aussi efficacement que la morphine, sans en avoir les effets indésirables. Pour l'instant, en réussissant à transformer la molécule en un dérivé fonctionnel plus stable, nous avons franchi une étape déterminante dans la mise au point d'un mime synthétique, c'est-à-dire d'un « candidat-médicament » contre la douleur. Notre objectif dorénavant, avec l'appui de fonds supplémentaires, est de finaliser le développement d'une nouvelle classe de médicaments analgésiques, présentant un minimum d'effets indésirables ».

La demi-vie de l'opiorphine est de 5 minutes, c'est pourquoi il était nécessaire d'élaborer une molécule mimétique du peptide natif plus stable métaboliquement, avec un caractère lipophile supérieur, tout en préservant l'affinité et la spécificité de l'opiorphine. Pour cela, une étude structure-activité a été menée pour déterminer les groupes fonctionnels du peptide impliqués dans l'activité inhibitrice vis-à-vis des deux ectopeptidases. Il a été découvert que les trois acides aminés de la partie N-terminale sont essentiels à l'activité anti-APN, que les trois acides aminés de la partie C-terminale sont essentiels à l'activité anti-NEP et que la phénylalanine centrale est un résidu fondamental essentiel aux deux activités.

L'équipe de l'Institut Pasteur à Paris en collaboration étroite avec une équipe de Nancy (centre ETAP-éthologie appliquée) a mesuré les pouvoirs analgésiques et antidépresseurs de l'opiorphine chez les rats.

Une étude préclinique non réglementaire est en cours, dans laquelle les chercheurs testent l'efficacité et la toxicité de plusieurs dérivés chez le rat afin de sélectionner la molécule la plus efficace et la moins toxique pour la suite des essais. Une fois l'étude préclinique achevée, normalement d'ici fin 2012, une étude préclinique réglementaire chez une deuxième espèce débutera avec un lot GLP, c'est-à-dire un lot contenant une quantité importante de substance. C'est ce même lot qui sera utilisé pour les essais des phases cliniques 1 et 2, qui étudient respectivement la toxicité et l'efficacité de la molécule chez l'homme et qui devraient avoir lieu en 2013 et 2014. Le but final est d'obtenir une AMM.

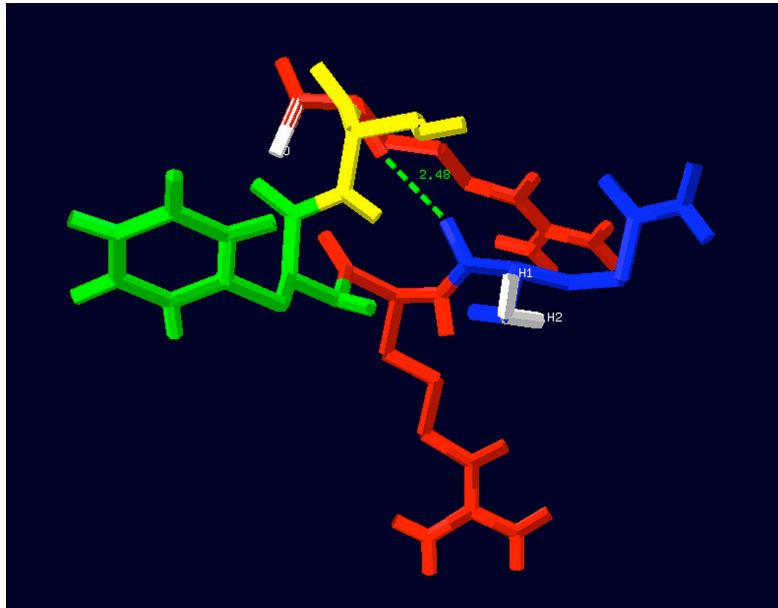


Figure 19 : représentation en 3D de l'opiorphine (Catherine Rougeot)

- Découverte de l'opiorphine

L'aventure a commencé par la découverte d'un gène codant pour un nouveau précurseur hormonal chez le rat. Le produit de maturation du précurseur a été caractérisé à l'échelle moléculaire et baptisé sialorphine. C'est un petit peptide de cinq acides aminés, qui se fixe sur un récepteur qu'il a fallu identifier afin de déterminer par la suite sa fonction. Les chercheurs ont d'abord identifié les tissus cibles, puis les cellules cibles et enfin les molécules cibles. Ensuite, la molécule cible a été séquencée puis purifiée et les fonctions de la sialorphine ont été identifiées : il s'agit d'un inhibiteur compétitif de la NEP et de l'APN. Etant donné les propriétés innovantes de la sialorphine chez le rat, les recherches ont été dirigées vers un homologue fonctionnel chez l'homme, en particulier dans la salive humaine. Un composant ayant la capacité d'inhiber la NEP a été extrait et isolé. Puis, à l'aide de divers modèles de pharmacologie moléculaire et cellulaire, le peptide identifié s'est révélé être un inhibiteur double des activités NEP et APN humaines. Ce peptide a été baptisé opiorphine.

- Mécanisme d'action

Chez les mammifères, les métallo-ectopeptidases à zinc contrôlent l'activité de nombreux médiateurs peptidiques neuroendocriniens qui coordonnent la dynamique des réactions adaptatives de l'organisme à un changement environnemental. Les enképhalines sont des

neuropeptides des voies opioïdiques sécrétés en réponse à certaines situations de stress – physique ou psychologique – qui sont très rapidement détruits par les deux métallo-ecto-peptidases membranaires, NEP et APN. Les enképhalines jouent un rôle crucial dans le contrôle des voies de neurotransmission de la douleur et dans la modulation de l'activité des structures cérébrales régissant, en outre, la motivation et l'équilibre adaptatif des états émotionnels. Leur action est spécifiquement transmise via une interaction de haute affinité avec les récepteurs membranaires μ et δ -opioïdes. Face à l'importance des constantes biologiques régulées par le système opioïde, l'identification des mécanismes qui contrôlent, en amont, l'activité des signaux enképhalines, revêt une importance fondamentale tant sur les plans physiologique que thérapeutique. L'opiorphine est un double inhibiteur des activités NEP et APN et protège in-vitro la Met-enképhaline de la dégradation par ces deux ectoenzymes. Cette molécule exerce une activité antinociceptive puissante à 1 mg/kg IV, similaire à celle de la morphine à 6 mg/kg par voie intra-péritonéale (IP) ou à 2 mg/kg IV. De plus, l'effet antalgique induit par l'opiorphine est bloqué en présence d'un antagoniste des récepteurs opioïdes, la naloxone, ce qui indique que son action antinociceptive est relayée par les voies opioïdiques endogènes dépendantes de ces récepteurs.

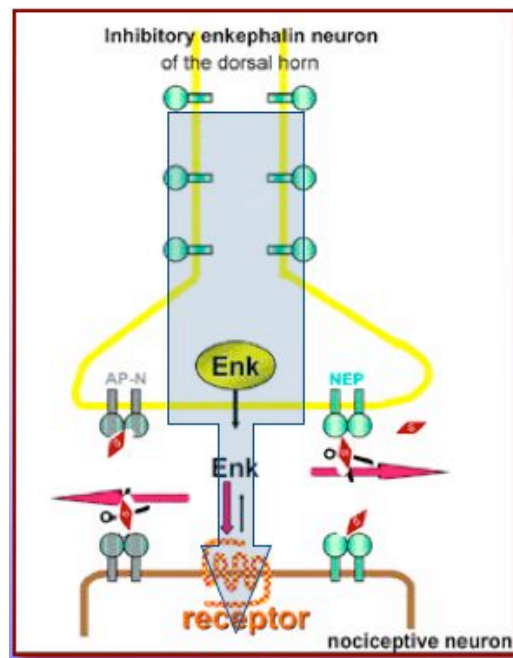


Figure 20 : schéma de l'action de l'opiorphine par Anthony Turner, modifié par Catherine Rougeot (25/08/2011)

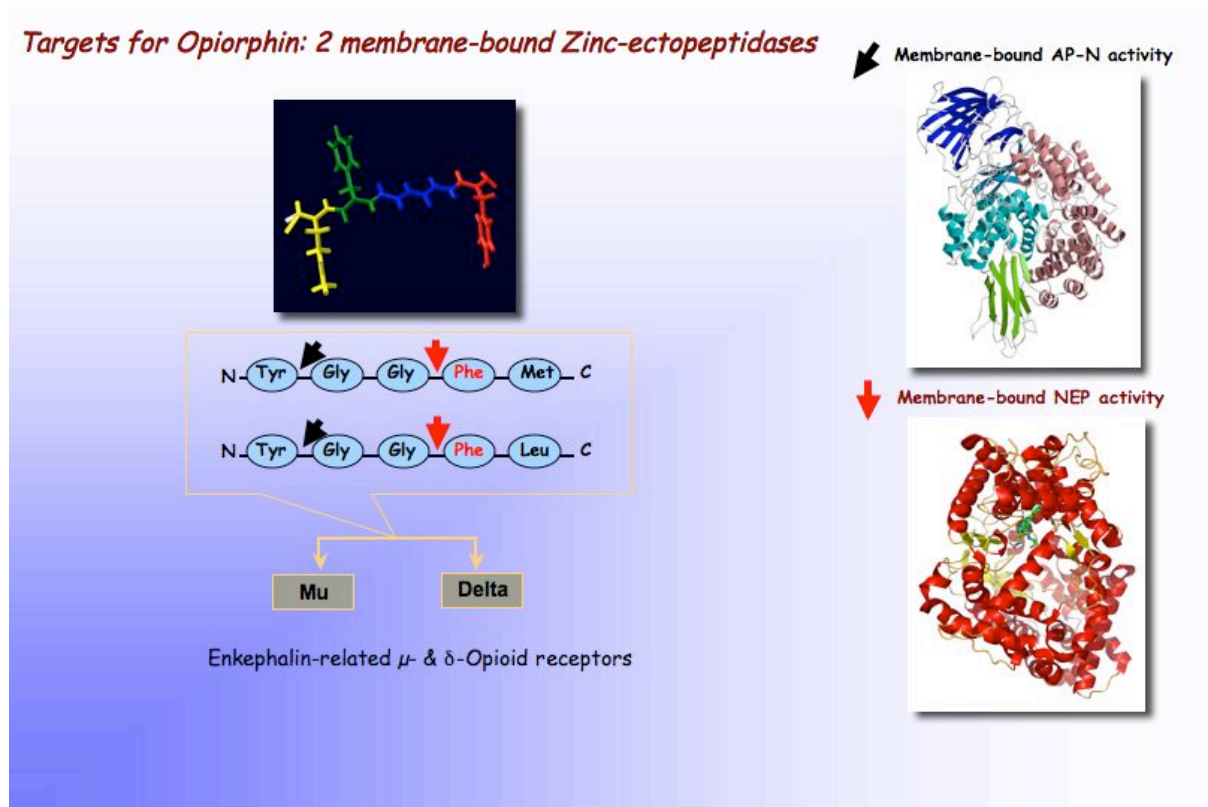


Figure 21 : mécanisme d'action de la NEP et de l'APN, cibles de l'opiorphine (Catherine Rougeot)

Voici les résultats des chercheurs de l'Institut Pasteur, publiés dans le *Journal of Physiology and Pharmacology*. (37)

Le but des études sur le rat était de comparer l'opiorphine avec la morphine dans leur efficacité analgésique, en termes de durée et d'intensité des réponses, et de survenue des effets indésirables majeurs, avec un accent sur le profil d'effets indésirables à des doses équianalgésiques. Une conclusion cohérente était que l'opiorphine suscite des effets indésirables minimes associés à la morphine, pour des doses systémiques actives de 1 à 2 mg/kg par voie IV, qui produisent une analgésie comparable dans les modèles, bien établis et validés expérimentalement, de douleur sensible à la morphine chez le rat. Ces modèles incluent une nociception aiguë induite mécaniquement et contrôlée au niveau supraspinal, une nociception aiguë induite thermiquement et contrôlée au niveau spinal et une nociception aiguë, tonique et inflammatoire, induite chimiquement. Ces données sont également comparables avec celles d'autres études récentes démontrant que l'effet supprimeur de la douleur par l'administration d'opiorphine à des doses centrales actives de 5 μ g/kg par voie intracérébroventriculaire (ICV) est aussi efficace que la morphine à 10 μ g/kg par voie ICV sur la douleur aiguë induite thermiquement, chez la souris.

Compte tenu de toutes les données, il est important de signaler qu'à travers ces quatre modèles de douleurs induites par des stimuli de modalité et d'intensité différentes, l'opiorphine est aussi efficace que la morphine en termes de délai d'action et d'effet-dose. Cependant, elle semble moins efficace que la morphine au niveau de la puissance inhibitrice maximale et de la durée d'action. Plus généralement, le pouvoir analgésique de l'opiorphine varie de 30 à 60%, à une dose de 1 à 2 mg/kg IV ou 5 µg/kg ICV, alors qu'il varie de 40 à 80% pour la morphine à 1 à 2 mg/kg IV, 6 mg/kg IP ou 10 µg/kg ICV. Comme observé par d'autres groupes de recherche utilisant des inhibiteurs synthétiques de la NEP et de l'APN, l'inhibiteur naturel qu'est l'opiorphine ne produit pas l'effet analgésique maximum produit par la morphine. Cette observation laisse suggérer que le niveau local d'enképhalines endogènes, libérées en réponse aux stimuli nociceptifs et protégées ensuite de la dégradation par l'opiorphine, soit trop faible pour saturer les récepteurs aux opioïdes. Un tel mécanisme intégré protège les récepteurs d'une sur-stimulation comme c'est le cas dans l'induction causée par les agonistes μ -opioïdes exogènes, comme la morphine.

Il a été montré que la réponse analgésique induite par l'administration systémique d'opiorphine dans la douleur inflammatoire chimique chez le rat requiert préférentiellement l'activation des voies μ -opioïdes endogènes. Les récepteurs μ sont des composants critiques du système opioïde, nécessaires à l'action antinociceptive des ligands opioïdes sur les neurones cibles périphériques et spinaux. Une autre étude a montré que l'effet analgésique induit par l'administration centrale d'opiorphine, dans le modèle de douleur thermique chez des souris, se produit via l'activation des récepteurs endogènes μ et δ -opioïdes.

Par ailleurs, dans des études de liaisons utilisant des cellules portant les récepteurs opioïdes, il a été montré que contrairement aux agonistes opioïdes, l'opiorphine ne se lie pas directement aux récepteurs μ et δ -opioïdes, même pour des concentrations inhibitrices des ectopeptidases. Ainsi, tous ces résultats ont amené les chercheurs à conclure que l'opiorphine est un inhibiteur de la perception de la douleur via l'activation des voies μ et δ -opioïdes, dépendante des enképhalines endogènes libérées en réponse aux stimuli douloureux.

De façon intéressante, l'opiorphine est dix fois plus puissante, en terme de dose-effet dans l'efficacité de suppression de la douleur, par rapport à l'inhibiteur synthétique de la NEP et de l'APN, RB101 développé par B. Roques. Cela suggère que le double inhibiteur naturel qu'est l'opiorphine, porte une signature structurale, adaptée in vivo en terme d'affinité, de sélectivité et de biodisponibilité, aux caractéristiques fonctionnelles et topologiques de ses cibles. En outre, le faible degré de risques d'addiction et de tolérance, observé après traitement subchronique avec l'opiorphine, comparé à la morphine, peuvent résulter d'une occupation

limitée et d'une stimulation spécifique des récepteurs opioïdes, ainsi que d'un mécanisme non altéré de recyclage des récepteurs opioïdes dans un état pleinement actif à la surface cellulaire. Conformément aux résultats, l'opiorphine augmente la durée de vie des enképhalines endogènes qui sont libérées en relation avec la nature et l'intensité du stimulus douloureux dans les voies spécifiquement impliquées dans le contrôle de la nociception. Elle pourrait ainsi activer de manière spécifique et limitée les voies dépendantes des récepteurs opioïdes, minimisant ainsi la stimulation excessive des récepteurs opioïdes et l'apparition des effets indésirables qui sont associés aux agonistes opiacés exogènes tels que la morphine.

Plusieurs études ont pointé le système dopaminergique mésocorticolimbique, en particulier les neurones qui projettent de l'aire ventrale tegmentale jusqu'au nucleus accumbens, comme un site critique de l'initiation de la dépendance psychologique aux drogues telles que les opiacés, la cocaïne et les cannabinoïdes. Un ensemble important de données fournit également des preuves de l'existence d'interactions bidirectionnelles fonctionnelles entre la transmission des opioïdes endogènes et la dopamine pour moduler les comportements émotionnels de la motivation et du plaisir. C'est probablement une des raisons majeures pour lesquelles l'administration systémique répétée d'opiorphine, à une dose analgésique, activant les voies opioïdes endogènes, induit une pharmacodépendance modérée, soit chez 25% des rats traités mais pas un effet de manque comme celui associé aux opioïdes.

Il a été déclaré que tout analgésique qui produit moins d'effets indésirables que la morphine à des doses équivalents serait un progrès puisqu'il améliorerait la qualité de vie du patient. Il est clair que d'après les données présentées, l'opiorphine pourrait conduire à de nouveaux analgésiques dotés d'une puissance antinociceptive similaire à celle de la morphine, mais avec une propension limitée à induire les effets indésirables des opioïdes. L'optimisation chimique de l'opiorphine, pour générer des dérivés fonctionnels dotés d'une biodisponibilité (lipophilie et résistance métabolique) améliorée par rapport au peptide natif, pourrait conduire à une nouvelle classe de composés analgésiques.

Certes, l'opiorphine semble être une molécule prometteuse dans les douleurs nociceptives, mais il faudra attendre la suite des recherches et des essais pour mesurer son efficacité dans les douleurs neuropathiques.

4.1.2. L'acide alpha-lipoïque : un nouveau traitement des douleurs neuropathiques chez les patients diabétiques ? (9)

La neuropathie est une complication microvasculaire du diabète qui est responsable d'une morbidité considérable et d'une diminution de la qualité de vie. Les neuropathies périphériques débutent aux orteils puis se propagent aux pieds et aux jambes. En plus de la diminution des sensations, qui est un facteur de risque pour le développement d'ulcères neuropathiques du pied, les douleurs neuropathiques peuvent être un signe de polyneuropathie. Comme cela a été expliqué dans les généralités, l'hyperglycémie induit la production de radicaux libres d'oxygène, ce qui conduit au final à la dégradation de cellules neuronales et endothéliales. Les antioxydants, tels que l'acide alpha-lipoïque, pourraient théoriquement être efficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques chez le diabétique. Les traitements par antiépileptiques, antidépresseurs et opioïdes sont limités dans leur efficacité et n'ont pas d'effets sur le processus par lequel l'hyperglycémie mène aux dommages cellulaires. En 1951, l'acide alpha-lipoïque a été identifié comme étant un coenzyme dans le cycle de Krebs. C'est un puissant antioxydant, présenté comme étant capable de réduire les complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète dans les modèles animaux. Une récente étude chez des patients souffrant de diabète de type I a montré une normalisation de la formation accrue de produits de glycation avancée et une réduction de la voie des hexosamines. En prévenant les dommages causés par l'hyperglycémie, l'acide alpha-lipoïque peut non seulement être un traitement analgésique mais aussi améliorer la fonction nerveuse. Comparé aux médicaments utilisés actuellement, l'acide alpha-lipoïque présente quelques effets indésirables.

D'après les études versus placebo, l'acide alpha-lipoïque induit une diminution cliniquement pertinente et significative des douleurs neuropathiques, lorsqu'il est administré pendant une période de trois semaines à un dosage de 600 mg par jour. Nous ne pouvons pas conclure que les améliorations significatives constatées après l'administration orale d'acide alpha-lipoïque sur une période de cinq semaines, à un dosage de plus de 600 mg par jour, soient cliniquement pertinentes. Des recherches supplémentaires sont nécessaires avant d'émettre des conclusions définitives à propos de l'administration orale d'acide alpha-lipoïque. Il n'y a, à présent, pas de publication dans laquelle les effets d'un traitement à long terme d'acide alpha-lipoïque par voie intraveineuse ou orale sont présentés.

4.1.3. Les β -2 agonistes (39,40)

Selon une étude présentée en mai 2010 au Congrès Francophone d'Allergologie, la prévalence des douleurs neuropathiques post-chirurgicales est moins importante chez les patients traités par β -2 agonistes au long cours, ce qui suggère leur intérêt dans ce type de douleurs.

Des essais ont été réalisés sur un modèle murin de neuropathie induite par une pièce de polyéthylène placée de façon unilatérale, autour du nerf sciatique chez une souris. Il a été démontré préalablement que ce modèle animal est sensible au traitement chronique mais pas au traitement aigu par des antidépresseurs. L'allodynie mécanique a été évaluée grâce aux filaments de von Frey.

L'implantation unilatérale de la pièce de polyéthylène a induit une allodynie mécanique homolatérale prolongée. Les chercheurs ont étudié les conséquences d'un traitement à long terme par la terbutaline à hauteur de 0,5 mg/kg par voie intrapéritonéale, deux fois par jour. Ce traitement a supprimé l'allodynie induite par le polyéthylène au bout de dix jours, comparé à un traitement par solution saline. Cependant, le traitement n'a aucun effet sur le seuil de retrait de la patte chez les souris qui ont la solution saline et sur le seuil de retrait de la patte controlatérale chez les souris ayant une lésion du nerf sciatique. Pour déterminer la dose efficace la plus faible de terbutaline, une gamme de doses de terbutaline a été étudiée chez des groupes indépendants de souris pour chaque dose. Les chercheurs ont observé une action anti-allodynique de la terbutaline à 5 mg/kg, 0,25 mg/kg et 0,125 mg/kg. Aucun effet significatif d'un traitement chronique n'était présent à 0,05 mg/kg ou après un traitement par solution saline. Une analyse de régression non linéaire a donné une concentration nécessaire pour réduire de 50% la douleur de 0,078 mg/kg, mais ce résultat doit être considéré avec précaution, car des changements brusques dans les réponses ont été observés entre 0,05 et 0,125 mg/kg. Ceci est une gamme très étroite pour une étude in vivo. Pour toutes les doses, le traitement n'a pas eu d'influence sur le seuil de retrait de la patte arrière controlatérale à la procédure chirurgicale. L'action anti-allodynique de la terbutaline n'est pas lié à une analgésie généralisée ou non spécifique.

Pour évaluer l'efficacité de la terbutaline, la nortriptyline, un antidépresseur tricyclique, a été utilisé comme molécule de référence à une posologie de 5 mg/kg par voie intrapéritonéale, deux fois par jour. La nortriptyline est utilisé contre les douleurs neuropathiques. Le traitement chronique par cette molécule, contrairement au traitement aigu, soulage l'allodynie et la durée de l'effet thérapeutique est similaire à celle observée avec la terbutaline. Il a aussi

été confirmé que l'action antiallodynique de la terbutaline est liée spécifiquement à la stimulation des β 2-adrénorécepteurs. Pour prouver ceci, les souris traitées chroniquement avec la solution saline ou la terbutaline ont reçu une co-administration d'antagoniste des β 2-adrénorécepteurs. Ce co-traitement a supprimé l'action antiallodynique de la terbutaline à 0,5 mg/kg et à 0,125 mg/kg. Cependant, l'antagoniste des β 2-adrénorécepteurs n'a pas d'effet sur le seuil de retrait de la patte arrière controlatérale à la procédure chirurgicale, ni sur le seuil de retrait de la patte chez les autres souris. Pour éliminer l'implication possible des β 1-adrénorécepteurs dans l'effet anti-allodynique de la terbutaline, les souris ont reçu des co-injections de terbutaline à 0,125 mg/kg avec un antagoniste sélectif des β 1-adrénorécepteurs, le métoprolol à 10 mg/kg pendant cinq jours. Cet essai n'a pas modifié l'effet de la terbutaline. Dans un groupe de souris traitées chroniquement par la terbutaline à 0,125 mg/kg, deux fois par jour pendant au moins trois semaines, le traitement a été interrompu pour évaluer le délai avant l'apparition d'une rechute. Le délai était similaire à celui observé après des co-injections systémiques avec l'antagoniste des β 2-adrénorécepteurs. Pour évaluer si les terminaisons périphériques des afférences primaires sont impliquées dans l'action anti-allodynique de la terbutaline à 0,125 mg/kg deux fois par jour, des injections répétées intraplantaires d'antagoniste des β 2-adrénorécepteurs ont été réalisées. Les résultats n'ont montré aucun effet de ces injections sur l'action anti-allodynique de la terbutaline.

Pour évaluer les effets aigus d'agonistes des β -adrénorécepteurs sur l'allodynie, les chercheurs ont testé sur des groupes séparés de souris, le bambutérol, un agoniste non sélectif, à 0,5 mg/kg et des agonistes sélectifs, le salbutamol à 2 mg/kg, la terbutaline à 5 mg/kg, le fénotérol à 0,7 mg/kg et le salmétérol à 1 mg/kg. Les injections aiguës ont été administrées deux semaines après la chirurgie et les seuils mécaniques ont été évalués avant les injections et 30, 60 et 90 minutes plus tard. L'injection aiguë de ces agonistes des β -adrénorécepteurs n'avait pas d'influence significative sur la réponse mécanique de retrait de la patte arrière.

Les chercheurs ont ensuite généralisé les données obtenues avec la terbutaline administrée de façon chronique aux autres agonistes des β -adrénorécepteurs utilisés cliniquement. Ils ont étudié six agonistes : le bambutérol à 0,5 mg/kg, le salbutamol à 2 mg/kg, le salmétérol à 1 mg/kg, le fénotérol à 0,7 mg/kg, l'isoprénaline à 0,5 mg/kg et la ritodrine à 10 mg/kg. Avec chacune de ces molécules, l'allodynie homolatérale induite par le polyéthylène a disparu après le traitement. Aucune différence de temps d'action n'a été observée entre le salbutamol à action courte, le fénotérol et le salmétérol à action longue et le bambutérol à action très

longue, d'après l'aire sous la courbe du pourcentage de variation du seuil mécanique nociceptif.

Les β -adréno-récepteurs ont déjà été impliqués dans la douleur et la nociception. Ils sont exprimés dans le système nociceptif et des études génétiques ont révélé une association entre des variants du gène des β 2-adréno-récepteurs et un trouble locomoteur chronique douloureux. Il n'y a cependant aucun consensus sur l'influence pro-nociceptive ou anti-nociceptive des β 2-adréno-récepteurs. L'adrénaline peut induire une hyperalgie mécanique et sensibiliser les ganglions de la racine dorsale en agissant sur les β -adréno-récepteurs et un antagoniste des β 2-adréno-récepteurs diminue l'allodynie ou l'hyperalgie dans les modèles de douleur inflammatoire. Dans le modèle de l'étude, il a été montré que le blocage chronique des β -adréno-récepteurs n'affecte pas l'allodynie et qu'une administration aiguë d'agoniste des β -adréno-récepteurs n'affecte pas le seuil de sensibilité mécanique. Cela confirme que ces agonistes ne sont pas des analgésiques aigus. Ces agonistes ont aussi des propriétés vasculaires qui peuvent expliquer leur action sur les déficits neurovasculaires dans le diabète. Ces effets vasculaires sont différents de l'action antiallodynique observée dans le modèle de neuropathie.

Le long délai d'action de 10 jours des agonistes des β -adréno-récepteurs suggère qu'ils agissent via des changements neuronaux et moléculaires à long terme, de façon similaire aux antidépresseurs. Une fois que les animaux ont répondu à la stimulation des β -adréno-récepteurs, le délai de rechute après le co-traitement par antagoniste était plus court, mais similaire au délai de rechute spontanée après l'arrêt du traitement. Cela suggère que deux niveaux de changements puissent être impliqués dans l'action anti-allodynique des agonistes des β -adréno-récepteurs. Un premier changement induit par le traitement peut être nécessaire pour rendre le système compétent, et un deuxième changement peut être nécessaire pour le maintien de l'effet thérapeutique. Ce second changement peut être inversé en deux à trois jours.

Bien que ces données aient montré l'évidence de l'action des agonistes des β -adréno-récepteurs dans les douleurs neuropathiques, des études supplémentaires sont nécessaires pour décrire le mécanisme moléculaire complexe de l'action antiallodynique.

Les agonistes des β -adréno-récepteurs présentent des effets indésirables majeurs à haute dose dont l'hypertrophie cardiaque et la nécrose. Ces effets sont bien étudiés dans les conditions expérimentales dans les laboratoires de recherche, mais ils ne sont pas présents à dose thérapeutique dans les conditions cliniques. A des doses thérapeutiques, les effets indésirables

potentiels incluent l'augmentation du rythme cardiaque et des palpitations, qui peuvent être diminués avec une molécule plus sélective des récepteurs β_2 ou une dose inférieure.

En conclusion, la stimulation des β_2 -adrénorécepteurs est non seulement nécessaire pour l'action antiallodynique des antidépresseurs, mais elle est aussi suffisante pour soulager l'allodynie dans un modèle de douleur neuropathique. Les doses efficaces de terbutaline étaient proches de celles des autres agonistes des β -adrénorécepteurs en utilisation clinique courante. Potentiellement, les agonistes des β_2 -adrénorécepteurs peuvent ainsi offrir une alternative thérapeutique aux antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Il est important de noter que cette étude a été conduite sur un modèle animal et les conclusions requièrent maintenant une validation clinique.

4.1.4. La kétamine (11,20)

Récemment, l'administration topique de kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA, a montré une diminution de la douleur chez les patients atteints de douleurs neuropathiques et de douleurs répondant mal à d'autres traitements. Le cas d'un garçon de 12 ans qui a dû être amputé a montré l'efficacité d'une utilisation précoce et appropriée de kétamine dans des douleurs de membre fantôme, spécialement lorsqu'elles ont résisté aux autres traitements.

Cependant, dans un essai thérapeutique récent, aucune analgésie n'a été observée à la suite d'une administration topique de 40 mg de kétamine, bien que dans une autre étude, une dose plus élevée de kétamine (2%) ait abouti à une diminution de douleur. Le rôle de la kétamine topique dans le traitement des douleurs neuropathiques doit être établi dans de futurs essais.

4.2. Recherches concernant la voie de l'inflammation

4.2.1. Le TNF- α (41)

Le facteur de nécrose tumorale alpha a été découvert il y a plus de cent ans et la connaissance de ses rôles a été élargie au système immunitaire afin d'inclure le domaine de la neuro-inflammation dans le système nerveux.

- Le rôle du TNF- α dans les mécanismes périphériques des douleurs neuropathiques

Le TNF- α joue un rôle dans la médiation des douleurs neuropathiques. Cliniquement, la thérapie contre le HIV et la chimiothérapie produisent une neuropathie périphérique avec une libération massive de TNF- α dans le sang et lorsque le TNF- α est utilisé dans les traitements anti-cancéreux, il provoque des douleurs neuropathiques. La lésion de constriction chronique traditionnelle du nerf sciatique chez le rat aboutit à un niveau élevé de l'immunoréactivité du TNF- α , dans les ganglions de la racine dorsale des afférences adjacentes homolatérales lésées et non lésées, aussi bien que des homologues controlatéraux indemnes, ce qui ne peut être expliqué qu'en partie par un transport axonal rétrograde. Il y a ainsi une régulation à la hausse de récepteurs TNFR1 et TNFR2 dans les nerfs et les ganglions de la racine dorsale, avec une augmentation de l'expression de l'ARNm du TNF, d'abord dans le nerf sciatique puis dans les ganglions de la racine dorsale. Quand un nucléus pulposus extrait de disque intervertébral coccygien est appliqué aux ganglions de la racine dorsale au niveau lombaire de rats, la douleur neuropathique est induite mais est supprimée par la co-application de TNFR1, impliquant un rôle direct du TNF en tant que médiateur local. Du TNF- α exogène injecté dans les ganglions de la racine dorsale au niveau de la lésion de constriction chronique est transporté à la fois de façon antérograde jusqu'au site de la lésion et de façon rétrograde dans la corne dorsale, précipitant l'allodynie dans les nerfs adjacents ligaturés et indemnes. Le TNF- α est connu pour mener à l'apoptose via le récepteur TNFR1 et la voie de signalisation des caspases. Les inhibiteurs des caspases peuvent atténuer les neuropathies périphériques expérimentales induites par la thérapie contre le HIV ou la chimiothérapie chez le rat. Une étude récente a comparé une blessure par écrasement du nerf spinal au niveau de la 5^{ème} lombaire avec la racine nerveuse de L5 chez le rat. Les résultats ont montré que l'écrasement distal a abouti à une apoptose neuronale plus importante et une augmentation de l'expression

de TNF- α et du niveau des caspases, en corrélation avec une augmentation des douleurs neuropathiques, accordant plus de poids à un modèle de signalisation du TNF- α et de l'apoptose des caspases dans les douleurs neuropathiques périphériques. En plus de l'augmentation des canaux sodium insensibles à la TTX dans les neurones nociceptifs des ganglions de la racine dorsale, le TNF- α peut aussi augmenter la conductance de l'ion potassium à travers la membrane, avec un mode de fermeture indépendant du voltage, ceci menant à une hyperexcitabilité de tous les neurones d'où les douleurs neuropathiques.

- Le rôle du TNF- α et de la glie dans les mécanismes centraux des douleurs neuropathiques

Dans les années 90, le TNF- α a été présenté comme étant une cytokine pro-inflammatoire avec un rôle central dans les « voies immunitaires cérébrales » de communication pour la douleur et dans les modèles de réponse à la maladie en général. Dans les modèles classiques de rats avec des lésions par constriction chronique, des niveaux élevés de TNF- α ont été trouvés dans l'hippocampe, le locus coeruleus et le noyau rouge du cerveau. Des données récentes ont suggéré que le TNF- α joue un rôle dans le mécanisme central des douleurs neuropathiques, à travers les systèmes gliaux. Dans le système nerveux central, les cellules gliales, qui sont cinquante fois plus nombreuses que les neurones, incluent trois types de cellules : les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie. Les oligodendrocytes non seulement fournissent les gaines de myélines qui isolent les neurones, mais ils contribuent aussi à l'expansion réelle du calibre des neurones et à la réorganisation des neurofilaments. Les astrocytes sont les cellules gliales les plus abondantes et possèdent les fonctions les plus diverses : ils peuvent moduler les fonctions synaptiques en formant une synapse tripartite avec des contacts astrocytaires pré-synaptiques, post-synaptiques et extra-synaptiques avec jusqu'à 10 000 autres neurones. Il a été suggéré que les astrocytes spinaux puissent jouer un rôle dans la sensibilisation des douleurs chroniques via l'activation du système p38-MAPK (protéine kinase activée par la p38 mitogène) et peut-être même dans les synapses avec la microglie, les processus neuronaux pré-synaptiques et les structures neuronales post-synaptiques pour former une configuration tripartite. Les astrocytes régulent ainsi la maturation des neurones et la sympathogénèse, jouant ainsi un rôle central dans la modulation de la plasticité neuronale. La microglie constitue 15 à 20% de la population totale gliale et agit comme un surveillant immunitaire dans le système nerveux central. Les cellules

microgliales sont originaires de cellules précurseurs mésodermiques de la lignée hématopoïétique. En réponse à une lésion nerveuse et une inflammation, la microglie se transforme en cellules macrophage-like qui expriment des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, le CCL2, le CX3CL1 et l'ATP, qui produisent leurs effets via le système p38-MAPK. En 1991, il a été montré que les lésions de constriction chronique classique mènent à une hypertrophie de l'astroglie dans la corne dorsale de la moelle épinière, comme en témoigne l'immunocoloration augmentée de la protéine acide fibrillaire gliale.

Chez les rats nouveau-nés, quand la microglie est immature, les lipopolysaccharides intrathécaux ne provoquent pas une réponse allodymique, qui est toujours observée chez les rats adultes, suggérant un rôle nécessaire de la microglie fonctionnelle dans la pathogénèse des douleurs neuropathiques. Avec d'autres médiateurs variables, le TNF- α a été observé à la surface d'astrocytes par immunofluorescence, où il auto-stimule sa propre production via les récepteurs couplés à la protéine G et l'enzyme de conversion du TNF- α . Le résultat est une cascade d'événements aboutissant typiquement à la production d'IL-1, d'IL-6, d'oxyde nitrique et d'ATP, ce qui contribue à l'augmentation de l'activité neuronale et aux douleurs. Wei et al (42) ont démontré un niveau élevé de TNF- α et d'IL-1 β dans la moelle rostrale ventromédiale des rats après des lésions de constriction chronique du nerf infra-orbital, avec une augmentation correspondante de la phosphorylation de la sous-unité NR1 des récepteurs NMDA, dont on pense qu'ils sont couplés aux récepteurs des TNF- α et d'IL-1 β . L'injection de TNF- α et d'IL-1 β dans la moelle rostrale ventromédiale augmente la phosphorylation de la sous-unité NR1 des récepteurs NMDA et induit une hyperalgésie qui est diminuée par un antagoniste des récepteurs NMDA. Les travaux de Wei ont déclenché des recherches sur les récepteurs NMDA, en tant que cible dans le traitement des douleurs neuropathiques. Malheureusement, les progrès ont été inutiles à cause de l'expression ubiquitaire du récepteur NMDA dans le système nerveux central, ce qui rend leur blocage dans un but analgésique impossible sans une altération concomitante de la cognition, de la mémoire et de l'apprentissage.

- Le TNF- α comme cible thérapeutique potentielle : les possibilités

A cause de la structure trimérique unique partagée entre le ligand TNF et le récepteur, la portion transmembranaire de la molécule de TNF (mTNF), en plus d'être un ligand, est

capable d'agir comme un récepteur pour une forme soluble de TNF (sTNF) d'une manière de signalisation inverse, qui inhibe ensuite la phosphorylation de p38 et l'expression du TNF. Ce phénomène unique permet d'utiliser la thérapie génique avec un vecteur Herpès Simplex Virus permettant la transfection d'un gène p55 sTNFR des neurones de ganglions de la racine dorsale des rats. En résultat, le p55 sTNFR (sTNFR2) surexprimé se lie au mTNF des ganglions de la racine dorsale et régule à la baisse la production globale de TNF par un signal inverse, réduisant significativement l'allodynie et l'hyperalgésie en réponse aux lésions de constriction chronique. En suivant une logique similaire, une protéine de fusion ELP-sTNFR2 a été développée, dans laquelle une forme soluble de TNFR2 (sTNFR2) est conjuguée à un polypeptide elastine-like thermosensible, elle peut être déclenchée thermiquement et former un dépôt autour du site d'injection périnerveux. Cette protéine de fusion a montré la capacité d'atténuer le niveau de TNF- α dans les ganglions de la racine dorsale des nerfs lésés dans les modèles des rats. En effet, beaucoup d'études ont montré que des administrations locales ou spinales d'agents qui antagonisent le TNF- α , atténuent la douleur chez les modèles animaux. L'allodynie mécanique, chez les modèles de rats avec des douleurs neuropathiques centrales dues à une hémisection de la moelle épinière en T13, est atténuée par une administration intrathécale immédiate d'éta nercept, un bloqueur de la protéine de fusion de TNF- α , à une et quatre semaines après les lésions de la moelle épinière. L'administration retardée d'éta nercept n'a pas donné de bons résultats. La propentofylline est une méthylxanthine qui inhibe la libération de TNF- α et d'IL-1 β induite par les lipopolysaccharides, d'une façon dose-dépendante dans les cultures gliales et fait cesser l'allodynie chez les modèles de rats avec une transection du nerf spinal en modulant l'activation gliale. La propentofylline a été initialement évaluée dans le traitement de la démence mais a finalement été retirée d'autres études cliniques en raison de problèmes concernant les brevets. Son efficacité dans les modèles animaux de douleurs neuropathiques doit encore être testée chez les humains. Le thalidomide, retiré en 1963 à cause de sa tératogénicité, fait l'objet de recherches dans les douleurs neuropathiques grâce à sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique et ses effets inhibiteurs sur le TNF- α , in vitro et in vivo, et sur l'IL-1 et l'IL-6, in vitro seulement. Dans les modèles de rats avec des lésions de constriction chronique, le thalidomide par voie systémique réduit la réponse hyperalgésique, coïncidant avec la réduction du niveau de TNF- α , l'augmentation du niveau d'IL-10 et le niveau d'IL-1 et d'IL-6 restent inchangés. Cliniquement, il y a eu des rapports sporadiques du succès de l'utilisation du thalidomide pour traiter des syndromes complexes de douleur localisée dans une partie du corps. Cependant, le rapport bénéfice/risque du thalidomide dans le traitement des douleurs

neuropathiques et chroniques nécessite des études cliniques plus poussées, surtout à cause de sa neurotoxicité paradoxale.

Le méthotrexate, dérivée de l'acide glutamique, est une molécule bien connue pour traiter le cancer. Il est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et a des actions anti-inflammatoire et anti-rhumatoïde grâce à l'inhibition de la production de TNF- α via l'adénosine et grâce à sa capacité à antagoniser les actions de l'IL-1. L'administration intrathécale de méthotrexate réduit l'allodynie induite par des lésions de constriction chronique chez le rat, mais sa valeur dans le traitement des douleurs neuropathique est sévèrement diminuée à cause de sa disposition à induire la prolifération astrocytaire et sa neurotoxicité.

Le rôle du TNF- α dans les douleurs chroniques semble irréfutable d'après les données abondantes issues de différents modèles animaux, et la mise en évidence actuelle de TNF- α dans les nerfs neuropathiques et dans la graisse périnerveuse des racines nerveuses radiculopathiques chez les humains. Une étude pilote initiale utilisant de l'étaNERCEPT en sous-cutané pour traiter les patients admis à l'hôpital avec une sciatique aiguë sévère a montré des scores de douleur améliorés.

Similairement, une étude ouverte avec l'INFLIXIMAB, un anticorps anti-TNF- α , a révélé des résultats prometteurs. Des essais contrôlés randomisés n'ont pas réussi à confirmer les bénéfices d'un traitement systémique anti-TNF- α , mais un rapport récent a montré les bénéfices d'une administration épidurale d'étaNERCEPT dans le traitement de la sciatique. A ce jour, nous ne sommes au courant d'aucune étude randomisée contrôlée concernant l'étaNERCEPT ou l'INFLIXIMAB dans le traitement d'autres types de douleurs neuropathiques.

L'AV411 (ibudilast), une molécule à l'essai qui a été développée au départ comme un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase pour traiter l'asthme bronchique, a été étudié lors d'essais de phase I et IIa aux Etats-Unis et en Australie, pour le traitement de douleurs neuropathiques diabétiques. Ces essais étaient basés sur la recherche de preuves que l'AV411 supprime l'activation des cellules gliales et réduit la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β et IL-6) chez les modèles de rats avec des douleurs neuropathiques.

- Les perspectives des études futures

Le TNF- α est sans doute important dans la recherche concernant les douleurs neuropathiques. C'est un membre central du système de médiation par cytokines qui est intrinsèque à la pathogénèse des douleurs neuropathiques, tant au niveau central que périphérique. Avec les autres médiateurs tels que les interleukines, le NGF (nerve growth factor), les chimiokines et les interférons, il forme un réseau qui interagit avec les mécanismes de signalisation en aval comme le NMDA, l'ATP et le système MAPK. Nous savons maintenant que supprimer le TNF- α du tableau n'abolit pas les douleurs neuropathiques, comme cela a déjà été démontré par l'échec des antagonistes du TNF- α dans les essais cliniques pour la sciatique. Des données récentes ont guidé la recherche vers un rôle collectif des médiateurs dérivés de la glie et leurs voies de signalisation couplées dans la modulation des douleurs neuropathiques. Le modèle évolue à partir d'un composé unique vers un système qui peut être une cible potentielle pour le développement de nouvelles molécules de traitement des douleurs neuropathiques. Il peut s'agir par exemple du système des chimiokines, du système MAPK et du système glial, considérés comme un ensemble.

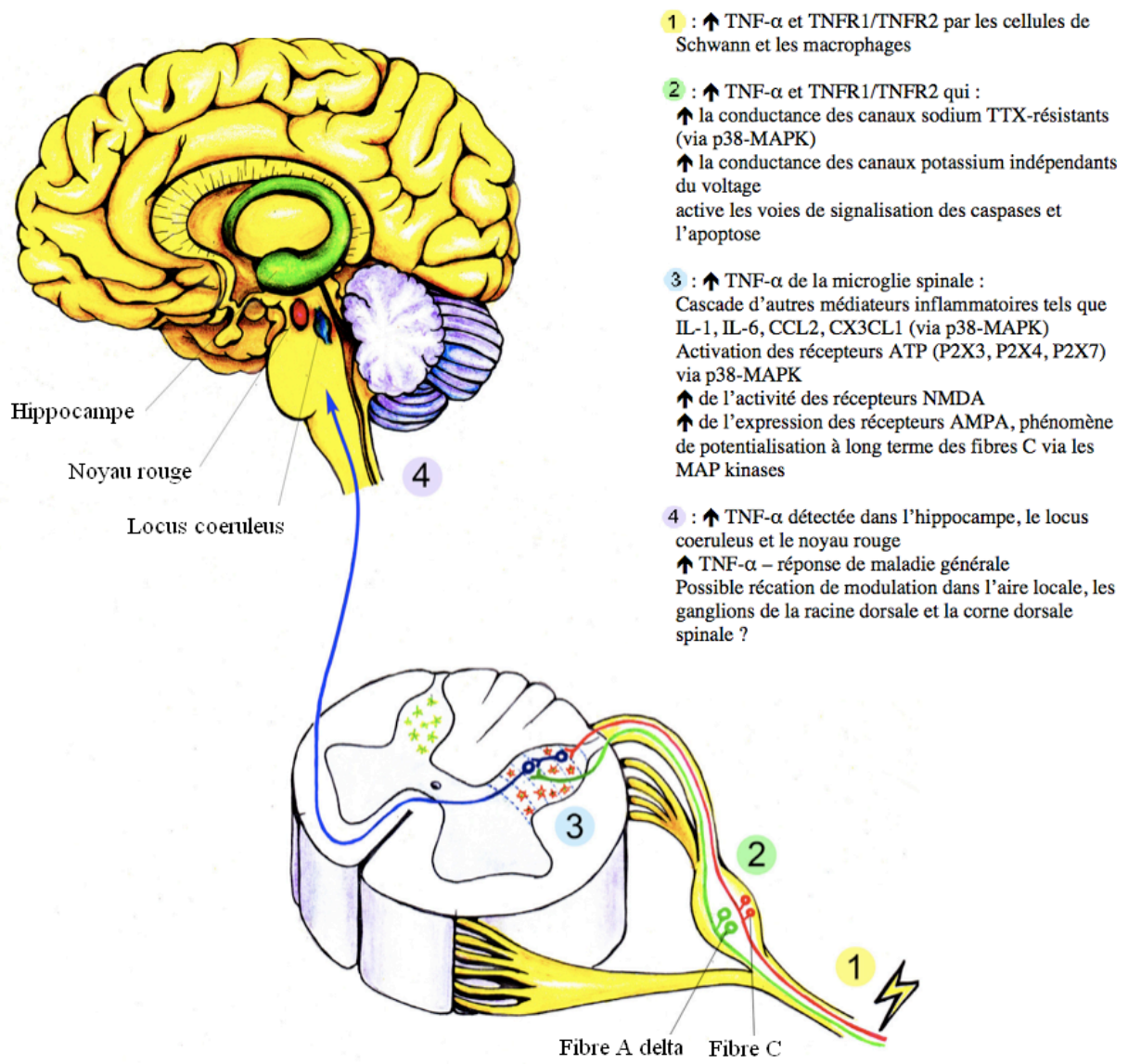


Figure 22 : schéma du rôle du TNF-α à différents niveaux du système nerveux central dans les douleurs neuropathiques induites par une lésion nerveuse : (1) au site de la lésion nerveuse, (2) au niveau des ganglions de la racine dorsale, (3) au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et (4) au niveau du cerveau et des centres supérieurs. (41)

4.2.2. Les chimokines, les interactions neuro-gliales et les processus centraux des douleurs neuropathiques (43)

Les chimiokines sont une famille de petites molécules sécrétées, dont les fonctions sont apparentées, appelées « chimio-kine » à cause de leurs activités cytokine-like et de chimiotactisme des leucocytes. Cette famille est composée d'environ 50 molécules chez les humains, avec de proches homologues chez d'autres espèces mammifères. Chaque chimiokine contient 70 à 100 acides aminés, les séquences sont homologues entre elles à hauteur de 20 à 95%, ce sont 4 résidus cystéine qui sont conservés. En fonction du nombre et de l'emplacement de ces résidus cystéines, 4 sous-familles de chimiokines ont été définies : CC, CXC, XC et CX3C.

Les chimiokines CC de la plus grande sous-famille sont caractérisées par les positions adjacentes des deux premiers résidus cystéines. Cette famille contient 28 membres qui ont un large spectre d'action et attirent les monocytes, les éosinophiles, les basophiles, les lymphocytes T, les cellules NK, et les cellules dendritiques.

La famille des chimiokines CXC est la deuxième plus grande famille et est caractérisée par la position d'un seul acide aminé entre les deux premiers résidus cystéine. En fonction de la présence ou de l'absence de la séquence acide glutamique – leucine – arginine (ELR) près de l'extrémité N-terminale, cette sous-famille peut être divisée en deux groupes : ELR-positif et ELR-négatif, avec différentes fonctions. Le premier groupe se lie et active les récepteurs CXCR2, agissant spécifiquement sur les neutrophiles et les autres cellules CXCR2 positives. Le second groupe agit principalement sur les lymphocytes et les monocytes.

La famille des chimiokines XC inclut deux molécules avec seulement deux résidus cystéine. Elles peuvent agir sur les lymphocytes, mais pas sur les neutrophiles et les monocytes.

La famille CX3C ne contient qu'un membre avec trois acides aminés entre les deux premiers résidus cystéine. Le CX3CL1 peut être soluble ou lié à la membrane et agit comme une molécule d'adhésion ou une molécule ayant une activité de chimiotactisme vis-à-vis des cellules T et NK.

Les chimiokines ont été initialement nommées grâce à leurs fonctions biologiques. Depuis l'année 2000, un nouveau système de classification est utilisé, dans lequel les chimiokines sont considérées comme des ligands. Par conséquent, chaque chimiokine a une désignation comme CCL, CXCL, XCL ou CX3CL. La plupart d'entre elles ont deux noms, un reflétant un aspect biologique particulier, comme « protéine-1 chimio-attirant les monocytes » (MCP-1), et l'autre nom reflétant sa structure, comme « CCL2 ». Le nom structural a été choisi pour mieux correspondre avec les récepteurs aux chimiokines.

Dans le système nerveux central, différents types de cellules ont été identifiés comme les sources des chimiokines : la microglie, les astrocytes, les neurones et cellules endothéliales. Excepté pour le CX3CL1 et le CXCL12, qui sont principalement exprimés respectivement par les neurones et les astrocytes, la plupart des chimiokines ne sont pas exprimées constitutivement mais peuvent être induites durant diverses conditions de maladies neurodégénératives.

- Les chimiokines et les douleurs neuropathiques

L'expression, la distribution et la fonction des chimiokines et de leurs récepteurs dans les douleurs neuropathiques ont été étudiées dans différents modèles animaux. Bien que quelques paires de chimiokines et leurs récepteurs aient été impliqués dans les douleurs neuropathiques, CX3CL1/CX3CR1 et CCL2/CCR2 sont deux des paires les mieux étudiées. En plus de CCL2 et CX3CL1, d'autres chimiokines ont été impliquées dans la régulation de la douleur. Il a été démontré que les chimiokines CXCL12, CCL5 et CCL3 produisent une hypersensibilité douloureuse en excitant directement des neurones primaires nociceptifs. CXCL12 et CXCR4 ont été impliqués dans la sensibilisation douloureuse neuropathique après une neuropathie périphérique associée au HIV-1. En particulier, il a été reporté que le CCL21 peut moduler le processus nociceptif hypothalamique après une lésion de la moelle épinière par retardement de l'activation de la microglie thalamique. Une stimulation électrique de l'étendue spinothalamique induit une augmentation du niveau thalamique de CCL21. De plus, une injection de CCL21 dans le thalamus active transitoirement la microglie et induit un mécanisme de douleur.

- CX3CL1/CX3CR1 dans les douleurs neuropathiques
 - La distribution et la régulation de CX3CL1/CX3CR1 après une lésion nerveuse

CX3CL1 est le seul membre de la sous-famille CX3CL et est caractérisé par deux formes distinctes : une forme liée à la membrane, qui a des propriétés d'adhésion et une forme soluble qui est clivée de la membrane cellulaire et a des propriétés chimiotactiques. Deux formes distinctes de CX3CL1 peuvent exister avec différentes propriétés intrinsèques spatiales et différentes fonctions.

Dans le système nerveux, la totalité des CX3CL1 sont exprimés dans la moelle épinière et les neurones des ganglions de la racine dorsale. A la suite d'une lésion nerveuse ou d'une inflammation, l'expression générale de l'ARNm de CX3CL1 ne change pas dans les ganglions de la racine dorsale et la moelle épinière. A l'inverse, la ligature du nerf rachidien induit une réduction marquée des CX3CL1 liés à la membrane dans les ganglions de la racine dorsale, suggérant un possible clivage et une libération de chimiokines après une lésion nerveuse. Le CX3CL1 est ainsi induit dans les astrocytes spinaux par une ligature du nerf rachidien.

Le CX3CR1, seul récepteur pour CX3CL1, est présent dans la glie péri-neuronale dans les ganglions de la racine dorsale, mais sont prédominants dans la microglie de la moelle épinière. De façon importante, l'expression de CX3CR1 dans la microglie est augmentée dans des conditions de douleurs neuropathiques induites par une inflammation, dans une lésion de constriction chronique et dans une lésion de nerf spinal. L'augmentation de CX3CR1 spinal la plus importante et la localisation la plus distincte de ce récepteur dans la microglie spinale ont été observées après une ligature d'un nerf rachidien.

- CCL2/CCR2 dans les douleurs neuropathiques

Le CCL2, aussi appelé MCP-1, peut recruter des monocytes aux sites d'inflammation, d'infection, de traumatisme, d'exposition à des toxines et d'ischémie. Bien que CCL2 reconnaisse plusieurs récepteurs dont CCR1, CCR2 et CCR4, il se fixe préférentiellement sur CCR2. Dans les tissus de souris, CCR2 se lie spécifiquement à CCL2 avec une affinité 10 fois

supérieure par rapport à CCL7 et MCP-3 et ne se lie pas à CCL3, CCL6, ou CXCL1. En utilisant des cellules transfectées et une souris bitransgénique dans laquelle CCR2 et CCL2 ont été marqués par fluorescence, il a été montré que CCL2 se lie à CCR2, mais pas CXCR4, conduisant à l'endocytose des complexes CCL2/CCR2. Un antagoniste spécifique de CCR2, CCR2 RA, peut bloquer complètement l'apparition de vésicules d'endocytose de CCL2/CCR2. Particulièrement, des preuves croissantes ont révélé un rôle important de la signalisation par CCL2/CCR2 dans le processus des douleurs neuropathiques.

- CCL2/CCR2 et les mécanismes de douleurs neuropathiques

Plusieurs éléments montrent l'implication de CCL2/CCR2 dans le mécanisme des douleurs neuropathiques :

- les souris dépourvues de CCR2 affichent une réduction significative de l'allodynie mécanique après une section partielle du nerf sciatique
- une injection intrathécale d'antagoniste de CCR2 inverse l'allodynie tactile induite par une lésion périnerveuse ou par une démyélinisation de l'axone du nerf focal périphérique
- les souris ayant une sur-expression de CCL2 dans les astrocytes montrent une sensibilité augmentée aux douleurs
- une administration intrathécale de CCL2 augmente l'hypersensibilité douloureuse
- les anticorps neutralisant CCL2 réduisent l'allodynie mécanique induite par une ligature d'un nerf spinal.

- Thérapeutiques potentielles et conclusions

La plasticité neuronale dans le système nerveux central et périphérique contribue au développement et au maintien des douleurs neuropathiques. Ainsi, le développement de thérapeutiques pour les douleurs neuropathiques a été focalisé sur les cibles neuronales, en particulier sur le blocage de la neurotransmission. Bien que quelques médicaments, comme les antagonistes des récepteurs NMDA, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les analgésiques opioïdes, les bloqueurs des canaux sodiques et les antidépresseurs tricycliques aient montré des effets chez les patients, ils produisent souvent un soulagement transitoire de la douleur, parce qu'ils ne traitent que les symptômes douloureux mais pas les causes sous-jacentes de la maladie comme la

neuroinflammation. En outre, les effets indésirables de ces médicaments sont souvent liés au système nerveux central, comme des nausées, une sédation, une somnolence, des vertiges, si bien que le développement d'une tolérance aux analgésiques et d'une addiction après un traitement opioïde ont vraiment limité leur utilisation universelle.

Etant donné l'échec des stratégies courantes visant les neurones et le rôle important des cellules gliales dans la pathogénèse des douleurs neuropathiques, cibler les dysfonctionnements des cellules gliales et les interactions neuro-gliales est devenu une nouvelle stratégie attractive dans le traitement des douleurs neuropathiques. Dans les études animales, il y a une liste croissante de médicaments modifiant la glie, qui ont démontré une grande efficacité dans la réduction des phénomènes de type douleur neuropathique.

Ces médicaments ayant le potentiel de modifier la glie incluent :

- les inhibiteurs microgliaux comme la minocycline
- les inhibiteurs de cytokines tels que les antagonistes d'interleukines IL- β comme l'anakinra
- les inhibiteurs de TNF- α comme l'éta nercept
- les antagonistes des récepteurs à l'ATP comme les antagonistes de P2X4 et P2X7
- les antagonistes TLR (récepteur Tol-like) dont les antagonistes de TLR2 et TLR4
- les agonistes des récepteurs CB2 aux cannabinoïdes
- les cytokines anti-inflammatoires (par exemple IL-10).

Quelques médicaments modifiant la glie comme l'AV411 et la propentofylline sont actuellement testés dans des essais cliniques pour les douleurs neuropathiques. L'AV411 est une molécule à action centrale, biodisponible par voie orale. Elle a été initialement développée au Japon en tant qu'inhibiteur des phosphodiésterases (PDE) non sélectif pour traiter l'asthme bronchique. Mais l'AV411 inhibe les douleurs neuropathiques chez les modèles animaux via des mécanismes qui sont indépendants de l'activité sur les PDE. En fait, il agit comme un régulateur des cellules gliales, supprime la production de cytokines pro-inflammatoires et peut augmenter la production de cytokines anti-inflammatoires IL-10. Cela réduit ainsi les signes de tolérance et de dépendance aux opioïdes. L'administration systémique quotidienne d'AV411 pendant plusieurs jours aboutit à une atténuation prolongée de l'allodynie induite par une constriction chronique. Comme l'AV411, la propentofylline est aussi un inhibiteur des PDE et agit comme un inhibiteur de la recapture d'adénosine également. Elle produit des effets neuroprotecteurs et a été étudiée comme possible traitement

de la maladie d'Alzheimer. La propentofylline peut effectivement inhiber les réactions gliales, la production de cytokines pro-inflammatoires et les douleurs neuropathiques dans les modèles de section transversale de nerf spinal.

Etant donné le rôle important des chimiokines dans les douleurs neuropathiques et dans les interactions neuro-gliales, cibler leur signallement est apparu comme une nouvelle stratégie attractive pour les douleurs neuropathiques. Des inhibiteurs directs de chimiokines ou de leurs récepteurs ont été développés, incluant les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs antisens, les chimiokines mutées, et les petits antagonistes moléculaires. Particulièrement, les laboratoires pharmaceutiques sont focalisés sur les petits antagonistes moléculaires non peptidiques de différents récepteurs aux chimiokines. Des antagonistes de plus de 10 récepteurs aux chimiokines comme CCR1-5, CCR8, CCR9 et CXCR1-4 ont été développés. Mais la plupart d'entre eux n'ont pas montré d'efficacité dans les essais cliniques, en partie à cause de problèmes liés à la sélectivité des espèces, aux propriétés pharmacodynamiques et au métabolisme des drogues. Jusqu'à maintenant, seulement une petite molécule antagoniste des récepteurs aux chimiokines, la molécules anti-CCR5, le maraviroc, a été approuvée par la FDA pour son utilisation en combinaison avec d'autres agents anti-rétroviraux dans le traitement de l'infection par HIV-1. Néanmoins, il y a encore quelques antagonistes des récepteurs aux chimiokines qui sont actuellement en essais cliniques et qui peuvent devenir prometteurs dans le futur.

Les antagonistes des récepteurs aux chimiokines ont ainsi montré une efficacité chez les modèles animaux de douleurs neuropathiques. Par exemple, l'AMD3100, qui bloque CXCL12 en se liant à CXCR4, inhibe la liaison au GTP induite par CXCL12, le flux de calcium, le chimiotactisme et atténue ainsi l'allodynie mécanique dans les modèles de neuropathie due à la toxicité des antirétroviraux. L'injection intrathécale de CCR2 RA-R, un antagoniste de CCR2, diminue l'allodynie tactile induite par une démyélinisation de l'axone d'un nerf focal périphérique ou par une lésion périnerveuse. Un autre antagoniste de CCR2, le PF-4136309, développé par Incyte, a obtenu une licence au laboratoire Pfizer pour le traitement de la douleur.

Une raison majeure de l'échec de plusieurs antagonistes des récepteurs aux chimiokines lors des essais cliniques est leur manque d'efficacité. En plus des problèmes liés à la sélectivité des espèces, aux propriétés pharmacodynamiques et au métabolisme des drogues, décrits plus haut, le manque d'efficacité résulte ainsi de la redondance dans le réseau des chimiokines, puisqu'elles sont nombreuses et ont souvent de multiples récepteurs. Ainsi, il peut être bénéfique de cibler simultanément plusieurs récepteurs aux chimiokines. Il sera ainsi

important de développer des antagonistes aux récepteurs, qui ont une perméabilité et une action dans le système nerveux central parce que les chimiokines y jouent un rôle critique dans le développement et le maintien de douleurs neuropathiques, comme cela a été dit précédemment.

En plus de cibler directement les chimiokines et leurs récepteurs, cibler indirectement la synthèse et l'activation des chimiokines peut ainsi aboutir à des thérapeutiques plus efficaces dans le futur.

Les voies de NF κ B et MAPK contrôlent la synthèse de multiples chimiokines. Par exemple, les voies des kinases c-Jun N-terminal et des kinases extracellulaires régulées par un signal sont requises pour la synthèse de CCL2 dans les astrocytes, et la kinase c-Jun N-terminal est requise pour la libération de CCL2 des astrocytes.

De façon importante, les inhibiteurs de kinase c-Jun N-terminal, p38 et MEK (MAPK kinase) peuvent effectivement atténuer les douleurs neuropathiques induites par lésion nerveuse dans des modèles animaux variés. Quelques protéases, comme CatS, MMP-9 et MMP-2 contribuent à activer le clivage de CX3CL1 et les inhibiteurs de ces protéases inhibent la neuroinflammation et les douleurs neuropathiques dans les modèles animaux. En effet, les inhibiteurs de MAPK et MMP peuvent empêcher la synthèse, l'activation et/ou la libération non seulement des chimiokines, mais aussi des cytokines proinflammatoires, qui sont critiques pour la pathogénèse des douleurs neuropathiques.

En résumé, le traitement des douleurs neuropathiques est un réel challenge clinique. Des preuves croissantes suggèrent un rôle important des chimiokines CX3CL1 et CCL2 dans la genèse des douleurs neuropathiques via une régulation des interactions neuro-gliales. Ainsi, cibler la signalisation des chimiokines peut fournir de nouvelles thérapeutiques dans le traitement des douleurs neuropathiques. Bien que l'industrie pharmaceutique fournisse beaucoup d'efforts pour développer des antagonistes puissants des récepteurs des chimiokines, beaucoup d'entre eux ont échoué aux essais cliniques à cause de leur manque d'efficacité. Etant donné les redondances dans le système de chimiokines et leur rôle critique dans la régulation des interactions neuro-gliales, il pourrait être bénéfique de développer des antagonistes des récepteurs qui ont une perméabilité dans le système nerveux central et ciblent plusieurs récepteurs aux chimiokines. Cibler indirectement des inhibiteurs de la synthèse des chimiokines, de leur libération et de leur activation par une kinase et une protéase devrait être envisagé pour améliorer leur efficacité dans la suppression de la neuroinflammation et des douleurs neuropathiques.

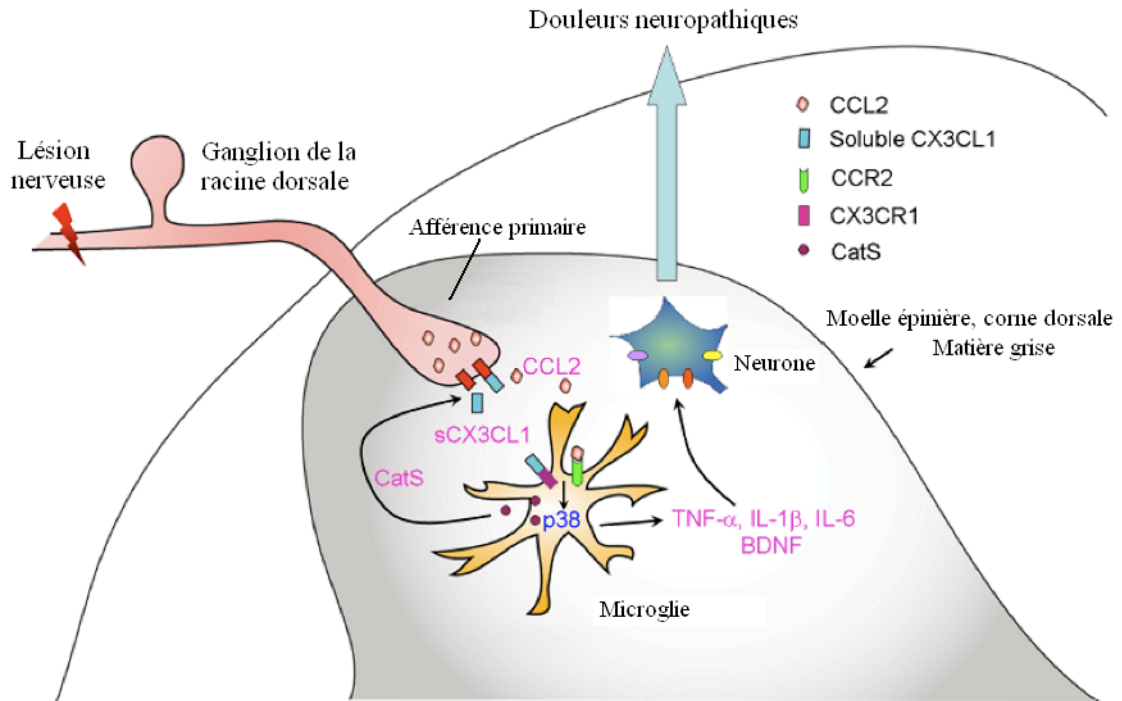


Figure 23 : interactions neuro-microgliales : schéma montrant comment les chimiokines produites par le neurone primaire sensoriel activent la microglie dans la moelle épinière lors du développement de douleurs neuropathiques après une lésion nerveuse. (43)

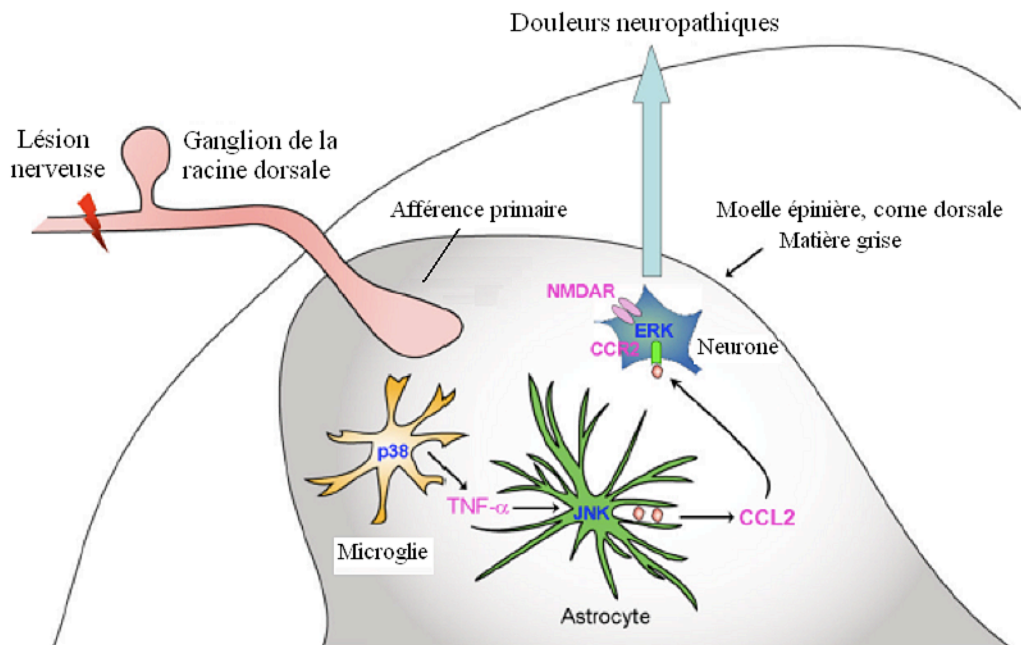


Figure 24 : interactions neuro-astrogliales : schéma montrant comment les chimiokines produites par les astrocytes de la moelle épinière activent directement les neurones de la corne dorsale lors du développement de douleurs neuropathiques (43)

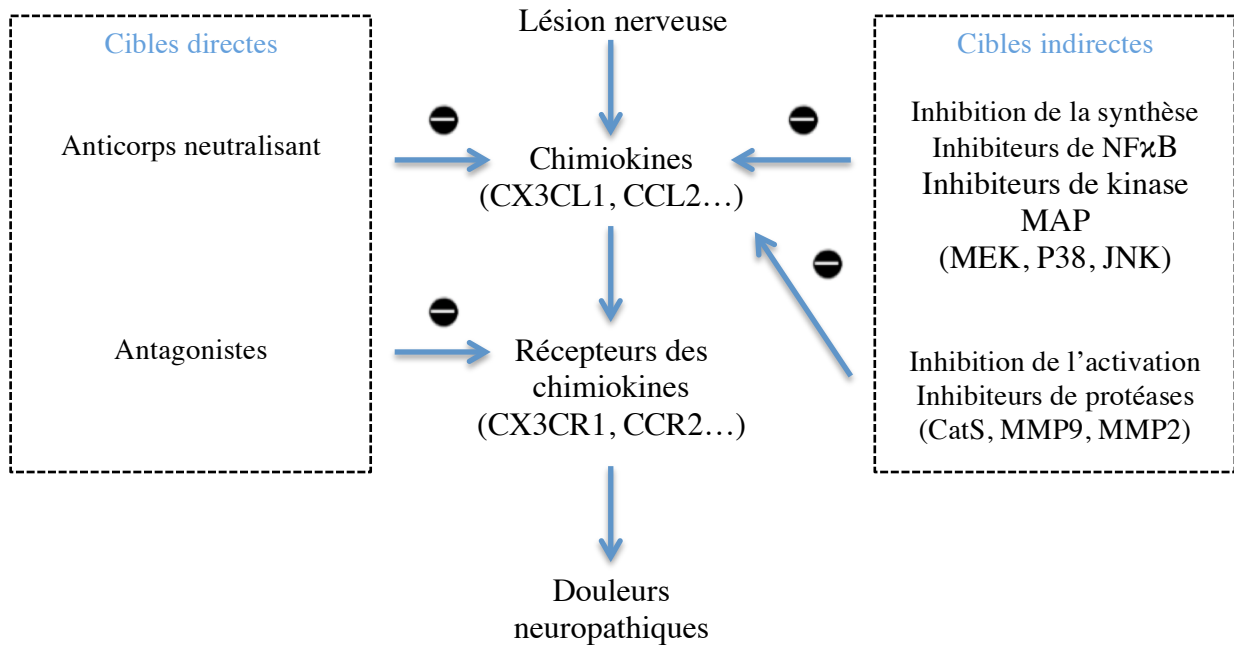


Figure 25 : stratégies de ciblage du signal des chimiokines pour réduire les douleurs neuropathiques (43)

4.2.3. La modulation des douleurs neuropathiques par les cannabinoïdes et l'accumulation de microglie dans un modèle murin diabétique de type I avec douleurs neuropathiques périphériques (44)

A cause de sa récente épidémie, le diabète est devenu la cause principale de neuropathies périphériques dans le monde entier et environ 50% de ces patients souffrent de douleurs neuropathiques chroniques. Les mécanismes aboutissant aux douleurs dans les neuropathies périphériques du diabétique sont probablement multiples mais restent mal compris.

Ainsi, la gestion des douleurs neuropathiques en général, impliquant qu'elles soient associées à des neuropathies périphériques diabétiques, est inadéquate et insatisfaisante. Parmi les pharmacothérapies courantes pour les douleurs neuropathiques, la plupart bloquent les neurotransmissions. Leur efficacité peut être limitée à cause de la production concomitante de beaucoup de médiateurs inflammatoires qui continuent d'activer les neurones nociceptifs, contribuant à l'hypersensibilité douloureuse. Il a été montré que les lésions et les maladies du système nerveux conduisant à des douleurs neuropathiques, induisent la présence de médiateurs inflammatoires dans la moelle épinière. Les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α , sont principalement produites par des cellules non neuronales, comme les cellules gliales dans la moelle épinière, et jouent un rôle incontrôlé dans la création d'un état de douleurs neuropathiques. La connaissance du rôle des cellules gliales dans le développement et le maintien des douleurs neuropathiques s'est développée au cours de la décennie passée. L'activation de la microglie et des astrocytes est observée dans la moelle épinière après des lésions du système nerveux central et périphérique. L'activation gliale a ainsi été démontrée dans les modèles post-traumatiques, les modèles inflammatoires, les problèmes de démyélinisation centrale et dans le diabète. L'intensification des preuves suggère que les cellules gliales de la moelle épinière jouent un rôle important dans l'augmentation de la douleur, associé à de profonds changements morphologiques de la microglie. En outre, les inhibiteurs de la glie ou les molécules la modifiant comme la propentofylline peuvent modifier la sensibilité douloureuse. La microglie est considérée comme une source principale de médiateurs inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α) dans le système nerveux central. La régulation des gènes après une lésion du système nerveux périphérique est très altérée dans la microglie spinale, qui est ainsi sujette à la prolifération. La microglie exprime ainsi un nombre de récepteurs membranaires plasmatiques dont l'activation mène à l'activation et la migration des cellules de la microglie. Cependant, les

détails des molécules de signalisation déclenchant l'activation des cellules gliales sont peu connus.

La famille des récepteurs cannabinoïdes et ses ligands endogènes constituent un système microglial important. Les endocannabinoïdes modulent la migration des cellules microgliales sans altérer leurs capacités de phagocytose des particules et de production d'oxyde nitrique. Bien que les endocannabinoïdes, incluant l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) agissant sur les récepteurs CB1 et CB2, soient sécrétés par les neurones, ils sont plus produits dans les cellules microgliales dans des conditions d'inflammation. Le 2-AG favorise le recrutement des cellules microgliales en se liant au récepteur CB2, mais pas CB1. C'est probablement dû au fait que les récepteurs CB1 soient exprimés de façon prédominante au niveau des neurones du système nerveux central, alors que les récepteurs CB2 sont plus exprimés sur les cellules immunitaires telles que la microglie. Bien que les deux types de récepteurs CB1 et CB2 soient exprimés dans les cellules microgliales activées, leur expression cellulaire est différente, avec un récepteur CB2 exprimé abondamment dans la microglie activée.

Le tétrahydrocannabinol (THC), un composant de la marijuana, agit sur les récepteurs CB1 et CB2, mais d'autres formes de cannabinoïdes tels que le cannabinoïde et le cannabidiol agissent sur les récepteurs CB2. Ces agonistes CB2 peuvent être des thérapies potentielles anti-inflammatoires, luttant contre le recrutement de la microglie induit par le 2-AG et agissant sur le développement de l'état inflammatoire. Ces propriétés peuvent permettre aux cannabinoïdes d'agir en prévention de l'activation de la microglie, limitant peut-être le développement des douleurs neuropathiques.

Les pharmacothérapies cliniques disponibles pour traiter les douleurs neuropathiques ont été examinées pour identifier l'impact sur l'activation de la microglie dans un modèle de douleurs neuropathiques chroniques. Les objectifs de l'étude étaient d'identifier l'activation de la microglie chez des souris diabétiques et avec une neuropathie périphérique diabétique confirmée. Ensuite, on a cherché quel ligand des récepteurs CB2 pouvait empêcher l'activation et la migration de la microglie. Finalement, les agonistes et antagonistes des récepteurs CB1 et CB2 ont été évalués dans le traitement de la douleur et dans l'activation de la microglie chez les souris diabétiques, avec une neuropathie de longue date. On a également cherché à comparer l'administration intra-nasale et intra-péritonéale d'antagonistes des récepteurs CB1 et CB2, depuis que l'on a vu que l'administration directe dans le système nerveux central par voie intra-nasale peut être plus bénéfique dans la gestion de la douleur.

Les hypothèses étaient les suivantes :

- l'activation de la microglie se passe dans la moelle épinière et le thalamus des souris diabétiques qui ont une neuropathie périphérique douloureuse
- les agonistes des récepteurs CB2 devraient prévenir l'activation microgliale, diminuant le développement des douleurs neuropathiques
- les agonistes CB1 seraient bénéfiques dans les douleurs neuropathiques pré-existantes chez l'animal avec une neuropathie périphérique diabétique de longue date et une douleur associée.

Le but final était de déterminer si la nabilone, un cannabinoïde synthétique commercialisé avec une activité agoniste CB1 et CB2, est bénéfique dans les neuropathies périphériques diabétiques et peut prévenir le développement des douleurs neuropathiques dans cette maladie chronique.

Pour cibler spécifiquement le système nerveux central pour l'activation de la microglie, les agents cannabinoïdes étaient administrés dans le cerveau par voie intra-nasale. L'administration intra-nasale a été d'abord développée pour contourner la barrière hémato-encéphalique et cibler directement les facteurs de croissance et les autres agents thérapeutiques dans le système nerveux central des rongeurs et humains, avec une administration se produisant le long des voies nerveuses trigéminales et olfactives, utilisant les voies extracellulaires plutôt que le transport axonal. Les études précédentes ont démontré que la délivrance intra-nasale de cannabinoïdes réalise des concentrations à la fois systémiques et au niveau du système nerveux central comparables avec une délivrance systémique.

- Discussion

Dans le diabète induit par streptozotocine, l'allodynie tactile et l'hypersensibilité thermique qui en découlent peuvent être améliorées avec des agonistes des récepteurs CB1 et CB2. Ces résultats ont vérifié l'hypothèse que la liaison au récepteur CB2 prévient l'accumulation microgliale après le développement d'un état de douleurs neuropathiques, bien qu'aucune différence évidente dans l'activation de la microglie et dans la détection électrophysiologique de la neuropathie diabétique n'ait été identifiée. Avec moins de microglie accumulée, on a observé une augmentation de la forme phosphorylée de p38 MAPK qui a été diminuée chez

les souris diabétiques recevant un agoniste des récepteurs CB2, suggérant un état plus limité de l'activation microgliale. La disposition de doses plus élevées d'agonistes CB1 a été efficace dans le traitement de l'allodynie tactile et de l'hypersensibilité thermique, mais a échoué dans le traitement des douleurs neuropathiques plus tardives et dans l'action sur la quantité de microglie. De plus, les agonistes CB1 ont transitoirement été bénéfiques à un état de douleurs neuropathiques préexistant ou se développant dans ce modèle de neuropathie périphérique diabétique. Il a été anticipé que la nabilone, un agoniste des récepteurs CB1 et CB2 puisse agir sur le développement de douleurs neuropathiques, mais il a seulement été associé à une amélioration passagère.

- Activation de la microglie

La microglie, équivalente fonctionnellement à des macrophages périphériques, enchevêtrée avec des neurones centraux, joue un rôle clé dans la douleur physiopathologique. L'activation de la microglie spinale peut être observée dans un certain nombre de modèles de douleurs neuropathiques à la suite de lésions nerveuses périphériques. Il a été démontré que l'administration intrathécale de minocycline, l'administration systémique de propentofylline et de composés inhibant l'activation de la microglie réduisent le développement d'hypersensibilité sensorielle induite dans les modèles de lésions nerveuses. L'agoniste CB2 semble ainsi limiter l'accumulation et l'activation de microglie dans le modèle murin de douleur neuropathique chronique. Le signal par lequel les lésions ou maladies nerveuses peuvent aboutir à l'activation microgliale est inconnu, mais peut mener à une libération aiguë d'ERK, une enzyme qui joue un rôle critique dans la transduction du signal intracellulaire et dans la plasticité neuronale. Quand l'ERK s'active dans les neurones endommagés, il peut mettre en mouvement une série de changements neuronaux qui sont à l'origine d'un traitement sensoriel altéré. Dans les heures suivant une lésion aiguë, l'ERK devient activé dans la microglie environnante où il restera actif pendant plusieurs semaines, maintenant le support microglial du phénotype de la douleur. Plus tard, l'activation dans les astrocytes peut alors se produire. Ce modèle d'activation d'ERK, suite à une lésion nerveuse, influence probablement la redistribution des canaux ionotropiques le long des neurones endommagés et de leurs dendrites, contribuant à l'hypersensibilité. Un exemple de ceci est l'expression augmentée de canaux Nav1.3 dans les neurones de second ordre de la corne dorsale de la moelle épinière et les neurones thalamiques de troisième ordre, après des lésions nerveuses traumatiques. Cela contribue probablement à l'amplification de l'hyperexcitabilité et au

maintien de l'état douloureux. De plus, les fonctions intégratives, comme le signal de déclenchement dans la corne dorsale, modulent les signaux sensoriels sur leur chemin du système nerveux périphérique jusqu'au cerveau. Des modifications dans les fonctions de l'ERK et des canaux peuvent aboutir à une amplification inappropriée du signal, contribuant à la sensibilisation centrale. Un marqueur de l'activation de la microglie, la phosphorylation augmentée de p38 MAPK, a ainsi été observé dans la microglie spinale après le développement du diabète pendant un état de douleur neuropathique chronique. Les précédentes études de plus courte durée du diabète chez le rat n'avaient pas permis de démontrer de changement dans le niveau de phosphorylation de p38 MAPK dans la moelle épinière. Ces changements semblent être limités à la microglie et se produisent dans de multiples conditions de douleur.

- Activation microgliale dans le diabète

En plus des modèles de lésions traumatiques aiguës, les souris diabétiques montrent une densité de cellules microgliales augmentée dans la corne dorsale de la moelle épinière, accompagnée par de légers changements morphologiques qualitatifs qui semblent être en relation avec les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques. Des changements morphologiques similaires à ceux rapportés ici ont été démontrés chez des rats avec un diabète induit par streptozotocine pendant quatre semaines. Dans ce modèle, il n'y a pas de lésion aiguë ou soudaine du système nerveux comme avec un modèle de lésion nerveuse traumatique, ainsi le diabète semblait conduire à une hausse plus graduelle de la microglie et de p38 MAPK phosphorylée que celle observée dans d'autres modèles. Il semble que lors de la progression de la maladie, la phosphorylation augmentée de p38 survienne au cours des mois mais elle peut diminuer par la suite dans le modèle diabétique murin. Cette augmentation puis diminution d'expression de p-p38 MAPK est parallèle aux fluctuations de la densité microgliale. Bien que plus facilement détectée dans les modèles de lésion aiguë, cette plus grande durée pour atteindre l'augmentation de la densité microgliale et son activation peut ainsi fournir une plus grande fenêtre de gestion thérapeutique. Il serait donc possible de moduler la p38 MAPK pour contribuer aux effets antinociceptifs, bien que cela puisse affecter la glycémie, confondant le mécanisme présumé par lequel la p38 MAPK peut affecter la nociception.

Les modèles de souris diabétiques utilisés ont montré une latence d'apparition des douleurs neuropathiques. Bien que cette latence puisse être due à une augmentation graduelle et une

activation de la microglie, d'autres mécanismes entrent probablement en jeu. Une sensibilisation centrale avec des changements dépendants de l'activité synaptique dans la corne dorsale et dans les autres structures du système nerveux central est susceptible de se développer. Une activité ectopique apparaissant à cause d'une activité excessive des canaux calcium et sodium voltage-dépendants contribue à la sensibilisation. Le « trafic » des récepteurs ou des canaux ioniques peut aussi avoir retardé l'apparition avec des effets prolongés. Lorsqu'un diabète est présent depuis plusieurs années, les patients souffrant de douleurs neuropathiques peuvent avoir une rémission, de façon similaire au phénomène observé dans le modèle de souris diabétiques. Cela peut être dû à la perte plus complète de fibres nerveuses intra-épidermiques à ce moment-là. Globalement, le modèle utilisé de souris sous streptozotocine fournit une bonne approximation des neuropathies diabétiques humaines, justifiant son utilisation pour la pathogénèse des douleurs neuropathiques.

- Les cannabinoïdes et leurs récepteurs

Les cannabinoïdes ont une gamme d'effets étendue sur le système nerveux central, grâce à l'activation des récepteurs CB couplés aux protéines G liés à des ligands endogènes, les endocannabinoïdes. Ces derniers ont un mode d'action unique, avec une inhibition synaptique rétrograde de la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate. Les récepteurs CB2 sont associés aux cellules immunitaires et à la microglie et ont été identifiés dans le système nerveux périphérique. Les agonistes CB2 modulent avec succès les réponses inflammatoires. Les récepteurs CB1 et CB2 sont exprimés dans les cellules de la microglie activée, mais leurs localisations cellulaires diffèrent. Des changements dans la localisation cellulaire des récepteurs CB sont associés à des changements de leur fonctionnalité, surtout avec les récepteurs CB2, suggérant que leur fonctionnalité soit régulée par la translocation dans la membrane plasmique. Ces changements peuvent agir sur des fonctions comme la migration des récepteurs CB2 accumulés dans la microglie activée. Il y a certainement une composante inflammatoire dans les modèles de douleurs neuropathiques, bien que nous ne sachions pas encore si l'inflammation en cours ou les médiateurs inflammatoires maintiennent les douleurs neuropathiques. L'accumulation microgliale dans la moelle épinière lors des essais indique que ces changements se produisent dans le diabète installé depuis plusieurs années. Après huit mois de diabète dans un modèle murin, la quantité de microglie commence à diminuer, ainsi la neuroinflammation dans les modèles de douleurs chroniques peut réaliser un pic avant de redescendre après une longue durée. Les actions pro-inflammatoires de la glie sont impliquées

dans l'hypersensibilité neuropathique, et les effets anti-inflammatoires des agonistes CB2 ont un rôle central dans l'étude de la prévention du développement des douleurs neuropathiques. Il y a un ensemble important de preuves du pouvoir analgésique des cannabinoïdes dans des douleurs, notamment dans les formes de douleurs aiguës, les douleurs inflammatoires et les douleurs neuropathiques. Des études précédentes avec des agonistes CB2 ont montré un effet d'anti-nociception. Les agonistes sélectifs CB2 modulent l'allodynie tactile chez les rats et souris ayant des lésions nerveuses, et ont été bénéfiques dans les modèles de diabète chronique et de neuropathie périphérique diabétique. L'anti-nociception par CB2 se produit dans l'hyperalgésie inflammatoire et la nociception aiguë. Le mécanisme par lequel les agonistes des récepteurs CB2 modulent les douleurs neuropathiques est incertain, mais est probablement en relation avec l'inhibition de l'activité des cellules inflammatoires. Les douleurs neuropathiques nécessitent une sensibilisation due à un bombardement afférent constant émanant du système nerveux lésé ou à des changements dans les ganglions de la corne dorsale, comme la germination sympathique. Les cannabinoïdes peuvent supprimer ces influx ectopiques et altérer la sensibilisation centrale en modifiant l'activité inflammatoire au niveau du site de lésion du système nerveux. Il est possible que d'autres mécanismes se produisant via le CB2 existent. Dans cette étude, l'agoniste sélectif du CB2 a conduit à la diminution de la densité de la microglie et de l'expression de p-p38 MAPK dans la moelle épinière dorsale, d'où une protection partielle contre le développement des douleurs neuropathiques même après que l'agoniste CB2 ait été retiré. Cet effet peut être antagonisé par un antagoniste CB2 concurrent ou un antagoniste sélectif CB1, d'après quelques études. L'absence d'effets des antagonistes de CB1 et CB2 peut être due à l'activité tonique persistante du système des cannabinoïdes endogènes.

- Délivrance intranasale pour les états douloureux

Bien que l'administration intranasale ait été initiée dans le traitement potentiel de la dysfonction cognitive, les maladies ischémiques ou les démyélinisations, l'utilisation d'une molécule intranasale pour la gestion de la douleur a été limitée à l'utilisation du fentanyl et de la kétamine. Ces résultats démontrent que chez la souris, la délivrance intranasale d'agents cannabinoïdes est au moins aussi efficace que la délivrance intrapéritonéale. Les futures études humaines pourront aider à une évaluation plus poussée des rôles des cannabinoïdes dans la prévention et le soulagement des douleurs neuropathiques.

- Les limites de cette étude

Il y a des limites à cette étude qui requièrent une discussion. Il est possible que la réponse à différents stimuli nociceptifs aigus ou chroniques, tels que les stimuli tactiles et thermiques, n'implique pas de composante périphérique sensible aux cannabinoïdes. Les investigations étaient limitées aux agonistes et antagonistes spécifiques à trois doses, mais d'autres antagonistes et agonistes cannabinoïdes à d'autres doses peuvent conduire à des résultats de comportement et d'inflammation différents de ceux présentés ici. Le choix des concentrations sélectionnées pour l'utilisation était basé sur les publications précédentes et peuvent ne pas avoir été optimales pour le calcul des doses intra-nasales, bien que les doses sélectionnées étaient associées à des changements de comportement définis. Bien que les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques aient été décrites comme le stimulus principal de l'augmentation de la densité de la microglie, il est concevable que le diabète lui-même conduise à ces changements.

- Conclusion

Les données présentes confirment l'efficacité des agonistes cannabinoïdes des deux récepteurs CB1 et CB2, dans la modulation de l'hypersensibilité aiguë thermique et tactile, caractéristiques des douleurs neuropathiques. Par ailleurs, l'agoniste CB1, dès le début du stimulus nociceptif conduisant normalement aux douleurs neuropathiques, a lutté contre le développement de cet état douloureux. Cependant, aucune aggravation des douleurs neuropathiques n'a été démontrée avec des antagonistes CB1 ou CB2. Globalement, cela suggère un rôle plus important des récepteurs CB2 dans les douleurs neuropathiques, dont les neuropathies périphériques chroniques diabétiques. Ces ciblage sélectifs avec des agonistes sélectifs CB2 peuvent jouer un rôle dans la prévention des douleurs neuropathiques si le traitement peut être administré au moment de la lésion nerveuse ou de la maladie.

Souris de cohorte	Densité microgliale dans la moelle épinière ventrale lombaire (nombre/mm ²)			
	1 mois	3 mois	5 mois	8 mois
Non diabétique	167.3 ± 14.9 (-)	154.1 ± 11.3 (-)	142.1 ± 15.8 (-)	139.2 ± 13.4 (-)
Diabétique	183.8 ± 16.7 (-)	227.5 ± 14.2* (+)	308.4 ± 19.6* (+)	256.4 ± 22.5* (+)
	Densité microgliale dans le noyau thalamique (nombre/mm ²)			
	1 mois	3 mois	5 mois	8 mois
Non diabétique	108.6 ± 10.2(-)	104.3 ± 9.8(-)	101.2 ± 9.6 (-)	99.5 ± 8.4 (-)
Diabétique	113.2 ± 12.4(-)	123.0 ± 11.4 (+/-)	128.3 ± 10.1* (+/-)	116.3 ± 13.7 (-/+)

Tableau 4 : analyse qualitative et quantitative de la densité de la microglie dans la corne dorsale et le thalamus en fonction du temps de diabète

Conclusion

Les douleurs neuropathiques sont complexes et peuvent se présenter sous différentes formes dont la neuropathie diabétique douloureuse et les douleurs post-zostériennes. Leur physiopathologie met en jeu des mécanismes cellulaires intriqués. Dans les douleurs neuropathiques, il se produit des réactions gliales et une atteinte des voies de contrôle.

Concernant les traitements, les antalgiques classiques sont inefficaces dans ce type de douleurs. L'amitriptyline, l'imipramine, la clomipramine, la gabapentine, la prégabaline et la carbamazépine ont l'AMM dans les douleurs neuropathiques, la duloxétine a l'AMM dans les douleurs neuropathiques chez le diabétique et les emplâtres de lidocaïne ont l'AMM dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes. Par conséquent, ces médicaments peuvent être utilisés en première intention dans ces indications. En 2^{ème} intention, on peut avoir recours à d'autres molécules comme la maprotiline, la venlafaxine ou la capsaïcine sous forme de patch. Il ne faut pas non plus oublier la place des traitements non médicamenteux tels que la neurostimulation ou la kinésithérapie.

Au niveau des voies de recherche, les chercheurs ont orienté des essais vers la voie des antidouleurs vrais avec l'opiorphine, l'acide alpha-lipoïque et les β 2-agonistes et vers la voie de l'inflammation avec le TNF- α , les chimiokines, les cannabinoïdes.

La prise en charge des douleurs neuropathiques n'est pas encore optimale car elle est sous-diagnostiquée. Par conséquent les patients qui n'ont pas été diagnostiqués ne bénéficient pas d'un traitement adapté. Il est également possible que les patients n'osent pas parler ouvertement de leurs symptômes douloureux, à cause de leur caractère particulier assez peu connu du grand public, ce qui nuit au bon diagnostic. A mon sens, l'amélioration de la prise en charge des douleurs doit passer par une meilleure information du patient afin que celui-ci comprenne la différence entre des douleurs classiques et des douleurs de type brûlure, picotements, « coups de poignard » et l'importance des signes déficitaires comme l'hypoalgésie. Ainsi, une meilleure description des symptômes permettrait d'améliorer la prise en charge médicamenteuse. De plus, lors de l'évaluation du dernier plan douleur, il ressort que l'organisation de la lutte contre la douleur chronique se heurte à un manque de moyens, les structures antidouleur sont fragilisées, l'accès aux centres de prise en charge de la douleur chronique rebelle est difficile et les délais d'attente sont longs. (45)

Bibliographie

- 1. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C.**
Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 2008;136(3):380-7.
- 2. Lévy-Chavagnat D.**
Les douleurs neuropathiques, des douleurs singulières. *Actualités pharmaceutiques*, 2009(491):14-8.
- 3. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M.**
Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. 2010;11:3-21.
- 4. Marc J-F.**
Douleurs neuropathiques de l'adulte en rhumatologie. 2008.
- 5. Attal N.**
Les douleurs neuropathiques : avancées cliniques et thérapeutiques. Journée d'information sur les traumatismes médullaires, 02/12/2005; Rungis.
- 6. Brefel-Courbon C.**
Epidémiologie des douleurs neuropathiques. Groupe de recherche clinique du CLUD.
- 7. Lantéri-Minet M.**
Diagnostic et principales causes des douleurs neuropathiques. *Presse Médicale*, 2008;37:341-5.
- 8. Diego Ed.**
Actualités sur les douleurs neuropathiques. Consultation Douleurs Chroniques Rebelles.
- 9. Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ.**
Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth J Med* 2010;68(4):158-62.
- 10. Attal N, Hartemann A, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al.**
Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse. *Médecine des maladies métaboliques, Référentiel de la Société francophone du diabète* 2011.
- 11. Shanthanna H, Huilgol M, Manivackam VK.**
Early and effective use of ketamine for treatment of phantom limb pain. *Indian J Anaesth* 2010;54(2):157-9.
- 12. Université de Limoges**
Le Système Nerveux Central. [02/04/2011] En ligne : http://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/pdf/Le_Syst_me_Nerveux_Central_-_G_R_n_R_ralit_R_s.pdf.

13. Etienne L.

Système nerveux central [08/08/2011];

En ligne : <http://www.docteurcliv.com/encyclopedie/systeme-nerveux-central.aspx>.

14. Micheau A, Hoa D.

Moelle spinale : anatomie topographique et fonctionnelle; 2009 [08/08/2011];

En ligne : <http://www.imaios.com/fr/e-Anatomy/Rachis-et-Moelle/Moelle-spinale-Schemas>.

15. Proulx C.

De l'organe à l'organisme : régulation [08/08/2011];

En ligne : http://www.colvir.net/prof/chantal.proulx/701/chap5_contenu.htm.

16. Focosi D.

Physiology of adult homo sapiens - sense organs [08/08/2011]; En ligne : www6.ufrgs.br/favet/imunovet/molecular_immunology/physiohomosenseorgans.html.

17. Léonard L.

Problèmes de santé mentale et recours aux médicaments psychotropes [07/08/2011];

En ligne : http://fichespsycho.acjq.qc.ca/notions_pharmaco.html.

18. Boutillier B, Outrequin G.

La moelle épinière (2) - Anatomie fonctionnelle [08/08/2011];

En ligne : <http://www.anatomie-humaine.com/La-moelle-epiniere-2-Anatomie.html>.

19. Salle J-Y, Vergne-Salle P.

Douleurs et Neuropathie. CHRU Limoges; 2006.

20. Vranken JH.

Mechanism and Treatment of Neuropathic Pain. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2009;9:71-8.

21. Amar M.

Etude de la balance Excitation/Inhibition des neurones pyramidaux du cortex visuel de rat. 2009.

22. Anonyme

Physiopathologie de la douleur neuropathique [02/04/2011]; En ligne : http://www.samu.asso.nc/Cours_douleur/Seminaire_1/PHYSIOPATHOLOGIE_DE_LA_DOULEUR_NEUROPATHIQUE.htm.

23. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS.

Efficacy of Antidepressants as Analgesics : A review. The Journal of Clinical Pharmacology, 2011.

24. Attal N.

Douleurs neuropathiques : comment les reconnaître et les prendre en charge? Lettre de l'IRME 2008;29.

25. Lévy-Chavagnat D.

Le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. Actualités pharmaceutiques, 2009;491:19-25.

26. HAS.

Quelle place pour la prégabaline dans les douleurs neuropathiques? ; 2007; En ligne : <http://www.has-sante.fr>.

27. Wrzosek A, Obara I, Wordliczek J, Przewlocka B.

Efficacy of tramadol in combination with doxepin or venlafaxine in inhibition of nociceptive process in the rat model of neuropathic pain: an isobolographic analysis. Journal of Physiology and Pharmacology, 2009;60(4):71-8.

28. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB.

Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Medical Association, 2005;293(24):3043-52.

29. APM I.

Fumer du cannabis réduit la douleur chronique, montre une étude contrôlée; 2010; En ligne : <http://www.apmnews.com>.

30. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D.

Toxine botulique : effets antalgiques à long terme sur la douleur neuropathique. Revue Neurologique, 2008;164.

31. Egashira N, Hirakawa S, Kawashiri T, Yano T, Ikesue H, Oishi R.

Mexiletine reverses oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats. Journal of Pharmacological Sciences, 2010;112(4):473-6.

32. Blond S; Touzet G; Reyns N; Buisset N; Armignies Ph; Veys B; Desrousseaux F-X; Louis E.

Les techniques de neurostimulation dans le traitement de la douleur chronique. Neurochirurgie, 2000;46(5):466-82.

33. Bême David

Rééducation sensitive [01/09/2011] ; En ligne : <http://www.reeducation-sensitive.com/news/ne-plus-ignorer-les-douleurs-neuropathiques/>.

34. Quesnot A, Ribinik P, Barrois B.

Prise en charge par la kinésithérapie des patients présentant des douleurs neuropathiques.

35. APM I.

Les douleurs neuropathiques insuffisamment prises en charge en médecine générale, selon une étude alsacienne; 2010; En ligne : <http://www.apmnews.com>.

36. Attal N.

Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques. Presse Médicale, 2008;37:346-53.

- 37. Rougeot C, Robert F, Menz L, Bisson JF, Messaoudi M.**
Systemically active human opiorphin is a potent yet non-addictive analgesic without drug tolerance effects. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2010;61(4):483-90.
- 38. Romand D.**
L'anti-douleur du futur. 7 hebdo, *Le Républicain Lorrain*, 2010:14.
- 39. APMI.**
Les bêta-2 mimétiques pourraient avoir un intérêt dans le traitement des douleurs neuropathiques; 2010; En ligne : <http://www.apmnews.com>.
- 40. Choucair-Jaafar N, Yalcin I, Rodeau J-L, Waltisperger E, Freund-Mercier M-J, Barrot M.**
Beta2-Adrenoreceptor agonists alleviate neuropathic allodynia in mice after chronic treatment. *British Journal of Pharmacology*, 2009;158(1683-1694).
- 41. Leung L, Cahill CM.**
TNF-alpha and neuropathic pain-a review. *Journal of Neuroinflammation*, 2010;7:27.
- 42. Wei F, Guo W, Zou S, Ren K, Dubner R.**
Supraspinal glial-neuronal interactions contribute to descending pain facilitation. *Journal of Neurosciences*, 2008;28(42):10482-95.
- 43. Gao YJ, Ji RR.**
Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacology and Therapeutics*, 2010;126(1):56-68.
- 44. Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL, Frey WH, 2nd.**
Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Molecular Pain*, 2010;6:16.
- 45. HCSP.**
Evaluation du Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010. 2011.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 décembre 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Aurélie SCHMIT

Sujet : LES DOULEURS NEUROPATHIQUES :
PHYSIOPATHOLOGIE, PRISE EN CHARGE ET VOIES DE
RECHERCHE.Jury :Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de conférences de
Pharmacie CliniqueDirecteur : M. Gabriel TROCKLE, Maître de conférences de
PharmacologieJuges : M. Jean-Christophe HAMELIN-BOYER, Docteur en
PharmacieM. Benoît LEHEUP, Docteur en Médecine, Unité de
Soins Palliatifs, CHR Metz-Thionville

Vu,

Nancy, le 07/11/2011

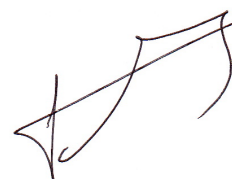
Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. GIBAUD

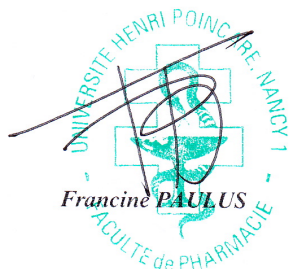


M. TROCKLE



Vu et approuvé,

Nancy, le 21.11.2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1.

Vu,

Nancy, le 28.11.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3857.

N° d'identification : 3857

TITRE

**LES DOULEURS NEUROPATHIQUES : PHYSIOPATHOLOGIE,
PRISE EN CHARGE ET VOIES DE RECHERCHE**

Thèse soutenue le 14 décembre 2011

Par Aurélie SCHMIT

RESUME :

En 2008, parmi la population générale française, 31,7% ont déclaré souffrir de douleurs quotidiennement depuis 3 mois. Les douleurs peuvent être nociceptives, neuropathiques, psychogènes ou idiopathiques. Cette thèse se propose d'étudier les douleurs neuropathiques, dont les signes cliniques sont des sensations de type brûlure, coup de couteau, décharge électrique... Les principaux modèles de douleurs neuropathiques sont les polyneuropathies diabétiques, les douleurs post-zostériennes et les douleurs d'amputation.

Au niveau de la physiopathologie, il faut distinguer les mécanismes communs à toutes les douleurs neuropathiques périphériques, les mécanismes périphériques et spinaux différents pour les douleurs spontanées et les douleurs provoquées, et les mécanismes qui se produisent au niveau central.

Actuellement, la prise en charge de ce type de douleurs passe principalement par les antidépresseurs, les antiépileptiques, les topiques analgésiques et les antalgiques opioïdes. Des traitements non médicamenteux comme la neurostimulation sont également possibles.

En ce qui concerne les voies de recherche, l'opiorphine, les β 2-agonistes, l'acide alpha-lipoïque et la kétamine font l'objet d'essais. Les chercheurs s'orientent également vers d'autres molécules qui mettent en jeu les voies de l'inflammation, il s'agit du TNF- α , des chimiokines et des cannabinoïdes.

MOTS CLES : Douleurs neuropathiques, antiépileptiques, antidépresseurs, physiopathologie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Gabriel TROCKLE	Laboratoire de Pharmacologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 – Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---