

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE (2013)

THÈSE N°

**Utilisation des antiépileptiques
dans les douleurs neuropathiques**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le Vendredi 25 Janvier 2013

par

Romain FONTAINE

né le 20 mai 1985, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Docteur Jacques BUXERAUD, Professeur des UniversitésPrésident

Mme le Docteur Voahirana RATSIMBAZAFY Directeur de thèse

Mme le Docteur Catherine FAGNERE, Maître de conférences des Universités Juge

M. le Docteur Laurent DURENGUE, Pharmacien Juge

M. le Docteur Xavier ICHER, Pharmacien Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ODART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

Remerciements

A Monsieur le **Professeur Jacques Buxeraud** pour l'honneur que vous m'avez fait d'accepter de présider ce jury. Pour votre disponibilité, vos enseignements toujours justes et utiles ainsi que votre gentillesse, trouvez ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A Madame le **Docteur Voahirana Ratsimbazafy** pour avoir acceptée la direction de ce travail, malgré un emploi du temps toujours plus chargé. Merci de vos conseils et remarques qui m'ont permis d'avancer. Soyez-en remerciée et meilleurs vœux pour vos nouvelles fonctions.

A Madame le **Docteur Catherine Fagnère** pour votre participation à ce jury. Merci de votre réactivité à tout moment, mais aussi pour la qualité de vos enseignements qui nous permettent d'entrer dans le monde du travail avec un peu plus d'assurance, et surtout pour votre extrême gentillesse. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le **Docteur Laurent Durengue**, je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury. Merci de m'avoir fait entrer dans le monde du travail par vos conseils toujours justes, votre vision de notre profession ainsi que son avenir, mais aussi pour votre gentillesse et votre bonne humeur. Trouvez ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le **Docteur Xavier Icher**, je te remercie aussi de fait part de ce jury. Merci de m'avoir accompagné dans mes premiers pas à la faculté et dans le monde étudiants. Merci de ton écoute, de ta disponibilité et de ton éternelle sympathie. Trouve ici le témoignage de ma sincère amitié.

Je dédie ce travail tout d'abord à mes parents pour votre dévouement, vos conseils, votre écoute et votre compréhension à tous moments. Merci de m'avoir toujours encouragé et épaulé.

A mes frères Arnaud et Pierre-Antoine. Merci Arnaud de m'avoir fait découvrir le monde de la vie étudiante et associative, merci pour tes conseils et ton écoute. Merci Pierre-Antoine pour ton écoute toi aussi, merci pour tes talents de binôme de travaux pratiques et merci pour la cohabitation de notre « chez nous » dont je garderais toujours un très bon souvenir.

A mes grands-parents, présents ou absents, ainsi qu'à notre Lulue.

A Isa et Mathilde, pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils, votre sens de l'humour et à nos moments passés sur la place d'une station de ski, ou dans la salle des fêtes de Nieul que je n'oublierai pas non plus.

A mes « premiers » petits crapauds Valentin et Augustin, longue et belle vie à vous deux.

A Vincent pour tout.

A toute l'équipe de la pharmacie Durengue pour m'avoir accueilli lors de mon stage de 6^{ème} année et un peu plus, pour vos conseils et votre bonne humeur à tous. Merci pour les cafés, les chocolats et les gâteaux. C'est toujours un plaisir de vous voir.

A mes vieux amis Aline, Pauline et Pélo. Même si les années passent, les kilomètres et surtout le temps qui nous séparent vous resterez toujours dans mon cœur.

Et bien sûr à mes amis de la Fac de Limoges. Aux premiers : Flo, le Keud, Benj, François, Prial, Arnal, et aux plus jeunes : Alex, Etienne, Sophie, Hortense, à Gisou notre « maman de la faculté » qui a toujours veillé sur nous, sans oublier les indéboulonnables avec qui j'ai tout partagé et qui ont fait de ces études, sûrement une des périodes les plus heureuses de ma vie... merci à vous Guillaume, JB'g, Hélène, Pierre-Do et ma petite Fino.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Sommaire

Introduction

Première Partie : généralités sur la douleur

1. Définition
2. Le concept multidimensionnel de la douleur
3. Les mécanismes générateurs [2]
4. Notions de douleurs aiguës et douleurs chroniques [3]

Deuxième partie : les douleurs neuropathiques

1. Introduction
2. Définition de la douleur neuropathique
3. Classification des douleurs neuropathiques
4. Fréquence des douleurs neuropathiques
5. Sémiologie des douleurs neuropathiques
6. Physiopathologie des douleurs neuropathiques
7. Diagnostic et évaluation
8. Etiologie des douleurs neuropathiques
9. Traitements des douleurs neuropathiques
10. Instauration du traitement

Troisième partie : les Antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques

1. Gabapentine : Neurontin®
2. Prégabaline : Lyrica®
3. Carbamazépine : Tégrétol®
4. Oxcarbazépine : Trileptal®
5. Lamotrigine : Lamictal®
6. Topiramate : Epiomax®
7. Phénytoïne : Di-Hydan®
8. Valproate de sodium :Dépakine®
9. Lacosamide : Vimpat®
10. Lévétiracétam : Keppra®
11. Zonisamide : Zonegran®
12. Clonazépam : Rivotril®
13. Revue des antiépileptiques

Conclusion

Introduction

La douleur est une expérience qui nous accompagne de la naissance jusqu'à la mort. Généralement sans conséquence, c'est souvent un signal d'alerte pour notre organisme. Mais malheureusement elle devient, dans certains cas, intolérable et nécessite un traitement qui ne suffit pas toujours à soulager le patient. La douleur devient alors chronique.

La douleur chronique est une source de handicap et d'altération importante de la qualité de vie. Plus de 30% de la population française déclare souffrir de douleur quotidiennement depuis trois mois, et 20% estiment qu'elles ont un retentissement sur leur vie quotidienne. Cela explique le fait que les antalgiques soient les médicaments les plus prescrits en France.

Or, les douleurs neuropathiques (DN), type particulier de douleurs chroniques, ne répondent pas aux antalgiques classiques, ce qui rend leur traitement d'autant plus long et plus compliqué. En effet, c'est l'utilisation d'antidépresseurs et d'antiépileptiques principalement, qui soulage les patients. Mon travail se concentre sur la place des antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques.

Un rappel sur la douleur en général débutera ce travail, puis dans une deuxième partie, les différents aspects des douleurs neuropathiques avec leur classification, leur étiologie, leur fréquence ou encore leur physiopathologie seront développées. Enfin une troisième partie se concentrera sur le rôle et l'utilisation des antiépileptiques dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Première partie : généralités sur la douleur

1. Définition

Selon le dictionnaire « Petit Robert », la douleur est une sensation pénible en un point ou sur une région du corps. C'est donc quelque chose de ressenti et de physique [1]. Mais pour l' « Association Internationale pour l'Etude de la Douleur » (IASP), la douleur est définie comme « une expérience sensorielle, émotionnelle, désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrites en termes d'un tel dommage » [2].

La douleur peut donc apparaître comme « un sens » mystérieux dont on a longtemps pensé qu'il ne faisait que nous renseigner sur les dangers qui nous menacent. Pourtant il existe bien un concept multidimensionnel de la douleur, ainsi que des mécanismes physiopathologiques variés.

2. Le concept multidimensionnel de la douleur

« La douleur est une expérience « sensorielle et émotionnelle », elle est unique et ne peut donc être envisagée seulement au regard de la personne, de son ressenti, de son contexte.

Quelle que soit sa cause, il existe quatre composantes dans la douleur.

2.1. La composante sensori-discriminative

Elle correspond à la capacité d'analyser la nature, la localisation, l'intensité et la durée du stimulus. [3]

Par rapport à d'autres systèmes sensoriels, la précision de cette analyse s'avère supérieure lorsqu'il s'agit de lésions des tissus cutanés par rapport aux lésions viscérales.

Cette composante sensori-discriminative est donc très importante pour la sémiologie et permet d'évoquer les causes et les étiologies possibles.

Elle est très souvent utilisée par les patients souffrant de douleurs aiguës.

2.2. La composante affectivo-émotionnelle

Elle transmet l'émotion face à l'agression douloureuse, elle est donc très variable d'un individu à l'autre. C'est elle qui lui confère sa tonalité désagréable, déplaisante, pénible voire insupportable [4].

Cette composante peut se prolonger vers des troubles anxieux et dépressifs. Elle a donc une place très importante quant au vécu du malade face à sa douleur. En effet, avec le temps, l'arrivée permanente d'information négative (douleur) entraîne un déplacement de l'humeur :

- irritabilité : diminution de la tolérance au stress et à la frustration ;
- diminution des capacités physiques et intellectuelles (atteinte de l'estime de soi) ;
- repli sur soi, isolement, inhibition et culpabilité ;

La dépression est donc une conséquence presque obligatoire de la douleur chronique.

2.3. La composante cognitive

Cette composante désigne l'ensemble des processus mentaux susceptibles d'influencer la perception de la douleur et les réactions comportementales qu'elle détermine : attention, diversion de l'attention, interprétation et valeurs attribuées à la douleur, anticipation, références à des expériences douloureuses antérieures personnelles ou observées, décisions sur le comportement à adopter.

Cette interprétation peut-être consciente ou non, et est influencée par des facteurs socioculturelles, personnels et familiaux.

2.4. La composante comportementale

Elle regroupe l'ensemble des modifications comportementales observables chez le patient qui souffre. Elles peuvent être verbales (plaintes, gémissement) ou se matérialiser par des attitudes telles que des mimiques, des postures antalgiques, des troubles du sommeil.

Elles assurent donc une fonction de communication avec l'entourage.

La douleur apparait donc comme un phénomène multidimensionnel qui reflète la complexité des mécanismes cérébraux.

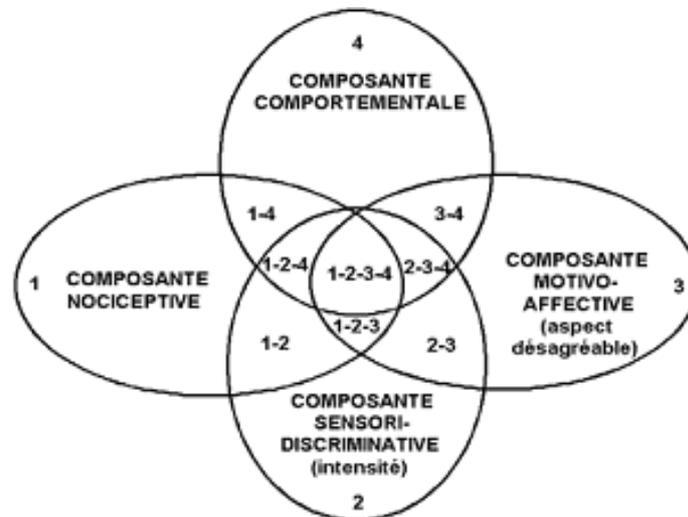


Figure 1 : modèle circulaire de la douleur illustrant les composantes et leurs interactions [5]

3. Les mécanismes générateurs [2]

Pour obtenir un diagnostic complet, il est important de comprendre les mécanismes générateurs de la douleur, en effet le traitement symptomatique découle entre autres de la bonne compréhension de ces mécanismes.

3.1. Excès de stimulation nociceptive

La nociception est le signal d'alarme dont parlait déjà DESCARTES en 1664. La douleur répond alors à une agression par un excès de stimulation des récepteurs périphériques. C'est le mécanisme le plus couramment rencontré dans la majorité des douleurs aiguës (traumatique, infectieuse, dégénérative, inflammatoire). Au stade chronique, on les retrouve dans les pathologies lésionnelles persistantes (douleurs rhumatismales, douleurs cancéreuses) [6].

Un processus pathologique (traumatique, inflammatoire) active au niveau périphérique les nocicepteurs. L'information est alors transmise vers les structures centrales par les voies neurologiques.

Le traitement agit sur le processus périphérique par des antalgiques, des AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens), et/ou cherche à interrompre les messages aux divers étages de la transmission périphérique ou centrale (blocs anesthésiques, section chirurgicale en cas de douleur cancéreuse).

3.2. La douleur neuropathique ou neurogène

Elle est l'altération partielle ou totale du système nerveux périphérique ou central. Le terme « neuropathique » implique l'existence d'une lésion nerveuse quelle qu'en soit la cause.

La pluralité des mécanismes physiopathologiques montre que ces douleurs sont dues à des atteintes :

- périphériques : lésion d'un nerf (plaie, section, amputation), compression (sciatique), toxique (diabète, alcool, plomb) ou encore inflammatoire (zona) ;
- centrales : hémiplégie (syndrome thalamique), paraplégie, sclérose en plaque (SEP), tumeur, accident vasculaire cérébral (AVC).

3.3. Les douleurs du système sympathique ou douleurs idiopathiques

Le système nerveux sympathique est le système autonome de l'organisme permettant de réguler certaines fonctions automatiques telles que les battements du cœur, la respiration, la digestion ou encore la cicatrisation.

Son rôle dans la genèse et l'entretien de certains états douloureux a bien été établi. Dans ce cas, il ne sait plus réguler. On parle alors de syndromes douloureux régionaux complexes (SDRC). Il existe deux catégories :

- **les SDRC I** : algoneurodystrophie. Le diagnostic se fait par élimination : le syndrome douloureux est une sensation de cuisson touchant les articulations après un traumatisme chirurgical même minimes ;

- **les SDRC II** : causalgie. Le syndrome touche alors le plus souvent les extrémités et se caractérise par une sensation de brûlure s'associant à une perception plus importante au niveau de la peau et à une altération spéciale de celle-ci qui prend une coloration rose et luisante s'accompagnant d'un excès de sueur localement.

Ce sont des douleurs résultant de l'addition des facteurs somatiques et psychosociaux.

3.4. Les douleurs psychogènes

Lorsque rien de précis ne permet d'expliquer la douleur, on en déduit qu'elle est psychogène, c'est-à-dire née d'un dysfonctionnement psychique. Elles correspondent à toutes les douleurs ressenties et exprimées par le patient mais dont la présence d'une atteinte organique visible n'est pas démontrée.

C'est pour cela qu'il faut tenter de comprendre les relations familiales, professionnelles ou des déterminants psychiques et culturels pour classer les douleurs dans cette catégorie.

On retrouve ici la conversion hystérique (manifestations neurologiques telles qu'une paralysie, une modification des perceptions visuelles suite à des bouleversements psychoaffectifs), la somatisation d'un désordre émotionnel (dépression), l'hypocondrie (syndrome caractérisé par une peur et une anxiété excessives et bouleversantes concernant la santé et le bon fonctionnement de l'organisme). Cela peut aussi être une douleur fonctionnelle surajoutée à une douleur nociceptive ou neuropathique. En effet, l'intensité et l'évolution sur une certaine durée ainsi que le contexte émotionnel et cognitif perturbent le système neuropsychique.

La douleur psychogène peut donc se résumer de la façon suivante : le « être mal » favorise le « mal douloureux », et le « mal douloureux » favorise le « être mal ». C'est donc souvent un cercle vicieux qu'il est bien difficile de traiter.

4. Notions de douleurs aiguës et douleurs chroniques [3]

4.1. La douleur aiguë

C'est une sensation douloureuse de courte durée et transitoire. Elle a une valeur de signal d'alarme qui a pour but de protéger l'organisme, ainsi qu'une valeur de symptôme qui permet le diagnostic. Elle est donc utile.

La douleur aiguë diminue lorsqu'un traitement de sa cause est mis en place. Ce traitement doit être dispensé le plus tôt possible, car dès lors que la douleur a été perçue, son maintien inutile voire néfaste pour le patient, facilite l'évolution vers la chronicité.

4.2. La douleur chronique

Classiquement, la limite qui sépare la douleur aiguë de la douleur chronique se situe entre 3 et 6 mois. Cette douleur est ressentie comme un échec car elle persiste et elle est rebelle aux traitements usuels. Le soignant n'a donc pas pu supprimer ni la cause, ni les symptômes de ce mal.

C'est à ce moment que le concept multidimensionnel prend tout son sens. En effet, cela implique un retentissement sur la vie quotidienne du patient par la présence de douleurs soit permanentes telles que les douleurs cancéreuses, les algies post-zostériennes, soit intermittentes comme la névralgie faciale, la migraine, les algies vasculaires de la face...

Elle demeure donc inutile et invalidante. Elle représente pour le patient l'essentiel de sa maladie avec un fort impact psychologique et social, et donc une dégradation de sa qualité de vie.

On parle alors de syndrome douloureux chronique.

Tableau 1 : comparaison des douleurs aiguës et chroniques

<i>Douleur</i>	Aiguë	Chronique
<i>Finalité biologique</i>	Utile Protectrice	Inutile Destructrice
<i>Mécanismes générateurs</i>	Nociceptif (Neuropathique) (Psychogène)	Nociceptif Neuropathique Psychogène
<i>Composante affective</i>	Anxiété	Dépression
<i>Attitude thérapeutique</i>	Curative	Ré-adaptative

En conclusion il n'y a donc pas une mais des douleurs qui varient selon les mécanismes (nociceptif, neuropathique, idiopathique, psychique), le profil évolutif (aigu, chronique), l'intensité, l'impact sur les activités quotidiennes.

La conduite du traitement étiologique et symptomatique ne peut se concevoir qu'après un diagnostic rigoureux impliquant une évolution globale d'un ensemble de variables.

Cette évaluation réclame souvent du temps et une grande disponibilité. Elle est indispensable dans tous les cas où la douleur paraît difficile à soulager.

Deuxième partie: les douleurs neuropathiques

1. Introduction

Après avoir traité le concept global de la douleur, il est temps de s'intéresser au cas particulier des douleurs neuropathiques (DN).

Ce type de douleur nécessite une approche particulière. En effet, les douleurs neuropathiques ont un retentissement émotionnel très important. Il est fréquent de voir des patients démoralisés, qui pensent que personne ne comprend leur douleur, allant même jusqu'à verbaliser des idées suicidaires, ce qui provoque un grand désarroi pour l'entourage.

On estime à 7% la population française touchée par ce type de douleurs [7], à 40% des consultations dans les centres d'évaluation de la douleur [8], et on estime que 6 à 7 patients français consultent par mois, au motif de ces douleurs, leur médecin généraliste.

2. Définition de la douleur neuropathique

La douleur neuropathique est à classer dans la catégorie des douleurs chroniques, c'est-à-dire, selon les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) de décembre 2008, qui présente plusieurs des caractéristiques suivantes [9] :

- une évolution sur plus de trois mois ;
- une persistance ou une récurrence au-delà de ce qui est habituel pour la cause présumée ;
- une réponse insuffisante au traitement ;
- une détérioration significative des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient.

Mais toutes les douleurs chroniques ne sont pas des douleurs neuropathiques.

C'est l' « Association Internationale pour l'Etude de la Douleur » (IASP), qui depuis 1994 a défini le terme de douleur neuropathique comme « une douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux » [10]. Mais depuis plus d'une décennie, de nombreux scientifiques ne sont pas satisfaits du terme « dysfonctionnement ».

C'est donc en 2008 qu'a été proposée la définition de la douleur neuropathique comme « une douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel » [11].

Les DN sont à distinguer des douleurs chroniques par différents points [12] :

- une absence de lésion tissulaire évolutive (sauf si apparition aiguë lors des poussées comme la sclérose en plaque) ;
- une survenue très fréquente des phénomènes douloureux post-lésionnels après un intervalle libre ; la douleur peut apparaître quelques semaines seulement après le traumatisme mais aussi plusieurs mois voire années plus tard ;
- une topographie douloureuse systématisée en rapport avec la lésion neurologique ;
- une sémiologie clinique stéréotypée.

3. Classification des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques peuvent être classées en deux grands types selon la topographie de la lésion neurologique causale.

3.1. Les douleurs neuropathiques périphériques [13][12][14][11]

Les douleurs neuropathiques périphériques (DNP) correspondent à des douleurs associées à une lésion du système nerveux périphérique en amont de la topographie douloureuse. En fonction de la localisation, la distribution lésionnelle peut concerner :

- un plexus (arrachement du plexus brachial) ;
- une racine (radiculopathie post-sciatique ou zostérienne) ;
- un tronc nerveux (lésion du nerf cubital du coude) ;
- ou être diffuse (polyneuropathies).

Ces DNP sont dues le plus souvent à des zones, à des lésions traumatiques ou chirurgicales, à des compressions radicalaires chroniques et à des neuropathies

périphériques liées à des troubles métaboliques comme le diabète, l'éthylisme ou encore à des amputations, à l'infection par VIH.

3.2. Les douleurs neuropathiques centrales

Les douleurs neuropathiques centrales (DNC) sont secondaires à des lésions spinales ou supraspinales.

La lésion peut avoir lieu au niveau des voies sensibles intramédullaires (corne postérieure de la substance grise, cordons postérieurs ou plus souvent le faisceau spinothalamique du cordon antéro-latéral) ou des relais et systèmes de contrôles intracérébraux de la sensibilité (tronc cérébral, thalamus, cortex sensitif).

La particularité de ces douleurs centrales vient du fait qu'elles siègent dans un territoire caractéristique.

Les causes des DNC sont les lésions de la moelle épinière, un accident vasculaire cérébral, la SEP, ou encore la maladie de Parkinson par exemple.

Malgré leur différence topographique et l'origine de ces lésions, les DN qu'elles soient périphériques ou centrales, ont une sémiologie et des prises en charges proches.

4. Fréquence des douleurs neuropathiques

Bien qu'il existe quelques études, l'incidence des douleurs neuropathiques semble sous-estimée par le monde médical du fait d'une méconnaissance de la nature des DN, ainsi que par la population générale hésitant à parler d'une douleur inhabituelle et difficile à décrire.

On estime à 6,9% de la population française, le nombre de personnes souffrant de DN. Il y aurait 6 à 7 patients par mois qui consulteraient leur médecin généraliste et 40% des patients des centres d'évaluation et du traitement de la douleur viendraient pour des DN[12] [15] [16].

4.1. Les douleurs neuropathiques périphériques

Lors d'un zona, on estime que dans 10 à 15 % des cas, des séquelles douloureuses persistent au-delà de 1 an. Ce chiffre se situerait entre 25 et 50 % chez les patients de plus de 50 ans.

Chez les personnes diabétiques, 20 à 24% souffrent de DN. Quatre facteurs de risque sont identifiés pour cette pathologie : l'âge, le poids, la durée d'évolution du diabète et le mauvais contrôle glycémique.

Jusqu'à 20 % des femmes ayant subi une mastectomie lors d'un cancer du sein, et jusqu'à 33% des personnes atteintes de cancer en général connaîtraient ces douleurs.

Quinze à 30 % des cas de polyneuropathies liées au SIDA sont douloureuses, et 10 à 20 %, dans les polyneuropathies iatrogènes secondaires à l'usage des antimitotiques et des antirétroviraux.

Une étude française a montré qu'après thoracotomie, 50 % des patients présentent des DN en rapport avec la section des branches nerveuses intercostales.

Cinquante pour cent des patients ayant subi une amputation d'un segment de membre présentent des DN au cours des semaines suivantes, et 20 % persistent après 2 ans.

4.2. Les douleurs neuropathiques centrales

Entre 2 et 8 % des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral dans l'année, connaissent des douleurs neuropathiques.

Lors de l'évolution de la sclérose en plaque, 40 % des patients rapportent des douleurs dont la moitié est de nature neuropathique et 20 % de ces douleurs surviennent lors d'une poussée.

Quarante pour cent des patients ayant subi un traumatisme médullaire dans les 3 à 5 ans présentent des DN de niveau lésionnel et 34 % des douleurs sous lésionnelles, essentiellement segmentaires.

5. Sémiologie des douleurs neuropathiques

Une douleur neuropathique est évoquée à la suite d'un examen clinique et d'un interrogatoire effectué auprès du patient [12][3][17] [18].

La sémiologie des DN est assez stéréotypée. Elle additionne généralement des symptômes positifs (douleurs spontanées, provoquées) ainsi que des symptômes négatifs (déficit sensitif).

Les caractéristiques cliniques ne sont pas toujours aisées à obtenir, c'est pour cela que le patient doit être guidé lors de l'examen, de façon à déduire le plus précisément ses symptômes.

5.1. Les douleurs spontanées

Les douleurs spontanées vont survenir sans stimulus. Il en existe deux types.

Les douleurs spontanées continues : les patients se plaignent de façon fréquente d'une douleur décrite comme une brûlure superficielle. Certains quant à eux, rapportent une sensation de froid douloureux superficiel ou profond, voire des deux. Une sensation permanente d'étau, de laceration, d'arrachement, de compression est aussi souvent évoquée.

Les douleurs spontanées paroxystiques : on parle ici de douleur de type « fulgurante ». Ce sont des sensations à type de décharges électriques, de coups de poignard, d'élancement qui durent d'une fraction à plusieurs secondes. Ces douleurs se concentrent généralement sur un segment de membre, surviennent souvent par salves et peuvent se répéter plusieurs fois par jour ou dans la semaine.

5.2. Les douleurs provoquées

Les douleurs provoquées vont être déclenchées par un stimulus et sont souvent plus sévères et plus handicapantes que les douleurs spontanées. Elles sont classées en deux types.

L'allodynie : ce sont des douleurs évoquées par des stimulations normalement non douloureuses. Elles sont généralement non durables et provoquées par le frottement cutané ou l'effleurement, on parle alors d'allodynie mécanique dynamique. Le terme d'allodynie mécanique statique est employé lorsque la douleur est due à une pression douce et superficielle, notamment au niveau cutané et musculaire. Celui de l'allodynie thermique, après une exposition d'un membre à la chaleur ou au froid.

L'hyperalgésie : cela correspond à une exagération de la perception douloureuse secondaire à un stimulus nociceptif. Lors d'une pression forte sur un muscle, un patient sain

ressent une douleur profonde mais fugace et relativement modérée. Alors que lorsqu'il est atteint d'hyperalgésie, la douleur serait très intense, souvent bien au-delà de la zone stimulée (diffusion spatiale) et dure plusieurs secondes à plusieurs minutes après la stimulation (diffusion temporelle).

Douleur spontanée		Douleur provoquée	
<i>Continue</i>	<i>Paroxystique</i>	<i>Allodynie</i>	<i>Hyperalgésie</i>
<u>Superficielle</u> → Brûlure	Décharges électriques Coups de poignard	Dynamique (frottement cutané)	Chaud Froid
<u>Profonde</u> → Étau	Élancements	Statique (pression) Thermique	Piqûre
<i>Association très fréquente à des paresthésies et des dysesthésies</i>			

Figure 2 : Symptômes caractéristiques de la douleur neuropathique [D'après 19]

5.3. Les sensations anormales non douloureuses

On trouve différentes sensations. Les paresthésies, par exemple, sont des fourmillements assez intenses pour être gênantes mais ne sont ni douloureux, ni désagréables.

Les dysesthésies, quant à elles, sont des sensations de picotement ou de fourmillement à caractère très désagréable, mais toujours non douloureuses. Le patient rapproche souvent cela à des « multitudes de piqûres d'insectes » ou de « piqûre d'orties ».

Le terme de « démangeaisons » est aussi souvent employé pour rapporter un phénomène désagréable, presque douloureux.

Les paresthésies, dysesthésies et démangeaisons sont la plupart du temps spontanées, permanentes ou épisodiques, mais peuvent être déclenchées par des stimulations tactiles.

D'autres termes sont employés lors de l'interrogatoire, comme des sensations d'engourdissement gênantes, de peau cartonnée ou encore d'insensibilité.

On rencontre aussi certaines diminutions de la sensibilité non douloureuse. Cette hypoesthésie se retrouve au niveau du tact fin superficiel (peau, poils), suite à l'altération des fibres A α β , mais aussi au niveau de la pression. On parle alors d'hypoesthésie tactile et

profonde. La sensibilité thermique est elle aussi affectée et objectivée par une diminution de la perception thermique au chaud et au froid.

5.4. Les signes sensitifs déficitaires

Il est pratiquement toujours retrouvé une hypoesthésie (réduction de la sensibilité à une modalité sensitive) voire une anesthésie.

Il existe une corrélation entre le siège des troubles sensitifs et le territoire de la douleur, mais pas entre l'importance des déficits et l'intensité de celle-ci. Les troubles sensitifs prédominent sur la composante spinothalamique (hypoesthésie thermo-algique). Leur existence permet de confirmer le caractère neuropathique et d'éliminer une douleur psychogène [20].

5.5. Contexte de survenue

Les DN peuvent survenir au repos et peuvent être soulagées par le frottement, par la pression forte de la zone douloureuse ou par l'application de chaud ou de froid, ou au contraire, peuvent être aggravées par les mêmes circonstances comme on l'a vu précédemment.

Le stress ainsi que l'immobilité aggravent le phénomène tout comme le tabac, le bruit ou le changement climatique dans certains cas.

6. Physiopathologie des douleurs neuropathiques

Les mécanismes d'apparition des DN sont complexes car ils mettent en jeu de nombreux phénomènes, plus ou moins connus, à l'échelle cellulaire. D'où la grande variété de symptômes observés.

Néanmoins, on retrouve des mécanismes physiopathologiques communs à tous les modèles de DN qui sont :

- l'apparition de décharges d'activités anormales au niveau des nerfs lésés,
- une hypersensibilité à de nombreuses stimulations,

- une perturbation biochimique, aussi bien au niveau des neurotransmetteurs que des récepteurs.

6.1. Les mécanismes périphériques

6.1.1. Apparition d'activités ectopiques

Chez une personne en bonne santé, il existe des nocicepteurs dits « silencieux » qui émettent des potentiels d'action (PA) seulement lors de stimuli nociceptifs (thermique, mécanique, chimique) appliqués au niveau de leurs terminaisons distales. L'activité électrique normalement régulée peut voir apparaître des anomalies soit secondaires à des lésions physiques des axones, soit secondaires à un dysfonctionnement général des voies de la douleur. [21]

De telles activités sont dites ectopiques car elles ne sont pas générées par les terminaisons nerveuses. Elles peuvent prendre leur origine au niveau des plaques de démyélinisation, sur un tronc nerveux de bourgeons de régénération, de névromes ou encore directement des corps cellulaires localisés dans les ganglions rachidiens. [22]

Ces décharges aberrantes sont associées pour une large part aux remaniements des canaux ioniques qui règlent l'excitabilité membranaire. Elles sont soit spontanées, soit provoquées par des stimulations mécaniques, thermiques ou chimiques. Une décharge spontanée des fibres myélinisées A β entraîne une paresthésie et une dysesthésie, alors qu'une décharge des fibres non myélinisées A δ et C entraîne une sensation de brûlure lancinante [3]. Elles sont liées à une dysrégulation de la synthèse et à l'accumulation des canaux sodiques au niveau de la lésion.

Au niveau des afférences primaires, ces canaux sodiques voltage-dépendants sont divisés en deux classes : les canaux sensibles à la tétrodoxtine (TTX-S) qui agissent rapidement dans la genèse du potentiel d'action et qui se trouvent sur toutes les fibres, et les résistants (TTX-R), plus lents et qu'on ne retrouve que sur les fibres nociceptives.

Lors d'une atteinte nerveuse, ces canaux sodium s'accumulent dans le névrome et provoquent une activité électrique anormale due à des court-circuits entre fibres. Cette activité est rythmique pour les fibres A et désynchronisée pour les fibres C. Les TTX-R, étant en plus grand nombre, sont considérés comme responsables des douleurs de type brûlure.

Il existe 9 isoformes de ces canaux sodiques dépendants du PA, de Nav 1.1 à Nav 1.9. Ces sous-unités sont encore mal connues mais certains travaux récents ont montré que les Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8 et Nav 1.9 étaient exprimés de façon préférentielle au niveau des fibres périphériques, dont les nocicepteurs. [24]

Le canal Nav 1.8 pourrait contribuer à l'hyperexcitabilité observé dans la partie proximale du nerf lésé (*Thakor et al., 2009*), lorsqu'il y a augmentation de la protéine au niveau du site de lésion, ainsi que les canaux Nav1.3 et Nav 1.7 (*Fentleman et al., 2006* ; *Catterall and Yu, 2006*).

Le rôle des canaux sodiques dans la douleur neuropathique a été confirmé par une série d'études récentes qui ont permis de mettre en évidence des mutations du gène SCN9A (codant pour les canaux Nav 1.7) induisant une forte augmentation de leur activité [25] [26]. Les changements d'expressions des canaux sodiques contribuent à la paresthésie douloureuse et aux douleurs lancinantes dans les douleurs des membres fantômes. Ces symptômes résultent des décharges spontanées des fibres A δ et C dont le nombre de Nav 1.7 (*Bird et al., 2007*) et Nav 1.8 (*Roza et al., 2003*) augmente.

Les canaux calciques voltage dépendants de type N, jouent un rôle important dans la neurotransmission. Ils deviennent hyperactifs et les terminaisons des neurones sensoriels contrôlent la libération de neurotransmetteurs [13]. Ceci provoque une inflammation anormale des terminaisons nerveuses, de façon spontanée ou en réponse à la stimulation d'une hyperexcitabilité nerveuse. Il a été mis en évidence chez l'animal une surexpression de la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques voltage dépendants, qui représente le principal site de fixation de la gabapentine et de la prégabaline, très utilisées dans les DN (*Bauer et al., 2009*) [28].

De récents travaux ont aussi mis en évidence le rôle que pourraient avoir les canaux potassiques. En effet, les canaux potassiques ATP-sensibles (K_{ATP}) connus pour réguler l'excitabilité membranaire et la libération des neurotransmetteurs, pourraient atténuer l'hyperexcitabilité des neurones induite par une inflammation périphériques (*Chi et al., 2007*). De plus, leur activité dans les neurones de large diamètre, diminuerait à la suite d'une lésion du nerf périphérique (*Kawano et al., 2009*).

6.1.2. Les changements phénotypiques

A la suite des lésions nerveuses, de nombreuses modifications ont lieu au niveau des corps cellulaires des neurones afférents primaires, localisés dans les ganglions rachidiens.

Cela peut donc entraîner une réduction ou une augmentation de l'expression de plusieurs centaines de gènes, parmi lesquels ceux impliqués dans la synthèse et la libération de divers neuropeptides qui jouent un rôle important dans la transmission des messages nociceptifs [28].

Des études ont montré qu'il existe une diminution de l'expression de la substance P, du CGRP (**Calcitonin gene related peptide**) et une augmentation de l'expression de neuropeptides inhibiteurs, comme la galanine dans le corps cellulaire des fibres périphériques à la suite de la section d'un axone. La diminution de l'expression de la substance P a été démontrée dans des neurones de petits diamètres, ainsi que son augmentation au sein des neurones de gros diamètre (*Noguchi et al., 1994*). Il y aurait donc un changement phénotypique des fibres A β , qui exprimerait la substance P ainsi que la CRGP ou BDNF et aurait pour conséquence une libération de ce peptide après stimulation de fibres de gros diamètre. En effet après une lésion nerveuse, environ 15% des fibres nerveuses meurent, laissant des places vacantes au niveau des synapses de la moelle. Si la lésion porte essentiellement sur les fibres C, alors les fibres A β vont investir l'espace libre qui, une fois activées vont provoquer une sensation douloureuse. Le seuil d'activation des fibres A β étant bas, un stimulus mécanique pourra provoquer la libération de substance P, de CRGP et de facteurs neurotrophiques dans la corne dorsale générant ainsi un état d'hyperexcitabilité centrale. Cela expliquerait, entre autres, qu'une stimulation normalement non nociceptive soit intégrée comme nociceptive par l'organisme.

6.1.3. Autres mécanismes périphériques

On parle ici d'interactions pathologiques entre fibres nerveuses par l'intermédiaire « d'éphapses », c'est-à-dire un véritable « court-circuit » entre deux catégories de fibres, de sorte que l'influx initié dans les grosses fibres des mécano-détecteurs passe dans les petites fibres, ce qui expliquerait qu'un stimulus tactile puisse conduire à une sensation douloureuse, et ceci grâce à l'apposition directe de segments de fibres sans gaines de myéline [18] [29].

Il existe un autre type de couplage électrique : « l'entraînement », qui est défini par une activité répétitive et asynchrone d'un groupe de fibres qui peut entraîner, par apposition axonale, l'activation de fibres contiguës, pouvant se prolonger au-delà de la décharge initiale. Cette situation peut survenir lors de phénomènes compressifs, notamment radiculaires qui lèsent préférentiellement les grosses fibres myélinisées.

6.2. Les mécanismes centraux

Les mécanismes périphériques et les mécanismes centraux sont liés. Les premiers pouvant induire, en deuxième intention, des changements centraux. En effet, on a vu qu'une lésion nerveuse aboutit à des modifications fonctionnelles, une sensibilisation et donc à une hyperexcitabilité des neurones centraux responsables de la douleur neuropathique. Le développement et l'entretien de cette hyperexcitabilité vont aussi dépendre d'autres mécanismes tels que l'altération des mécanismes de modulation de la transmission des messages, des phénomènes de neuroplasticité ou encore l'activation des cellules gliales.

6.2.1. La sensibilisation centrale

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

- une augmentation de leur activité spontanée ;
- une baisse de leur seuil d'activation ;
- une augmentation des réponses aux stimulations supraliminaires.

De nombreuses études ont montré le rôle des modifications de l'activité des neurones post-synaptiques dans la sensibilisation centrale.

Les neurones interviennent au niveau des centres supérieurs neuronaux, y compris le thalamus et le cortex somesthésique. Ils peuvent ainsi modifier la transmission synaptique au niveau de la colonne vertébrale et sont directement liés à l'entrée nociceptive.

Les acides aminés excitateurs (AAE), et notamment le glutamate, semblent jouer un rôle essentiel dans ce processus. Ces AAE sont activés par l'excitation anormale des fibres nerveuses périphériques, liée aux décharges ectopiques et aux changements phénotypiques.

Le glutamate, la substance P et d'autres peptides excitateurs, permettent la mise en marche des récepteurs glutamatergiques NMDA post-synaptiques.

Le glutamate, qui est le principal transmetteur excitateur du SNC possède trois types de récepteurs agissant au niveau de la douleur : les récepteurs ionotropiques AMPA et NMDA, ainsi que les quatre récepteurs métabotropiques couplés à la protéine G : mGluR. Le glutamate a une affinité plus grande avec les récepteurs NMDA mais ceux-ci sont bloqués par l'ion Mg^{+} . Ces ions Mg^{+} bloquent l'entrée de calcium dans la cellule. Lors d'un stimulus nociceptif, la libération du glutamate entraîne l'activation des récepteurs AMPA qui permettent l'entrée de Na^{+} et de Ca^{2+} , et donc la formation d'un potentiel d'excitation post-synaptique rapide et initial. Les canaux calciques voltage dépendants sont déclenchés et il se produit une dépolarisation qui entraîne le déplacement de l'ion Mg^{+} . Alors, le glutamate peut se lier à la fois aux récepteurs NMDA et AMPA provoquant un influx de Ca^{2+} . Cette augmentation de Ca^{2+} est entraînée aussi par l'activation des récepteurs aux neuropeptides (substance P, CGRP, BDNF) localisés sur la membrane des neurones nociceptifs médullaires.

Cette augmentation de calcium intracellulaire active également la synthèse de monoxyde d'azote (NO), gaz diffusible qui rejoint l'extrémité présynaptique et active en retour la synthèse d'AAE.

De façon parallèle, il se produit une activation d'interneurones excitateurs ainsi qu'un déficit fonctionnel des interneurones inhibiteurs, en particulier gabaergiques. En effet ils sont détruits par un excès d'AAE. Ceci peut être dû à l'hyperexcitabilité des fibres C et/ou une baisse de concentration en GABA [18].

Il se produit donc un mécanisme d'auto-entretien.

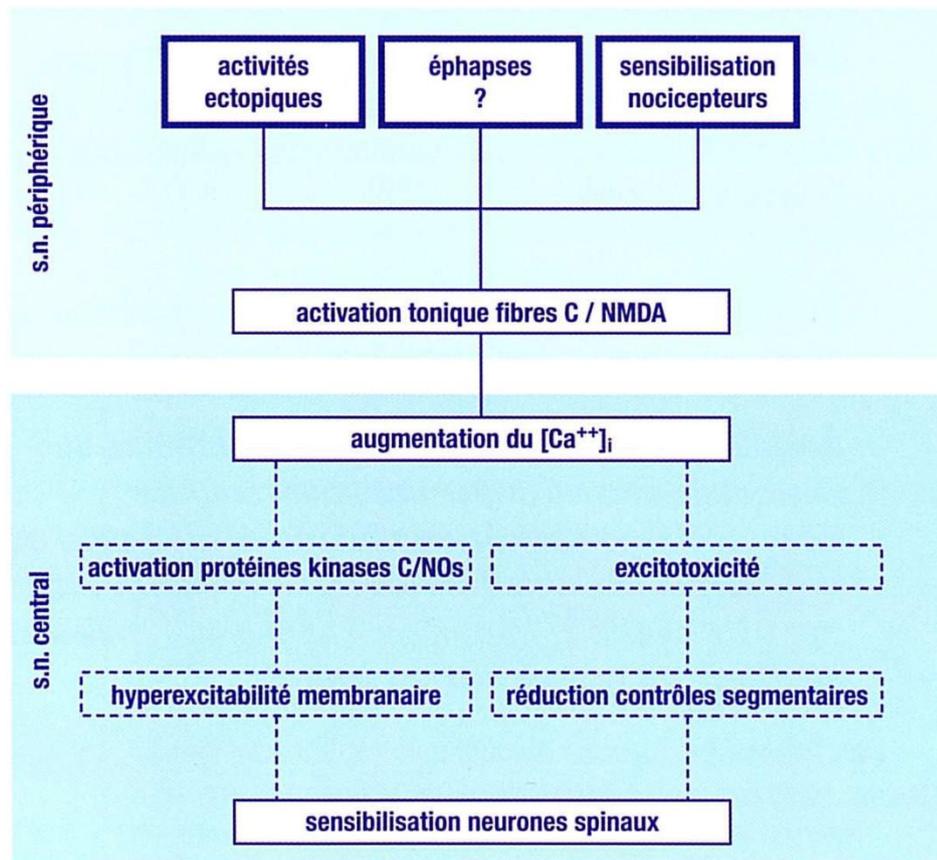


Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques liant NMDA et sensibilisation centrale

6.2.2. Altération des systèmes de modulation

On sait que la transmission du message douloureux est soumise à de puissants mécanismes de modulation [30].

Or, chez les sujets atteints de DN, on peut constater des anomalies de fonctionnement sur le trajet nerveux périphérique, mais également des troubles du contrôle au niveau de la porte médullaire (théorie du « Gate control »), caractérisés par des sensibilisations excessives à la douleur. Un peu plus haut, au niveau du contrôle bulbaire de la douleur, des déficiences du contrôle inhibiteur diffus de la nociception sont envisagées, l'intégration corticale (au niveau du cerveau) est elle aussi perturbée.

6.2.2.1. Désinhibition segmentaire

A la suite d'observations expérimentales, l'intervention d'une désinhibition segmentaire semble jouer un rôle important dans les mécanismes centraux des DN.

Les lésions nerveuses périphériques induisent une réduction de la concentration en acide GABA au niveau de la corne postérieure (partie saillante du côté postérieur de la vertèbre). Or, le GABA est un des principaux neuromédiateurs inhibiteurs et joue un rôle capital dans le processus d'inhibition segmentaire [31].

La libération massive, après lésion nerveuse, d'acides aminés excitateurs au niveau des récepteurs NMDA, sur ces interneurons peut conduire à l'apoptose [32].

De nouvelles hypothèses mettant en jeu, non pas un déficit en neuromédiateurs inhibiteurs (GABA) ou une destruction d'interneurones inhibiteurs, mais une perte d'efficacité, voire une inversion des effets de ces neuromédiateurs ont été avancées par des chercheurs canadiens [33]. Une anomalie sur un co-transporteur potassium-chlore (KCC2) ne permettrait plus de maintenir une concentration cellulaire en ions Cl^- suffisamment basse dans les neurones nociceptifs des couches superficielles de la corne postérieure de la moelle. Dans des conditions physiologiques normales, l'inhibition neuronale induite par le GABA est liée à l'entrée de Cl^- . Or en cas de déséquilibre, l'ouverture des pores déclencherait ici, une sortie de Cl^- et entrainerait donc une désinhibition [34]. Cette modification, selon l'équipe canadienne, pourrait être secondaire à une activation microgliale et à la sécrétion de BDNF.

6.2.2.2. Altération des voies modulatrices descendantes

Les systèmes de modulation trouvent leur origine au niveau d'un grand nombre de structures cérébrales. En effet, la substance grise périaqueducule (SGPA), le *locus coeruleus*, le noyau de raphé ou encore quelques noyaux de la formation bulbaire réticulaire, donnent lieu à des voies descendantes modulatrices. Ces voies peuvent diminuer ou augmenter le signal douloureux.

La SGPA et les noyaux du raphé ont été identifiés comme étant à l'origine des voies descendantes sérotoninergiques pour le premier et noradrénergiques pour le second. La voie noradrénergique joue un rôle anti-nociceptif en réduisant la libération de la substance P grâce à l'activation des α -adrénorécepteurs localisés dans la corne dorsale. Bien que la stimulation du noyau du raphé ait montré des propriétés anti-nociceptives, 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.

Même si la transition entre douleur aiguë et douleur chronique implique probablement l'activation du récepteur NMDA, des changements phénotypiques, une réorganisation structurale de la corne dorsale et la perte des circuits d'inhibition semblent induire la forme la plus sévère des DN.

Le maintien des comportements nociceptifs est expliqué par l'activation des boucles spino-bulbo-spinales impliquant les contrôles inhibiteurs descendants.

6.3. Neuroplasticité

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

Il a été montré qu'il existe des phénomènes de régénération et peut être des modifications de l'organisation topographique des terminaisons des afférences primaires.

En effet, lors de l'étude sur un rat d'une section d'un nerf périphérique (*Bruggeman et al., 2001*), il a été suggéré que certaines afférences de gros calibre qui véhiculent normalement dans les couches profondes de la corne postérieure de la moelle des informations nociceptives, émettaient des ramifications vers les couches superficielles par des stimulations tactiles de faibles intensités, alors qu'en temps normal ils répondent à des stimulations intenses.

Chez des patients souffrant de douleur du membre fantôme, il a été démontré qu'il y avait une réorganisation importante de la zone de projection somato-sensorielle primaire qui normalement présente un agencement clair. Plus la réorganisation est importante, plus la douleur chez le patient semble intense.

D'autres changements neuroplastiques peuvent se produire au niveau du thalamus et des noyaux du tronc cérébral pour aboutir à des DN.

Les changements physiologiques et biologiques sont de plus en plus reconnus dans ces pathologies.

6.4. Rôle des cellules gliales

Les cellules gliales se situent dans le SN et forment l'environnement des neurones. Elles assurent le maintien de l'homéostasie, produisent la myéline et jouent un rôle de soutien et de projection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène, en éliminant les cellules mortes, et en participant à la lutte des agents pathogènes. Elles représentent plus de 70% du total de la population cellulaire du SNC [35]. On distingue 3 grandes familles de cellules gliales : les oligodendrocytes (myélinisation des axones des neurones du SNC), les astrocytes (les plus nombreux, régulent l'homéostasie et l'équilibre métabolique) et les cellules microgliales (considérées comme l'équivalent au niveau central des macrophages périphériques et appartenant au système immunitaire). Ces cellules microgliales ont pour fonction, dans des situations physiologiques normales, la surveillance

immunitaire du SNC. Ce statut change non seulement après une lésion du SNC lui-même, mais aussi rapidement après une lésion des tissus périphériques (douleurs inflammatoires) ou des nerfs périphériques (DN) [36]. Une fois activées, les cellules gliales connaissent une série de transformations morphologiques et d'importantes modifications de l'expression génique conduisant à la production et à la libération d'un certain nombre de médiateurs, parmi lesquels des cytokines pro-inflammatoires susceptibles d'agir sur les neurones.

Les mécanismes des interactions entre la glie et les neurones nociceptifs ne sont pas encore parfaitement connus mais certains récepteurs de l'ATP (P2X4) ainsi que la protéine Kinase P38 pourraient jouer un rôle. Les différents types de cellules auraient des rôles différents selon la progression de la pathologie. Par exemple les astrocytes contribueraient à la persistance de la douleur chronique : la réponse augmentée de l'activité des astrocytes, associée à la douleur, interviendrait après un certain délai mais persisterait et dépasserait l'augmentation de l'activité microgliale.

Les douleurs neuropathiques sont donc la conséquence de mécanismes complexes au sein du système nerveux central ainsi qu'en périphérie. C'est par la connaissance de ces phénomènes que la thérapeutique peut être adaptée. Tout en sachant que la douleur manifestée dans différentes pathologies peut être générée par un processus commun, le même symptôme chez deux patients peut être transmis par des voies douloureuses différentes, plusieurs mécanismes à la fois peuvent participer à la transmission douloureuse chez un même patient et enfin les mécanismes impliqués peuvent changer avec le temps [37].

Les nouvelles cibles pharmacologiques des douleurs neuropathiques

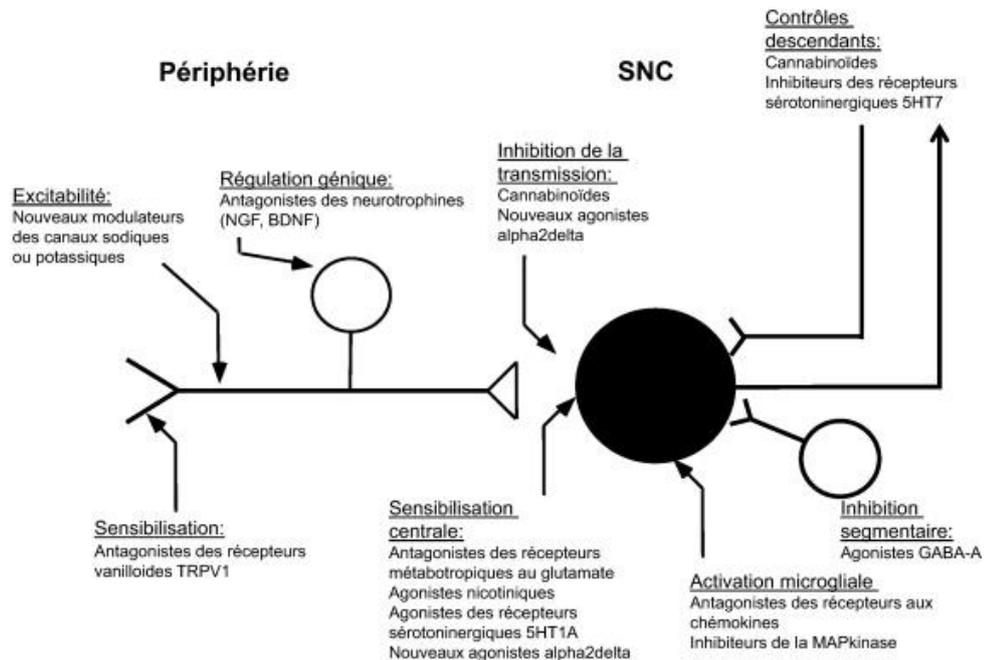


Figure 4 : Principales cibles thérapeutiques des traitements en développement pour les douleurs neuropathiques [D'après 38]

7. Diagnostic et évaluation

7.1. Diagnostic

Le diagnostic des DN est une étape primordiale. En effet, s'agissant de douleurs chroniques, les patients en souffrent depuis de nombreux mois voire des années. Ils ont souvent essayé de nombreuses thérapies sans succès. Le diagnostic est par conséquent essentiel.

En pratique, le diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen clinique bien conduits.

L'interrogatoire joue un rôle capital dans la recherche d'une sémiologie douloureuse particulière. Il a été vu précédemment qu'il existe une composante spontanée continue ou paroxystique, ainsi que des douleurs provoquées par diverses stimulations. On peut les retrouver seules ou ensemble chez un même patient. Aussi, le vocabulaire utilisé par le patient doit attirer l'attention, puisque certains termes sont plus fréquemment utilisés que d'autres pour décrire la DN tels que brûlure, décharge électrique, froid douloureux [39] [40]. Le but de l'interrogatoire est aussi de trouver un contexte éventuel de lésion ou de maladie du système nerveux, dont la survenue peut remonter à un certain temps.

Pour le diagnostic clinique de DN, le questionnaire DN4 est très utile. Il s'agit d'un outil diagnostique français validé [41] [42]. C'est un test rapide qui se compose de deux grandes parties. Une partie « Interrogatoire du patient » fondée sur des descripteurs visant à rechercher la présence de certains symptômes spécifiques, et une partie « Examen du patient ».

Il est facile d'utilisation, et prend seulement quelques minutes en consultation. Le praticien interroge lui-même son patient et remplit le questionnaire en cochant « oui » ou « non » en guise de réponse. Si au moins 4 des 10 items sont observés, le diagnostic de DN est alors posé avec une spécificité de 89,9% et une sensibilité de 82,9% [43].

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

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

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

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

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

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

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

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al.*, *Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.

Figure 5 : Le questionnaire DN4

Il faut noter qu'il n'existe pas d'outil diagnostique spécifique validé chez les enfants et les patients non communicant [D'après 33].

7.2. Evaluation de la douleur

Une appréciation précise et la plus objective possible de l'intensité de la douleur est indispensable.

Pour cela, il existe différentes échelles, adaptées au profil du patient, de sorte à ce qu'il puisse définir la perception de la douleur. Ces évaluations sont donc à faire avant l'instauration du traitement pour prendre une référence puis, au fur et à mesure des consultations, de façon à évaluer l'efficacité de la thérapeutique mise en place.

Nous allons citer les plus utilisées.

- L'échelle visuelle analogique ou EVA

Elle se présente sous la forme d'une réglette en plastique qui comporte sur une de ses faces, une ligne graduée tous les centimètres de 0 à 10, avec des subdivisions en millimètres sur lesquelles le patient peut de déplacer le curseur. Sur la face non graduée de cet outil, une extrémité porte l'inscription « pas de douleur » et l'autre l'inscription « douleur maximale imaginable ».

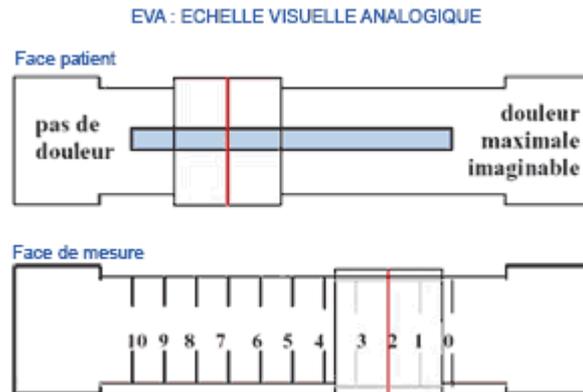


Figure 6 : Echelle visuelle analogique [D'après 45]

- L'échelle numérique ou EN

Elle permet au patient de donner une note de 0 à 10. La note 0 est définie par « douleur absente » et la note maximale de 10 par « douleur maximale imaginable » [46]. Pour le soulagement, on peut le demander en pourcentage par rapport à la douleur de référence.



Figure 7 : Echelle numérique [D'après 47]

- Les échelles verbales simples ou EVS [48]

Elles sont constituées de 4 ou 5 catégories ordonnées de descripteurs. A chaque catégorie correspond un score.

Douleur au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 8 : Echelle verbale simple [D'après 49]

Leur réalisation sous-entend que le patient est capable de comprendre tous les mots et d'effectuer le choix le plus précis.

Ces échelles unidimensionnelles de douleur sont donc validées et faciles d'emploi, elles sont recommandées en pratique clinique [50].

D'autres procédés existent et sont validés comme par exemple le « questionnaire concis sur la douleur non spécifique ». Ce QCM est la version française du « Brief Pain Inventory ». Il est validé dans la DN du diabète et du zona. Il permet avec 4 de ses questions d'évaluer l'intensité douloureuse au cours des dernières 24h (douleur moyenne, minimale, maximale) et au moment présent.

De nouveaux auto-questionnaires ont aussi été validés comme le « Neuropathic Pain Symptom Inventory ». Ce questionnaire permet d'évaluer de façon quantitative les différents symptômes douloureux qui peuvent être regroupés en cinq dimensions (brûlure, douleur

profonde, douleur paroxystique, douleur provoquée, paresthésie) et est sensible au changement.

Les DN ont un impact considérable sur la qualité de vie du patient. Il existe des échelles de qualité de vie et de retentissement émotionnel.

- Le SF-36 par exemple, est une échelle de qualité de vie générique qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale. Le patient est invité à répondre aux 36 questions. A la fin du questionnaire, on obtient un score variant de 0 à 100, où 100 correspond à la meilleure qualité de vie. Il peut être proposé aux personnes de plus de 14 ans.
- Le SF-12 est sa forme abrégée.

Pour le suivi, les échelles catégorielles de soulagement (aggravation, pas de changement, soulagement faible, modéré, fort, complet) ou la mesure du pourcentage (de 0% : pas de soulagement à 100% : soulagement total) sont toutes deux très sensibles aux traitements des DN.

8. Etiologie des douleurs neuropathiques

L'étiologie des douleurs neuropathiques sera différente selon la classification de ces douleurs.

8.1. Les douleurs neuropathiques périphériques

Ces douleurs sont dues à une atteinte initiale du système nerveux périphérique, notamment des fibres A α β et/ou A δ , et C.

Les causes de ces douleurs peuvent être variées, elles peuvent être :

- post traumatiques et résultent alors de lésions traumatiques généralement liées à un accident aigu : plaie, contusion, section du nerf (par exemple lors de tentatives d'autolyse au niveau du poignet) ou arrachement (souvent lors d'accident d'auto ou de moto) ;
- toxiques avec la consommation d'alcool, de médicaments (isoniazide, cisplatine, vincristine) ;

- métaboliques : ce sont des effets secondaires majeurs chez le diabétique, lors d'hypothyroïdie, ou chez l'insuffisant rénal chronique ;
- infectieuses (zona, sida) ;
- dues à des maladies inflammatoires telles que le syndrome de Guillain-Barré, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé ;
- dues à des maladies auto-immunes ou hématologiques comme le lymphome, la dysglobulinémie ;
- iatrogènes (chirurgie, traitement odontologique, radiothérapie) ;
- héréditaires : maladie de Fabry, amylose familiale (modification génétique qui a pour conséquence la formation de dépôts anormaux de substance « amyloïde » toxique dans les tissus et organes), neuropathie tomaculaire ;
- post-opératoire, cas de la sciatgie neuropathique ;
- névralgie du trijumeau ;
- causalgie et algodystrophie qui dépassent le cadre strict des DNP car cela implique d'avantage le SN lymphatique.

8.2. Les douleurs neuropathiques centrales

Les douleurs peuvent être dues à des lésions médullaires qui vont toucher les voies sensitives comme :

- les traumatismes médullaires,
- la compression médullaire lente (tumeur, malformation, hernie discale),
- l'ischémie médullaire,
- la sclérose en plaque,
- la syringomyélie qui correspond à la formation de cavité liquidienne (identique au LCR) au sein de la moelle.

D'autres douleurs proviennent de lésions thalamiques ou sous thalamiques :

- AVC ischémique ou hémorragique,
- tumeur,
- douleurs du membre fantôme,
- maladie de Parkinson.

9. Traitements des douleurs neuropathiques

Le diagnostic des DN est souvent long à être posé. L'instauration du traitement est donc une étape importante.

Le traitement des DN associe des traitements médicamenteux et non médicamenteux. Il nécessite d'informer le patient, de lui expliquer les mécanismes de la douleur et surtout de le rassurer.

9.1. Les traitements médicamenteux

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux antalgiques de palier 1 tels que le paracétamol et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

La plupart des études ont été effectuées dans la neuropathie diabétique et les douleurs post-zostériennes [17] [51]. Mais l'efficacité des traitements semble similaire pour la plupart des étiologies.

9.1.1. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des thérapeutiques de référence dans les DN, surtout dans les DN périphériques. Il a bien été démontré qu'ils présentent une activité analgésique propre, qui est indépendante de leur effet sur la dépression.

Cet effet analgésique réside dans la stimulation des voies inhibitrices descendantes, en augmentant la sortie de noradrénaline et de sérotonine.

Les antidépresseurs tricycliques ayant démontré leur efficacité et obtenue une AMM pour les DN [52] [53] [54] sont :

- L'amitriptyline, Laroxyl® : recommandée en 1^{ère} intention à une posologie de 25 à 150mg par jour.
- L'imipramine, Tofranil® : recommandée en 1^{ère} intention à une posologie de 25 à 125mg par jour.
- La clomipramine, Anafranil® : recommandée en 1^{ère} intention à une posologie de 25 à 150mg par jour.

On peut noter que la maprotiline (Ludiomil®) n'a pas d'AMM mais possède une « présomption d'efficacité » ; elle est recommandée en 2^{ème} intention.

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : IRSNA

- La duloxétine, Cymbalta® : recommandée en 1^{ère} intention dans la polyneuropathie douloureuse du diabète, possède une AMM pour les DN périphérique chez l'adulte à une posologie de 60 à 120mg par jour.
- La venlafaxine, Effexor® : recommandée en 2^{ème} intention dans la polyneuropathie sensitive, ne possède pas d'AMM.

9.1.2. Les opiacés

L'efficacité des opioïdes forts est établie sur la DN périphérique, notamment diabétique et post-zostérienne [55]. Pour obtenir une efficacité, les doses doivent être élevées. Aussi la prescription des opioïdes forts ne se fait qu'après échec des autres traitements disponibles.

- La morphine, Skénan®, Actiskénan® : recommandée en cas d'échec des traitements précédents, possède une AMM dans les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques en particulier pour les douleurs d'origine cancéreuse.
- L'oxycodone, Oxycontin®, Oxynorm® : recommandée toujours en cas d'échecs, possède une AMM dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse intense ou rebelle aux antalgiques de niveau plus faible.

Il existe aussi un antalgique opioïde mineur de palier 2, le tramadol qui est un analgésique d'action centrale :

- Le tramadol, Topalgic®, Contramal®, Zamaduol® : recommandé en 2^{ème} intention ou en 1^{ère} intention en cas de crise douloureuse ou douleur inflammatoire associée, possède une AMM pour les douleurs modérées ou intenses.

9.1.3. Les topiques analgésiques

- La lidocaïne : les emplâtres de lidocaïne (Versatis®) dont la tolérance est bonne, sont recommandés en 1^{ère} intention dans la douleur post-zostérienne chez les sujets âgés souffrant d'allodynie au frottement et chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués.
- La capsaïcine : sous forme de patchs cutanés (Qutenza®) qui possède une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non

diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur [56]. Ce médicament doit être appliqué au niveau de la zone douloureuse, 4 patchs maximum pendant une durée de 30 minutes pour les pieds à 60 minutes pour les autres parties du corps. Ces patchs sont posés par un médecin ou par un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin.

9.1.4. Les antagonistes des récepteurs NMDA

9.1.5. Les autres traitements

- Cannabis, Sativex® en vente au Canada depuis 2005, en Grande Bretagne depuis 2010, au Danemark et en Espagne depuis 2011, sous forme de spray bucal comme traitement d'appoint au soulagement des DN chez les patients atteints de SEP [57] [58],
- Toxine botulique A : deux études ont rapporté l'intérêt au long cours après une série d'applications sous-cutanées dans les douleurs notamment traumatique et la neuropathie douloureuse du diabète [59],
- Baclofène : Liorésal® myorelaxant central gabaergique utilisé dans les contractures spastiques de la SEP, de 30 à 75mg par jour réparties en 3 prises [60],
- Clonidine : Catapressan® agoniste des récepteurs adrénergiques de type α_2 a des effets antalgiques mais les indications ne sont pas clairement établies [61],
- Méxélitine ou son dérivé dexmédétomidine, un agoniste des récepteurs α_2 plus puissant que la clonidine est indiquée essentiellement dans les douleurs post-opératoires [61]
- Antiépileptiques que nous développerons dans la troisième partie.

9.2. Les traitements non médicamenteux

- Neurostimulation : il en existe deux types. La neurostimulation transcutanée recommandée dans les DN périphériques localisées, et la neurostimulation médullaire recommandée dans les lombosciatiques chroniques postopératoires avec radiculalgie prédominante. Elles possèdent toutes les deux un grade B de présomption d'efficacité [62].
- Kinésithérapie,

- Traitements neurochirurgicaux, ils sont envisagés lorsque toutes les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme épuisées. Il en existe deux types : les techniques destructrices (drezotomie ou radicellotomie) ou la mise en place d'un dispositif de neuromodulation (pas de lésion et réversible) [57].

9.3. Méthodes psychologiques

Ce sont des techniques mises en œuvre en complément des précédentes. Le choix entre une méthode corporelle ou psychothérapeutique sera fonction de la situation clinique, de l'expérience du praticien, de sa connaissance dans ce domaine et de l'adhésion du patient. On retrouve par exemple la relaxation et la sophrologie (appréhender sa douleur), les thérapies cognitivo-comportementales (chez des patients anxieux), ou encore une démarche psychothérapeutique voire psychanalytique.

10. Instauration du traitement

Selon une enquête menée sur internet durant une période de 5 mois intitulée « Enquête patients soins et intervenants dans la douleur neuropathique » et récoltant plus de 2000 réponses, 74% des patients avaient des douleurs intenses ou insupportables qui pour 60% d'entre eux, duraient depuis plus de 2 ans [63]. Plus de 24% des personnes interrogées ont consulté auprès de plus de cinq professionnels de santé en plus de leur médecin traitant, et près de la moitié ignoraient l'existence de consultations spécialisées dans les centres de traitement de la douleur.

Il existe pourtant dans tous les départements de France, un centre « anti-douleur » : c'est un établissement médical qui a pour but de recevoir les patients souffrant de douleurs chroniques. Ces consultations ont pour objectif d'évaluer la situation et de mettre en place des traitements antalgiques spécifiques, ou des protocoles adaptées de façon à diminuer la douleur ressentie par le patient. L'avantage de ces structures est qu'elles offrent des consultations pluridisciplinaires pour une prise en charge globale du patient et de sa douleur.

En limousin par exemple, il existe 4 centres : un en Haute-Vienne au CHU de Limoges, un en Creuse au centre hospitalier de Guéret, et deux en Corrèze, un au centre hospitalier de Brive et l'autre à Tulle [64].

10.1.1. Information du patient

Lors de la mise en place du traitement, l'explication du protocole est nécessaire. En effet, ces patients souffrent depuis généralement plusieurs années, ont déjà consulté de nombreuses fois, et ont souvent essayé de multiples thérapeutiques. Ils ont par conséquent une impression d'échec et parfois d'abandon, ce qui a un retentissement très important tant au niveau physique que psychologique. Près de 43% des patients sondés déclarent n'avoir aucune prise en charge, 30% de ce groupe suite à un échec thérapeutique, et 23% car ils ne savaient pas à qui s'adresser.

Les informations à donner aux patients sont donc indispensables lors de l'instauration du traitement. Il est important de leur rappeler de manière accessible les mécanismes particuliers des DN, qui rendent des antalgiques usuels tels que les AINS et le paracétamol utilisés dans la moitié des cas inefficaces. Il faut leur expliquer pourquoi il leur est prescrit des molécules dont l'indication première n'est pas la douleur, de façon à faire accepter le traitement, les informer du bénéfice attendu, des effets indésirables fréquents et/ou graves, ainsi que du délai d'action qui peut être retardé de plusieurs jours à plusieurs semaines.

Il est aussi nécessaire de les informer que l'efficacité du traitement peut être variable selon les symptômes douloureux, qu'il ne doit pas être interrompu trop tôt en cas d'efficacité, et arrêté progressivement pour éviter tout risque d'un sevrage brutal. Insister sur le fait que les principaux effets indésirables surviennent lors de l'augmentation des doses mais sont réversibles pour la plupart, et enfin prévenir le patient que plusieurs traitements successifs peuvent être nécessaires pour aboutir à un résultat satisfaisant.

10.1.2. Règles de prescription

Les recommandations de prescriptions sont les suivantes :

- Pour tous les traitements, hormis les topiques, une titration est nécessaire à cause d'une grande variabilité individuelle : augmentation progressive des doses, par paliers en fonction de l'efficacité et de la tolérance.
- Des consultations régulières sont nécessaires surtout lors du 1^{er} mois de façon à évaluer l'efficacité et la tolérance.
- Avant de parler d'échec du traitement, la titration doit se poursuivre jusqu'à la dose maximale reconnue comme efficace, et poursuivie pendant au moins 6 mois.
- S'il existe des échecs ou des effets indésirables importants, il est légitime de substituer à un traitement de classe thérapeutique différente.

- En cas d'efficacité partielle, une association médicamenteuse peut être envisagée entre médicaments de 1^{ère} intention.

10.1.3. Recommandation des thérapeutiques

Le traitement médicamenteux de la douleur neuropathique a fait l'objet ces dernières années de recommandations internationale [65], européenne [66], et nationale [59].

En 1^{ère} intention, la prescription en monothérapie d'un antidépresseur tricyclique (amitriptyline, imipramine) ou d'un antiépileptique (gabapentine ou prégabaline) est recommandée dans le traitement des DN. Le choix entre ces deux classes thérapeutiques est fonction du contexte, des comorbidités associées, de leur sécurité d'emploi et de leur coût journalier (moindre pour les tricycliques) [59].

Tableau 2 : Recommandation de traitement en 1^{ère} intention

Traitement de 1^{ère} intention en monothérapie		
<u>Antiépileptique</u>	ou	<u>Antidépresseur</u>
Gabapentine : 1 200-3 600 mg/j Prégabaline : 150-600 mg/j		Amitriptyline Imipramine 25-150 mg/j Clomipramine

Il est à noter que la duloxétine est recommandée en 1^{ère} intention dans la polyneuropathie douloureuse du diabète. Le tramadol est lui aussi recommandé en 1^{ère} intention dans les DN associées à une forte composante nociceptive associée à des douleurs et en cas d'accès douloureux. Les emplâtres de lidocaïne, Versatis®, sont eux aussi recommandés chez la personne âgée et polymédiquée. Les opiacés forts peuvent être utilisés après échec de ces traitements.

Si les douleurs ne sont pas entièrement soulagées à la suite de ce traitement, une bithérapie est envisagée en associant une nouvelle molécule de classe thérapeutique différente, recommandée en 1^{ère} intention.

En cas de contre-indication, d'effets indésirables ou d'inefficacité, il est proposé d'utiliser des molécules de 2^{ème} intention, du fait du manque de preuve d'efficacité, de leurs

effets indésirables ou de leur coût élevé. On retrouve alors d'autres antidépresseurs (venlafaxine, duloxétine) et d'autres antiépileptiques (lamotrigine, carbamazépine).

Troisième partie: Les Antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques

1. Gabapentine : Neurontin®

1.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique gabaergique. Selon l'OMS, sa classification ATC est :

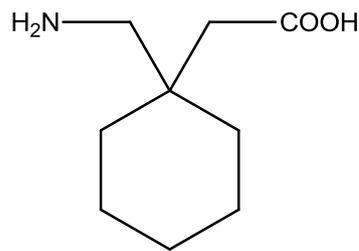
Système nerveux : N

Antiépileptique : N03

Autre antiépileptique : N03AX

Gabapentine : N03AX12

1.2. Structure chimique



Gabapentine

Sa dénomination commune est l'acide 1-(aminométhyl) cyclohexaneacétique, de formule brute C₉H₁₇NO₂.

La gabapentine est apparentée au neurotransmetteur GABA ou acide gamma-aminobutyrique de par sa structure. C'est un analogue cyclique.

Le GABA est présent dans les neurones et est synthétisé à partir de l'acide glutamique. Cet acide se trouve stocké dans les granules des terminaisons présynaptiques puis libéré dans la fente synaptique. Il agit sur des récepteurs spécifiques :

- les GABA-A, à réponse rapide, jouant un rôle sur l'entrée des ions chlorure dans la cellule, et
- les GABA-B, plus lents, modulant quant à eux l'ion potassium.

1.3. Pharmacodynamie

Le mode d'action de la gabapentine est différent de celui des autres substances interagissant avec les synapses GABAergiques dont le valproate, benzodiazépines entre autres.

En effet, la gabapentine possède un site de liaison identifié comme étant la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants, et ne se lie pas aux récepteurs couramment utilisés comme le GABA-A ou le GABA-B.

L' $\alpha 2\text{-}\delta$ est une protéine auxiliaire, étroitement associée aux canaux calciques voltage-dépendants présents dans le cerveau, et le muscle. Ces canaux calciques permettent la libération de neurotransmetteurs dans le système nerveux, largement impliqués dans la transmission et la mémorisation de la douleur [67]. Il existe 4 sous-types de la protéine $\alpha 2\text{-}\delta$, mais seules les sous-unités 1 et 2 semblent intéresser la gabapentine [51]. La fixation des antiépileptiques permettrait de diminuer l'activité de canaux calciques neuronaux. Ce site de liaison interviendrait donc dans l'activité anticonvulsivante et antalgique de la gabapentine.

La gabapentine n'interagit pas avec les canaux sodiques *in vitro* et diffère de la phénytoïne et de la carbamazépine. Elle réduit partiellement les réponses à l'agoniste du glutamate N-méthylD-aspartate (NMDA) mais seulement à des concentrations supérieures à $100\mu\text{M}$. Le glutamate étant un neurotransmetteur exciteur du système nerveux central (le plus répandu) et un intermédiaire métabolique de la synthèse de glutamine et de GABA, les récepteurs NMDA sont impliqués dans les phénomènes de potentialisation à long terme, dans les processus de mémorisation et d'apprentissage, qui résultent d'une entrée massive d'ions sodium et surtout d'ions.

L'effet antalgique de la gabapentine est donc principalement lié à sa fixation sur cette sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$ d'un canal calcique voltage-dépendant du SNC, inhibant ainsi la transmission médiée du glutamate, et stimulant la transmission gabaergique [68].

1.4. Pharmacocinétique

Absorption : après administration orale, les concentrations plasmatiques de la gabapentine atteignent leur pic en 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue par voie orale est d'environ 60%. L'alimentation n'a aucun effet significatif sur les paramètres cinétiques.

Élimination : la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est indépendante de la dose et est en moyenne de 5 à 7 heures. Elle est éliminée sous forme inchangée, uniquement par voie rénale. Chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux, la clairance plasmatique est réduite.

Distribution : la gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Elle n'exerce pas d'effet sur les enzymes hépatiques.

1.5. Indications

Il existe deux grandes indications pour cette molécule.

L'épilepsie : chez l'adulte et l'enfant, dans les crises partielles en monothérapie ou en association.

Les douleurs neuropathiques. En effet, la gabapentine possède un grade A de recommandation, c'est-à-dire qu'il existe des preuves scientifiques d'efficacité dans plusieurs étiologies [69]. Elle possède donc une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les douleurs neuropathiques de l'adulte et est recommandée en 1^{ère} intention.

Son efficacité a été confirmée dans les polyneuropathies douloureuses du diabète et les douleurs post-zostériennes [70], associés à des effets bénéfiques sur le sommeil et la qualité de vie.

Des résultats moins concluants ont été observés en ce qui concerne les DN du cancer et des lésions nerveuses traumatiques, douleurs fantômes, DN du VIH.

La gabapentine est efficace sur la douleur continue de type brûlure [71] et les douleurs paroxystiques [72]. Il semble qu'elle possède des effets bénéfiques sur l'allodynie au frottement et au froid.

Des bénéfices supplémentaires ont été observés comme l'amélioration des troubles du sommeil.

1.6. Posologie

Pour les adultes, le traitement peut être instauré par une titration de dose à savoir : 300 mg le 1^{er} jour, 300 mg 2 fois par jour le 2^{ème} jour puis 300 mg 3 fois par jour le 3^{ème} jour.

Il est conseillé, pour augmenter la tolérance, de débiter le traitement par une dose de 300 mg répartie en 3 prises égales. Ensuite la dose peut être augmentée de 300 mg par jour tous les 2 à 3 jours pour atteindre la dose maximale de 3 600 mg par jour. Le délai minimum pour atteindre 1 800 mg par jour est donc d'une semaine ; pour 2 400 mg, de deux semaines et de trois semaines pour la dose maximale.

Il est à noter qu'il faut réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale en fonction de la clearance de la créatinine. En effet si la clearance est supérieure à 60 mL/min, la posologie sera de 400 mg 3 fois par jour, mais pour une clearance inférieure à 15 mL/min la dose à administrer est de 300 mg tous les 2 jours.

1.7. Contre-indications

L'hypersensibilité à la gabapentine ainsi que les idées suicidaires sont les deux contre-indications.

1.8. Principaux effets indésirables

La gabapentine est généralement bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquents vont être :

- des troubles neuropsychiques avec somnolence, asthénie, trouble de l'équilibre, céphalées ;
- nausées, vomissements, sensations de nez bouché, œdèmes périphériques ;
- prise de poids.

1.9. Précautions d'emploi

La gabapentine est à utiliser avec précaution chez les conducteurs de machines. La posologie est à adapter en fonction de clairance de la créatinine, et à réduire chez les personnes âgées. En cas de d'interruption du traitement, les doses doivent être progressivement diminuées pour éviter un syndrome de sevrage.

1.10. Interactions médicamenteuses

Les interactions sont quasi-inexistantes car cet antiépileptique est non inducteur enzymatique.

1.11. Grossesse-allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant son utilisation chez la femme enceinte. Elle n'est à utiliser qu'en cas d'absolue nécessité car l'innocuité n'est pas établie.

L'allaitement est déconseillé pour les mêmes raisons. On sait que la gabapentine passe dans le lait maternel mais l'effet chez le nourrisson n'est pas connu.

2. Prégabaline : Lyrica®

2.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique gabaergique. Selon l'OMS, sa classification ATC est la suivante :

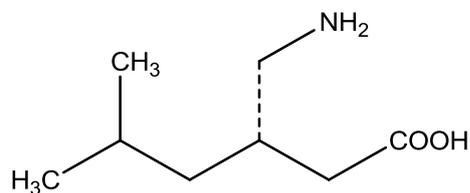
Système nerveux : N

Antiépileptique : N03

Autre antiépileptique : N03AX

Prégabaline : N03AX16.

2.2. Structure chimique



Prégabaline

Sa dénomination est l'acide (S)-3 (aminométhyl)-5-méthylhexanoïque de formule brute C₈H₁₇NO₂.

C'est un analogue structural de la gabapentine et donc du neurotransmetteur GABA.

2.3. Pharmacologie

De structure très semblable, la prégabaline a le même profil pharmacologique que la gabapentine, mais des études ont montré qu'elle avait une activité antalgique plus puissante sur modèle animal [73] [74].

Il convient de penser que cela serait dû à une affinité plus importante sur les canaux sodiques pré-synaptiques et notamment pour la sous unité $\alpha 2-\delta$, récepteurs qui induisent via un afflux de calcium, la libération de neuromédiateurs excitateurs [75] [76].

Comme pour la gabapentine, la prégabaline renforce l'action inhibitrice du GABA et intervient également sur l'excitabilité des neurones au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants en réduisant l'influx du calcium.

2.4. Pharmacocinétique

Absorption : elle est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant la prise d'une dose unique ou multiple. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant supérieure ou égale à 90 %, et est indépendante de la dose [77]. Cette absorption peut être retardée avec la présence d'aliment. En effet, on estime à environ 25-30 % la diminution de la concentration maximale, mais sans que cela n'entraîne une diminution significative de l'absorption.

Distribution : elle est bien distribuée dans l'organisme et très peu fixée aux protéines plasmatiques. Elle traverse les barrières hémato-encéphalique, fœto-placentaire et passe dans le lait.

Élimination : la demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. L'élimination est principalement rénale, sous forme inchangée, directement proportionnelle à la fonction rénale.

2.5. Indications

Il existe trois grands types d'indications.

L'anxiété généralisée : indiquée dans le traitement anxieux généralisé (TAC) chez l'adulte. Son niveau de service médical rendu (SMR) est important mais son taux de remboursement est de 0 % depuis le 27/12/2007.

L'épilepsie partielle : indiquée chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. Son SMR est important et son taux de remboursement, de 65% depuis le 27/12/2007.

La douleur neuropathique : indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales chez l'adulte. Son SMR est important et son taux de remboursement est de 65% depuis le 27/12/2007.

La prégabaline possède un grade A de recommandation, comme la gabapentine. Elle est recommandée en 1^{ère} intention. Cette molécule a fait la preuve de son efficacité dans les douleurs post-zostériennes, polyneuropathies douloureuses du diabète et les douleurs centrale d'origine médullaire.

De plus faibles résultats ont été observés dans les neuropathies post-traumatiques. Dans le cas des DN centrales après AVC, neuropathies du VIH-Sida et radiculopathies lombo-sacrées, des résultats négatifs ont été rapportés.

Une amélioration de troubles du sommeil et de l'anxiété a été rapportée.

2.6. Posologie

Pour les DN, le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en 2 ou 3 prises.

En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours et peut, si nécessaire, être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

La dose de prégabaline est à adapter selon la clearance de la créatinine et il faut réduire les posologies chez les personnes âgées.

2.7. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

2.8. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus communs sont :

- l'augmentation de l'appétit, la prise de poids ;
- les confusions mentales, les étourdissements, l'irritabilité, les troubles de la mémoire ;
- les troubles de la vision, de la libido, de l'érection ;
- la sécheresse de la bouche, du nez ;
- la constipation, les vomissements, des flatulences.

2.9. Précautions d'emploi

Chez les patients diabétiques une adaptation du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire chez certains patients ayant une augmentation de poids.

Elle est à utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines en raison du risque de somnolence.

En cas d'insuffisance rénale, il faut diminuer les doses. L'utilisation de cette molécule est non recommandée chez les enfants et les adolescents.

2.10. Interactions médicamenteuses

Les interactions à noter sont la potentialisation possible par la prégabaline des effets de l'alcool et des benzodiazépines, du fait de l'effet sédatif accru.

2.11. Grossesse et allaitement

Les femmes en âges de procréer doivent utiliser une contraception efficace. Il a été montré une toxicité sur la reproduction chez l'animal. La prégabaline ne doit donc pas être utilisée au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

L'allaitement n'est pas recommandé lors de ce traitement.

3. Carbamazépine : Tégrétol®

3.1. Classe chimique

La classification ATC de cet antiépileptique selon l'OMS est :

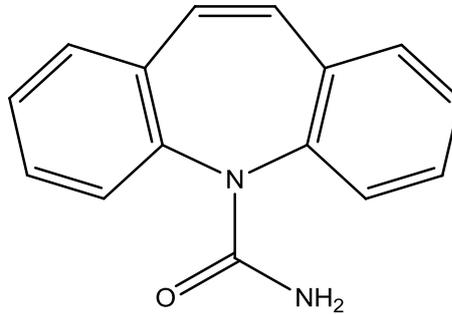
Système nerveux : N

Antiépileptique : N03

Dérivés du carboxamide : N03AF

Cabramazépine : N03AF01.

3.2. Structure chimique



Carbamazépine

Sa dénomination est le 1-aminométhyl cyclohexaneacétique. Sa formule brute est $C_{15}H_{12}N_2O$. Elle a une structure proche de celle des antidépresseurs tricycliques.

3.3. Pharmacologie

La carbamazépine agit principalement sur les canaux sodiques voltage-dépendants, en diminuant la libération de glutamate et donc en jouant un rôle stabilisateur au niveau des membranes neuronales.

3.4. Pharmacocinétique

Absorption : la carbamazépine est pratiquement entièrement absorbée après administration par voie orale. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures après administration de la solution buvable, 12 heures en dose unique sous forme de comprimé, et 24 heures sous forme de comprimés LP.

Distribution : elle est très bien distribuée dans l'organisme et elle se lie de façon importante aux protéines plasmatiques, à hauteur de 70 à 80%. La quasi-totalité de la substance active est métabolisée par le foie. C'est un puissant inducteur enzymatique. L'état d'équilibre est atteint en 2 à 5 jours.

Élimination : en monothérapie, la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 16 à 24 heures. Elle peut être abaissée si le patient prend d'autres AE. Deux pour cent de la dose de carbamazépine administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée.

3.5. Indications

Il existe trois grandes indications pour cette molécule médicamenteuse.

L'épilepsie : indiquée chez l'adulte et l'enfant en monothérapie ou en association. Son SMR (service médical rendu) est modéré et son taux de remboursement, de 65%.

Psychiatrie : indiquée en prévention des rechutes des troubles bipolaires, traitement de certains états maniaques. Son SMR est modéré et son taux de remboursement est de 65%.

Douleurs : bien qu'elle possède une AMM pour le traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien, ainsi que pour le traitement des DN chez l'adulte, son efficacité n'a été suggéré que par des études anciennes. Son SMR est modéré et son taux de remboursement de 65%. Elle possède un grade B selon les recommandations internationales.

3.6. Posologie

Pour la douleur, la posologie initiale est de 200 à 400 mg par jour en 2 prises pour les formes LP, et en 2 ou 3 prises pour les autres.

Il faut augmenter les doses jusqu'à suppression de la douleur, puis diminuer progressivement jusqu'à la plus petite dose efficace.

La carbamazépine est à prendre au cours du repas.

3.7. Contre-indications

Les principales contre-indications sont :

- hypersensibilité à la carbamazépine ou aux excipients,
- bloc auriculo-ventriculaire par défaut de transmission de l'influx électrique entre les oreillettes et les ventricules du cœur,
- antécédents d'hypoplasie médullaire,
- agranulocytose,
- antécédents de porphyrie hépatique,
- occlusion intestinale,
- l'association au saquinavir (Invirase®) et au voriconazole (Vfend®).

3.8. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les vertiges, céphalées, la somnolence, la fatigue, la diplopie, les troubles de l'accommodation ou encore l'ataxie.

3.9. Précautions d'emploi

Il faut réaliser un bilan hépatique et un hémogramme de façon préalable puis régulière (une fois par semaine le 1^{er} mois puis devant tout signe clinique d'appel).

Cette molécule est à utiliser avec prudence chez les conducteurs de machines, en cas de glaucome par fermeture d'angle, ainsi que chez les insuffisants hépatiques, cardiaques et rénaux.

3.10. Interactions médicamenteuses

Les associations sont contre-indiquées avec les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) non sélectifs.

La carbamazépine est déconseillée en association avec les contraceptifs oraux, la clozapine, l'isoniazide, le lithium, les macrolides, les rétinoïdes ainsi que le valpromide et l'alcool.

3.11. Grossesse et allaitement

La carbamazépine entraîne un risque de malformation deux à trois fois supérieur à celui de la population générale. Si une grossesse est envisagée, il faudra peser à nouveau l'indication du traitement ou avoir recours à d'autres thérapeutiques éprouvées.

Lors d'une grossesse, il convient d'administrer la posologie minimale efficace car il existe une possibilité de syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Par prévention, un apport systématique de vitamine K1 à la mère (10 à 20mg par jour *per os*) un mois avant l'accouchement ainsi qu'au nouveau-né ; 1 à 4 mg par jour *per os* pendant une semaine.

L'allaitement est déconseillé du fait du passage non négligeable de la carbamazépine dans le lait maternel.

4. Oxcarbazépine : Trileptal®

4.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique et selon l'OMS, sa classification ATC est :

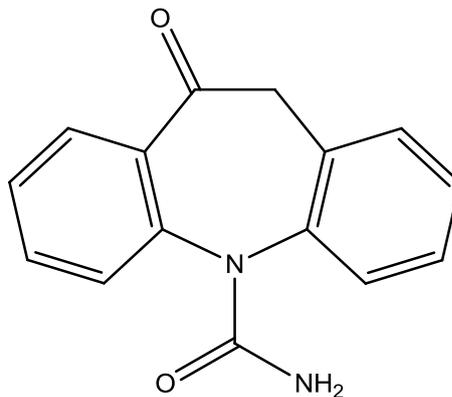
Système nerveux : N

Antiépileptique : N03

Dérivés carboxamide : N03AF

Oxcarbazépine : N03AF02.

4.2. Structure chimique



Oxcarbazépine

Sa dénomination est 10,11-dihydro-10-oxo-5*H*-dibenz (b,f) azépine-5-carboxamide. Sa formule brute est C₁₅H₁₂N₂O₂.

C'est une molécule de la famille des carboxamides, sa structure ressemble beaucoup à celle de la carbamazépine, mais ce n'est pas un de ses métabolites.

4.3. Pharmacologie

Ses effets sont essentiellement dus à son métabolite actif le DMH, un dérivé mono-hydroxylé.

L'oxcarbazépine et son métabolite bloquent les canaux voltage-dépendants, tout en réduisant la transmission du glutamate, ce qui stabilise les membranes neuronales hyper-

excitées, inhibe les décharges neuronales répétitives et diminue la propagation de l'influx synaptique.

Il est possible qu'une augmentation de la conductance du potassium et une modulation des canaux calciques voltage-dépendants activés, contribuent également à l'effet anti convulsivant.

4.4. Pharmacocinétique

Absorption : après administration orale, l'oxcarbazépine est complètement absorbée et largement transformée en son métabolite actif. La concentration plasmatique maximale est atteinte après 4,5 heures, suite à la prise d'une dose unique de 600mg d'oxcarbazépine. Seulement 2% restent sous forme inchangée, et 98% se transformant en DMH. Elle peut être prise avec ou sans aliment sans affecter le taux d'absorption ni sa vitesse.

Distribution : elle est bien distribuée dans l'organisme. Environ 40% du DMH est lié aux protéines sériques, principalement l'albumine. Elle traverse le placenta et est rapidement métabolisée par des enzymes cytosoliques hépatiques en DMH qui est le principal responsable de l'effet pharmacologique. Le DMH est par la suite métabolisé par conjugaison à l'acide glucuronique.

Élimination : elle est principalement excrétée sous la forme de métabolites par voie rénale. Plus de 95% sont retrouvés dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'oxcarbazépine est d'environ 2 heures, et de 9 heures pour le DMH.

4.5. Indications

Sa seule indication est l'épilepsie pour le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Son SMR est important et son taux de remboursement, de 65%.

Néanmoins, cette molécule est classée en grade B selon les recommandations internationales pour les DN.

4.6. Etudes

Même si l'oxcarbazépine ne possède pas d'AMM, de nombreuses études ont démontré son efficacité dans le traitement des DN.

L'étude menée par *Wardet et al., 2002*, était une étude ouverte chez 18 patients qui présentaient des DN réfractaires à la gabapentine [78]. La dose administrée se situait entre 150 et 900mg par jour sur une durée de 1 à 10 mois. Le critère d'évaluation était l'échelle visuelle analogique. Les résultats de cette étude ont été une réduction de l'EVA de 77 à 34 mm ainsi qu'une réduction du « short form McGill Pain Questionnaire » (SFMGPQ, basé sur 28 items) de 24,5 à 8,7.

Des résultats semblables ont été observés par *Royal et al., 2002*, à des doses de 150 à 1 200 mg par jour, pour une durée identique sur des syndromes douloureux régionaux complexes réfractaire à la gabapentine, de l'ordre de 77 à 34 mm pour l'EVA, et de 28,1 à 9,3 pour le SFMGPQ.

Le bilan est donc que l'oxcarbazépine a eu un effet positif sur l'intensité de la douleur chez 9 de ces 11 patients réfractaires à la gabapentine.

Plusieurs autres études ont démontré l'efficacité de l'oxcarbazépine dans les douleurs liées à la névralgie du trijumeau. Généralement, les patients présentaient une amélioration dans les 24 à 48 heures suivant le début du traitement [79], et 80% des patients rapportaient un effet antalgique comparable à celle de la carbamazépine.

Ces constatations ont été confirmées par le résultat de 3 études multicentriques, en double aveugle, randomisées et comparant l'effet et la tolérance de l'oxcarbazépine. 88% des patients avaient une efficacité comparable à la carbamazépine, à des doses de 900 à 1 200 mg par jour [80].

De même pour les douleurs associées à la neuropathie diabétique où plusieurs études ont montré son efficacité pour des doses moyennes d'environ 600mg par jour.

Une autre étude pour les DN d'origine cancéreuse, effectuée sur 20 sujets prenant des opioïdes, a montré que l'oxcarbazépine était plus efficace par rapport à l'amitriptyline avec en plus moins d'effets indésirables pour le groupe sous cet antiépileptique [79].

4.7. Posologie

Pour ce qui est de la posologie dans l'indication de l'épilepsie, le traitement peut être instauré à 600 mg par jour, répartis en 2 prises. Cette dose peut être augmentée par paliers de 600 mg par jour au maximum, avec des intervalles d'environ 7 jours.

L'efficacité thérapeutique se situerait entre 600 et 2 400 mg par jour.

Pour les douleurs, la dose cible semblerait se situer entre 600 et 1 200 mg par jour.

4.8. Contre-indications

Par rapport à la carbamazépine, il existe peu de contre-indications. Il est noté :

- l'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients,
- les enfants de moins de 6 ans,
- la porphyrie.

4.9. Principaux effets indésirables

On retrouve les vertiges, la somnolence, la fatigue, la diplopie, les céphalées, les vomissements.

4.10. Précautions d'emploi

Une adaptation de la posologie est recommandée quand la clearance est inférieure à 30mL/min.

Un bilan préalable avec natrémie, bilan hépatique et rénal ainsi qu'un hémogramme est nécessaire, puis régulièrement (tous les 15 jours, puis mensuellement, puis tous les 3 mois).

La prudence est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque, de troubles de la conduction et chez les conducteurs de machines, ainsi que les insuffisants rénaux et les hépatiques sévères.

4.11. Interactions médicamenteuses

Association déconseillée avec les IMAO sélectifs.

Il a été démontré que les inducteurs P450, comme la carbamazépine, diminuent les concentrations plasmatiques du DMH jusqu'à 40%. L'oxcarbazépine est un inducteur du CYP 3A4. Il augmente donc le métabolisme des contraceptifs oraux et en diminue l'efficacité ; l'association est déconseillée.

C'est un inhibiteur du CYP2C19. Il peut donc augmenter les taux plasmatiques de la phénytoïne, du phénobarbital, du lithium ; des précautions sont par conséquent nécessaires lors d'administration à fortes doses de cet antiépileptique en cas d'association.

4.12. Grossesse et allaitement

Comme pour la carbamazépine, le risque malformatif est multiplié par 2 ou 3. Les données n'étant pas suffisantes pour démontrer le potentiel tératogène, en cas de grossesse, l'oxcarbazépine doit être utilisée avec une posologie minimale efficace, et la surveillance échographique doit être mise en place. Un supplément d'acide folique est recommandé 4 semaines avant la conception et les 8 semaines suivantes.

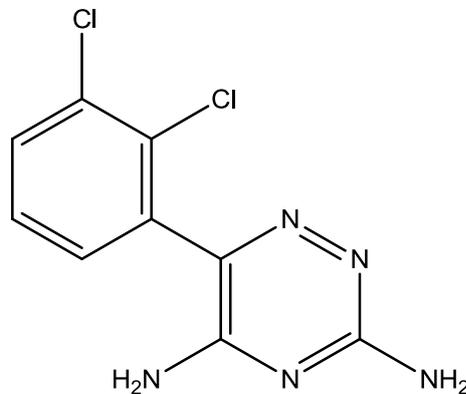
Pendant les dernières semaines de grossesse et à la naissance, l'administration en vitamine K1 est nécessaire pour éviter le syndrome hémorragique.

5. Lamotrigine : Lamictal®

5.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique et selon l'OMS, sa classification ATC est la suivante : N03AX09.

5.2. Structure chimique



Lamotrigine

Sa dénomination chimique est le 6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine. Elle appartient à la classe des phényltriazines. Sa formule brute est C₉H₇Cl₂N₅.

5.3. Pharmacologie

La lamotrigine agit sur la transmission glutaminergique. Des études ont montré qu'elle bloque de façon voltage-dépendante les canaux sodium. Cela bloque l'activation répétitive et soutenue des neurones et la libération de glutamate.

5.4. Pharmacocinétique

Absorption : la lamotrigine est rapidement et complètement absorbée au niveau gastro-intestinal avec un effet de 1^{er} passage hépatique non négligeable. Elle atteint sa concentration plasmatique maximale environ 2,5 heures après administration orale du produit. La nourriture retarde légèrement le pic de concentration (1.5h) sans modifier la quantité absorbée.

Distribution : elle est largement distribuée dans le corps. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 55 %. Elle est métabolisée de façon importante au niveau du foie. Elle induit son propre métabolisme.

Élimination : la clairance et la ½ vie d'élimination sont indépendantes de la dose administrée. Cette dernière est d'environ 33 heures. Moins de 10 % sont excrétés inchangés dans les urines, la majorité est sous forme de métabolites.

5.5. Indications

Il existe deux grandes indications pour la lamotrigine.

L'épilepsie : le traitement des épilepsies généralisées ou partielles en monothérapie ou en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Son SMR est important et son taux de remboursement est de 65% depuis le 03/08/2010.

Les troubles bipolaires : en prévention chez les dépressifs. Son SMR est important et son taux de remboursement est de 65%.

Au niveau international, elle possède un grade B dans le traitement des DN.

5.6. Etudes

Différentes études ont permis de démontrer l'efficacité de la lamotrigine sur les neuropathies diabétiques, les névralgies du trijumeau, la SEP ainsi que les douleurs neurologiques réfractaires d'étiologies diverses [81].

Prenons l'exemple de l'étude ouverte menée par *Devulder et Laat* en 2000 [82]. Sur les 7 patients présentant une lombosciatique postopératoire sur les 20 traités, les résultats ont

montré une amélioration temporaire pour 2 patients et une amélioration prolongée pour 2 autres. La dose de lamotrigine prescrite était de 125 et 700mg par jour.

Une autre étude, celle de *Eisenberg et al*, chez 14 patients souffrant d'une sciatique réfractaire sur une durée de traitement de 14 semaines a été menée. La lamotrigine était insaturée à la dose de 25mg par jour puis augmentée jusqu' à 400mg par jour. Le traitement a soulagé la douleur radicaire et amélioré la mobilité lombaire avec un effet dose-dépendant important [83].

Une étude faite en double aveugle avec un contrôle placebo a été conduite sur 30 patients ayant des douleurs neuropathiques chroniques suite à un AVC, sur une période de 8 semaines à une dose prescrite de 200mg par jour. En moyenne la douleur a diminué de 30%, le score de 2 points sur une échelle de 1 à 10 par rapport au placebo.

La lamotrigine a donc fait ses preuves dans les neuropathies douloureuses du diabète et les douleurs post AVC, mais ne possède toujours aucune indication dans les DN.

5.7. Posologie

La posologie initiale est de 25 mg par jour en 1 prise pendant 2 semaines, puis 50mg par jour pendant 2 semaines puis 100 à 500 mg par jour en 2 prises.

5.8. Contre-indications

Elles regroupent les antécédents d'hypersensibilité à la molécule, des altérations graves de la fonction hépatique, les enfants de moins de 2 ans.

5.9. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus rapportés sont des éruptions cutanées (maculopapuleuse, syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson) qui peuvent mettre le pronostic vital en jeu. Cela impose donc l'arrêt du traitement et est généralement dû à des posologies initiales trop élevées ou à des associations, notamment avec le valproate de sodium, inhibiteur enzymatique.

Les autres effets indésirables rencontrés sont : la prise de poids, la diplopie, le trouble visuel, les vertiges, la somnolence, céphalée ou encore asthénie.

5.10. Précaution d'emploi

Il est nécessaire de bien respecter toutes les contre-indications ainsi que les paliers d'adaptations des doses [84] [85]. Il faut éviter au maximum l'association au valproate de sodium.

Une surveillance attentive des patients s'impose lors des 4 à 8 premières semaines de traitement.

Les conducteurs de machines et les insuffisants rénaux doivent l'utiliser avec prudence.

5.11. Interactions médicamenteuses

Association déconseillée avec la valproate de sodium et divalproate car ils inhibent significativement la glucuronidation de cette molécule.

A utiliser avec précaution, du fait du risque d'augmentation des doses avec les contraceptifs estroprogestatifs, les inhibiteurs enzymatiques.

5.12. Grossesse et allaitement

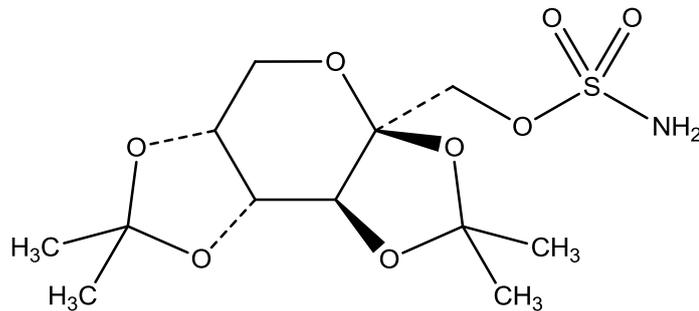
La lamotrigine n'est à utiliser que si le traitement est considéré comme nécessaire. La prise d'acide folique doit être envisagée lors de la grossesse. L'allaitement est déconseillé car elle passe dans le lait maternel à des concentrations variables.

6. Topiramate : Epitomax®

6.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique. Selon l'OMS, sa classification ATC est N03AX11.

6.2. Structure chimique



Topiramate

Sa dénomination chimique est le sulfamate de 2,3,4,5-bis-O-(1-méthyléthylidène)-β-D-fructopyranose. La formule brute du topiramate est : C₁₂H₂₁NO₈S.

Il est classé comme monosaccharide sulfamate-substitué.

6.3. Pharmacologie

Le topiramate est un antiépileptique qui possède un large spectre d'efficacité sur les différents types d'épilepsie.

Le topiramate a plusieurs cibles :

Il bloque les canaux sodiques voltage-dépendants et permet donc de stabiliser les membranes neuronales hyper-excitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques.

Il potentialise l'action du GABA et induit l'influx des ions chlorures dans les neurones et diminue donc l'excitabilité neuronale.

Il bloque l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kaïnate/AMPA (récepteurs ionotropes qui réagissent avec le glutamate et le médicament isolé d'une algue rouge).

Le topiramate aurait un effet modulateur sur un sous type de récepteur GABA-A sensible aux benzodiazépines, mais pas d'effet sur les récepteurs NMDA.

Par ailleurs le topiramate est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, mais ce n'est pas une propriété majeure.

6.4. Pharmacocinétique

Absorption : il est rapidement et bien absorbé après une administration orale. Sa biodisponibilité est de 80%. Le bol alimentaire n'affecte pas de façon significative son absorption, mais diminue le pic de concentration plasmatique qui se situe entre 2 et 3 heures.

Distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est faible, entre 13 et 17 %. Le topiramate est peu métabolisé, ses métabolites ne sont pas ou peu actifs.

Élimination : son élimination est principalement rénale. 66% de la dose injectée est excrétée sous forme inchangée dans les urines au bout de 4 jours.

Sa demi-vie d'élimination est d'environ 21 heures.

6.5. Indications

Il existe deux types d'indications :

L'épilepsie : traitement des épilepsies partielles et des crises généralisées tonico-cloniques. Son SMR est important, et son taux de remboursement est de 65%.

La migraine : traitement de fond des migraines rebelles aux autres traitements chez l'adulte, mais non indiqué lors des crises. Son SMR est important et son taux de remboursement de 65%.

6.6. Etudes

Le topiramate n'a pas d'AMM pour les DN.

Les études faites sur l'efficacité du topiramate ont porté essentiellement sur les neuropathies douloureuses du diabète, avec des résultats généralement négatifs.

L'étude menée par *Khoromi et al.(2005)*, versus placebo « actif » (la diphénhydramine), à des posologies variant de 50 à 400 mg par jour sur une période de 14 semaines (2 fois 6 semaines de traitement avec une pause de 2 semaines entre), a montré une efficacité dans le traitement de la lombosciatique chronique. Il y a eu une amélioration significative sur l'ensemble de la douleur mais pas sur la douleur de la jambe [86].

6.7. Posologie

La posologie initiale est de 50 mg par jour le soir pendant une semaine, puis augmentation de 50 à 100 mg par semaine jusqu'à une posologie maximale de 600 mg par jour en 2 prises.

6.8. Contre-indications

Les contre-indications sont l'hypersensibilité connue au produit ou aux sulfamides, ainsi que la grossesse et l'allaitement du fait du manque d'étude.

6.9. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus rapportés sont :

- les troubles cognitifs,
- les paresthésies,
- les céphalées,
- l'asthénie,
- les nausées, vomissements,
- les troubles du langage,
- les comportements agressifs,
- les troubles de la vision.

Ces effets, nombreux lors des études, sont responsables de l'arrêt du traitement. La tolérance semble liée aux doses.

6.10. Précautions d'emploi

Le topiramate est à utiliser avec prudence chez les conducteurs de machines, car il peut provoquer des somnolences ou des sensations de vertiges.

Lors d'insuffisance rénale, la posologie est réduite de 50%, il est donc nécessaire d'administrer une demi-dose supplémentaire en début et fin d'hémodialyse.

Une surveillance ophtalmologique est nécessaire lors de myopie car il existe un risque de glaucome aigu.

Une surveillance biologique est nécessaire lors d'acidose, il faut réduire la posologie et ne pas interrompre brutalement le traitement.

6.11. Interactions médicamenteuses

L'utilisation du topiramate est déconseillée avec :

- les contraceptifs oraux par risque d'inactivation,
- le millepertuis en raison d'une diminution de la concentration plasmatique et perte d'efficacité,
- la digoxine (diminution de la concentration plasmatique),
- les dépresseurs du SNC et l'alcool.

7. Phénytoïne : Di-Hydan®

7.1. Classe chimique

Selon l'OMS, sa classification ATC est la suivante :

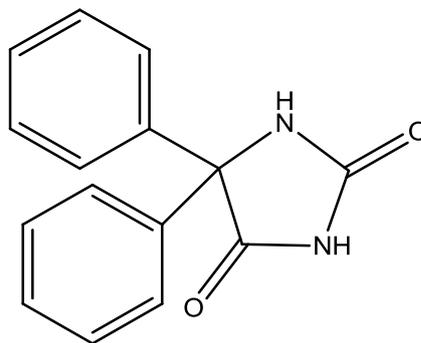
Système nerveux : N

Antiépileptiques : N03A

Dérives de l'hydantoïne : N03AB

Phénytoïne : N03AB02.

7.2. Structure chimique



Phénytoïne

Sa dénomination chimique est le 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione. Sa formule brute est $C_{15}H_{12}N_2O_2$.

7.3. Pharmacologie

La phénytoïne agit de façon sélective au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui conduit à une stabilisation des membranes neuronales. Plus la cellule se dépolarise, plus elle est efficace. Elle n'a pas d'effet sur les récepteurs GABA ni au glutamate à des doses thérapeutiques.

7.4. Pharmacocinétique

Absorption : son absorption est lente mais pratiquement complète au niveau gastro-intestinal. Elle doit être prise au moment du repas ou juste après, de façon à éviter l'effet irritant dû à son insolubilité au pH acide de l'estomac.

Distribution : la phénytoïne est très largement distribuée dans l'organisme et elle se fixe à près de 90% aux protéines plasmatiques. La métabolisation est très importante au niveau du foie, mais ses métabolites sont inactifs.

Élimination : les métabolites sont excrétés dans la bile, puis réabsorbés pour ensuite être éliminés par voie urinaire. La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est entre 10 et 24 heures, pouvant aller jusqu'à 48 heures.

7.5. Indications

Elle possède deux indications.

L'épilepsie : chez l'adulte et l'enfant, en monothérapie ou en association avec d'autres AE dans les épilepsies généralisées.

La névralgie du trijumeau : effet antalgique validé dans les névralgies faciales.

Son SMR est modéré pour les deux indications et son taux de remboursement est de 65%.

7.6. Posologie

La posologie pour la phénytoïne est de 2 à 6 mg/kg et par jour, en une ou deux prises. Mais elle est à adapter en fonction des effets observés, de la tolérance propre à chaque individu, ainsi que des taux sanguins, le cas échéant.

7.7. Contre-indications

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la phénytoïne ou aux dérivés de l'hydantoïne, l'association avec des traitements par saquinavir et certains cytotoxiques, ainsi qu'au millepertuis.

7.8. Principaux effets indésirables

- Des troubles digestifs (hypertrophie gingivale, anorexie, nausée, vomissement, gastralgie).
- Des troubles neurologiques : somnolence, vertige, troubles visuels, confusions mentales, excitation.
- Des troubles hématologiques.
- Une tachycardie
- De l'allergie.

7.9. Précautions d'emploi

Une surveillance régulière de la NFS et des plaquettes est nécessaire ainsi que des gencives et de la peau.

Un supplément de vitamine D et d'acide folique est conseillé cas d'utilisation prolongée.

7.10. Interactions médicamenteuses

Les associations sont déconseillées avec :

- les antifongiques, les azolés tels que l'itraconazole : risque d'augmentation de son métabolisme gastrique,
- les contraceptifs oraux,
- la cimétidine.

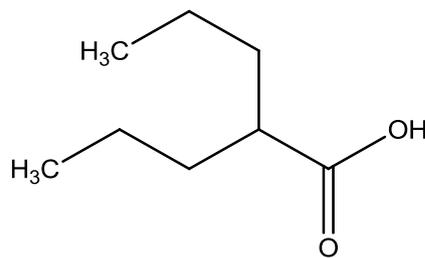
Elle est à utiliser avec précaution lors d'association avec l'acide valproïque, l'amiodarone (augmentation de la concentration plasmatique), les anticoagulants oraux (diminution de l'effet anticoagulant, d'où des contrôles plus fréquents de la prothrombine et surveillance de l'INR) et les antidépresseurs imipraminiques....

8. Valproate de sodium :Dépakine®

8.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique gabaergique. Selon l'OMS, sa classification ATC est N03AG01 (dérivé d'acide gras).

8.2. Structure chimique



Acide valproïque

Sa dénomination chimique est l'acide 2-propylpentanoïque. Sa formule brute C₈H₁₆O₂.

8.3. Pharmacologie

Le valproate de sodium agit essentiellement au niveau de SNC. Le principal mécanisme d'action mis en avant est l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants. Il module également l'hyperexcitabilité neuronale en bloquant le canal calcique de type T.

Ce valproate a aussi la capacité de renforcer l'action inhibitrice du GABA en se fixant sur le récepteur GABA-A et en provoquant une augmentation des concentrations du GABA au niveau cérébral.

8.4. Pharmacocinétique

Absorption : après administration orale, l'absorption est rapide et complète au niveau gastro-intestinal. Sa réabsorption peut être retardée par la prise alimentaire.

Distribution : l'acide valproïque se fixe aux protéines plasmatiques de façon importante et dose-dépendante et saturable. Il est métabolisé principalement au niveau hépatique.

Élimination : il est presque entièrement excrété dans les urines sous la forme de métabolites. Sa ½ vie d'élimination est de 15 à 17 heures.

8.5. Indications

Il est seulement utilisé dans l'épilepsie pour le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Son SMR est important et son taux de remboursement de 65%.

Il possède un grade B dans les recommandations internationales, mais n'a pas d'AMM.

8.6. Etudes

L'efficacité du valproate de sodium est jusqu'à présent discutée, avec une étude positive et une étude négative [87].

Or, la directive néerlandaise sur la polyneuropathie mentionne une étude avec le valproate dans la neuropathie diabétique. Elle rapporte une diminution significative de l'intensité de la douleur (mesurée avec le score de douleur McGill) par rapport au placebo avec une baisse de 2,5 points pour un soulagement important.

Après plusieurs essais cliniques négatifs, plusieurs études récentes, réalisées par le même groupe, ont rapporté une efficacité de ce traitement dans les DN du diabète et du zona ce qui devrait susciter un regain d'utilisation de cette vieille molécule dans la thérapeutique des DN [88].

8.7. Posologie

La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg et par jour répartie en 2 ou 3 prises. La mise en route du traitement s'effectue préférentiellement par plusieurs paliers successifs tous les 2 à 3 jours pour atteindre la posologie maximum en une semaine environ.

8.8. Contre-indications

Elles sont l'hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients ainsi que des antécédents d'hépatite médicamenteuse, d'hépatite aigüe ou chronique, personnels ou familiaux, de porphyrie hépatique.

8.9. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux surtout au début du traitement. La prise de ces médicaments au cours du repas les atténue.

Les autres effets indésirables retranscrits sont des effets hématologiques (anémie, augmentation du temps de saignement, thrombopénie...), des effets neurologiques (ataxie,

tremblements, somnolence, confusion), une toxicité cutanée, une atteinte hépatique, l'alopecie et surtout une prise de poids dans 62 % des cas.

8.10. Interactions médicamenteuses

L'association avec la lamotrigine et l'alcool est déconseillée.

Il est à utiliser avec prudence avec les antidépresseurs imipraminiques car ces derniers sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène. Il faut donc une surveillance clinique et une adaptation du traitement des AD.

A utiliser avec prudence en association avec d'autres AE.

8.11. Grossesse et allaitement

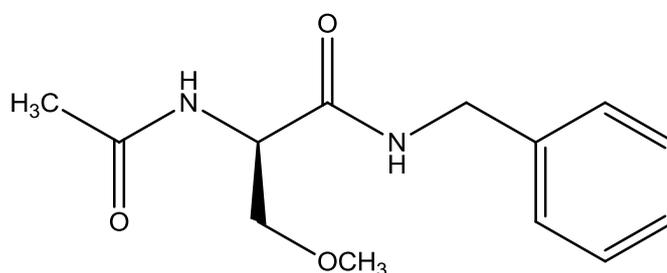
A n'utiliser qu'en cas de réelle nécessité. Un apport vitaminique est nécessaire en cas de grossesse.

9. Lacosamide : Vimpat®

9.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique dont la classification ATC, selon l'OMS est : N03AX18.

9.2. Structure chimique



Lacosamide

Sa dénomination est (2R)-2-(acétylamino)-N-benzyl-3-méthoxypropanamide. Sa formule brute est C₁₃H₁₈N₂O₃. C'est un acide aminé fonctionnalisé.

9.3. Pharmacologie

Le mécanisme précis du lacosamide n'est pas encore démontré. Mais il semblerait qu'il favorise de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

9.4. Pharmacocinétique

Absorption : il est rapidement et complètement absorbé après administration orale. Sa concentration plasmatique, sous forme inchangée, augmente rapidement et la concentration maximale est atteinte environ 0,5 à 4 heures après administration.

Distribution : sa liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 15 %.

Élimination : il est principalement éliminé dans les urines, environ 95 %. Sa $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est de 13 heures. L'état d'équilibre est obtenu au bout de 3 jours.

9.5. Indications

Il possède une indication pour l'épilepsie avec ou sans généralisation. Son SMR est important et son taux de remboursement est de 65 %.

9.6. Etudes

Le laboratoire belge UCB qui commercialise la spécialité Vimpat®, a annoncé en 2008 une étude positive dans le traitement des DN. Elle montrait des améliorations importantes du score de la douleur quotidienne dans une phase 3 (étude menée sur plusieurs centaines de patients). Les résultats observés étaient une durée médiane de soulagement atteint au bout de 10 à 11 jours par rapport aux 31 jours pour les patients sous placebo [89].

Une autre étude a montré la preuve d'une efficacité significative au cours d'un essai en double insu contre placebo, avec une dose maximale de 400mg par jour. Les effets indésirables étaient comparables aux AE gabapentinoïdes sauf qu'ils n'induisaient pas de somnolence et ne faisaient pas prendre de poids [90] [91].

Le lacosamide semble donc être un antiépileptique avec beaucoup d'avantages pour pouvoir jouer un rôle dans le traitement des DN.

9.7. Posologie

Il doit être administré en 2 prises par jour. La dose initiale recommandée est de 50 mg 2 fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg 2 fois par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance, elle peut être augmentée de 50 mg 2 fois par jour chaque semaine, jusqu'à la posologie maximale de 400 mg.

9.8. Contre-indications

Une hypersensibilité à la molécule ainsi qu'aux excipients et un bloc auriculo-ventriculaire connu de haut degré sont des CI absolues.

9.9. Principaux effets indésirables

Dans la littérature, les effets indésirables rapportés le plus souvent sont les troubles de l'équilibre, les troubles de l'attention, une certaine agressivité, une agitation, des vertiges, des acouphènes, des troubles digestifs (nausées, vomissements, flatulence, sécheresse buccale) et quelques éruptions cutanées.

9.10. Interactions médicamenteuses

La lacosamide doit être utilisée avec précaution en association avec les médicaments responsables d'un allongement de l'espace PR (carbamazépine, lamotrigine, prégabaline) ainsi que les antiarythmiques de classe I.

9.11. Grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'effet tératogène chez les animaux. Les mêmes précautions sont à utiliser comme avec tous les autres AE, il ne faut le prescrire qu'en cas de nécessité manifeste.

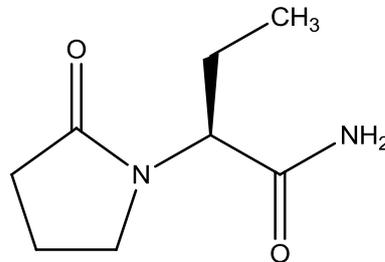
L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement car les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de lacosamide dans le lait maternel.

10. Lévétiracétam : Keppra®

10.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique. Sa classification ATC selon l'OMS est N03AX14.

10.2. Structure chimique



Lévétiracétam

Sa dénomination chimique est le (2S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl) butanamide. Sa formule brute est C₈H₁₄N₂O₂. C'est un antiépileptique de la famille des pyrrolidines.

10.3. Pharmacologie

Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent qu'elle ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission neuronale. Le lévétiracétam agit sur les canaux calciques de type N et en inhibant partiellement la libération de calcium des réserves intra-neuronales. De plus, il inhibe partiellement l'effet inhibiteur du zinc sur les canaux GABAergiques et glycinergiques.

10.4. Pharmacocinétique

Absorption : il est rapidement absorbé après administration orale. Sa biodisponibilité orale est proche de 100 %. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 3 heures. L'état d'équilibre est obtenu après 2 jours d'administration biquotidienne. L'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution : il ne se lie pas de façon significative aux protéines plasmatiques. Il n'est pas métabolisé de façon importante chez l'homme.

Élimination : sa demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures. Sa principale voie d'élimination est urinaire, environ 95%.

10.5. Indications

Sa seule indication est le traitement des crises d'épilepsie. Son SMR est important et son taux de remboursement de 65%.

Son grade pour les DN serait A/B, c'est-à-dire « preuve ou présomption d'inefficacité ou résultats discordants dans les douleurs centrales » [92].

Cette molécule qui est relativement bien tolérée et sans interactions médicamenteuses importantes, présentait un potentiel intéressant dans les DN chroniques. Mais les rares études faites ont démontré que le lévétiracétam n'avait pas de supériorité par rapport au placebo chez les patients atteints de polyneuropathies douloureuses ou après lésions médullaires ou mammectomie [93] [94] [95].

10.6. Posologie

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour, dès le 1^{er} jour de traitement. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1 500 mg par jour 2 fois par jour.

10.7. Contre-indications

Elles sont l'hypersensibilité au produit ainsi que l'utilisation chez le nourrisson.

10.8. Principaux effets indésirables

On retrouve ici l'anorexie, la somnolence, les céphalées et vertiges, l'anxiété, l'insomnie, la nervosité ainsi que des troubles digestifs.

10.9. Interactions médicamenteuses

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse notable.

Des précautions d'emploi existent chez les insuffisants rénaux ainsi que les conducteurs et utilisateurs de machines.

10.10. Grossesse et allaitement

Le lévétiracétam doit être évité chez la femme enceinte du fait du manque de données adéquates sur son utilisation dans cette population.

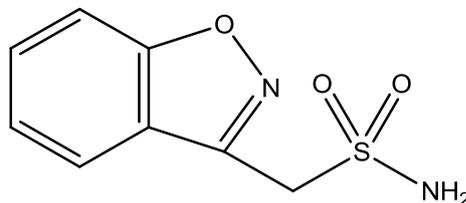
Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel, l'allaitement n'est donc pas recommandé.

11. Zonisamide : Zonegran®

11.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique. Sa classification ATC selon l'OMS est : N03AX15.

11.2. Structure chimique



Zonisamide

Sa dénomination chimique est le benzo [d] isoxazol-3-yl méthanesulfonamide. Sa formule brute est C₈H₈N₂O₃S.

11.3. Pharmacologie

Son mécanisme est mal expliqué, car cet antiépileptique ne ressemble à aucun autre. Il possède une activité sur les canaux voltage-dépendants en bloquant les décharges neuronales synchrones, et il agit sur la transmission GABAergique : il a un effet modulateur sur l'inhibition neuronale.

11.4. Pharmacocinétique

Absorption : il est presque totalement absorbé et n'est pas affecté par la prise alimentaire.

Distribution : il se lie aux protéines plasmatiques (40 à 50%) et a une large distribution tissulaire. Il possède un métabolite inactif. Sa biotransformation passe par le cytochrome P450.

Excrétion : élimination principalement rénale, sous forme inchangée pour 15 à 30% de la dose. Sa ½ vie d'élimination est d'environ 60 heures.

11.5. Indications

Le zonisamide possède une AMM seulement dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation. Son SMR est important et son taux de remboursement de 65%.

11.6. Etudes

Cet antiépileptique fait l'objet d'un développement international dans le traitement des DN, mais peu de résultats sont décrits dans la littérature.

Il n'existe pas encore d'études à grande échelle, mais les premières montrent des résultats divergents. Une étude pilote sur 29 patients n'a pas mis en évidence d'efficacité significative de cette molécule à des doses de 540 mg par jour par rapport au placebo sur les DN du diabète [96].

Une autre étude quant à elle, a montré une efficacité certaine sur des patients souffrant de douleurs rebelles après un AVC. Sur un des patients, la douleur a été fortement aggravée après l'arrêt du traitement par zonisamide, et améliorée à sa reprise alors que ni la carbamazépine, ni les antidépresseurs tricycliques n'avaient eu de résultats positifs [97] [98]. Des conclusions similaires ont été obtenues chez un deuxième patient. Il semblerait que le zonisamide supprime l'excitation anormale des neurones. Mais de plus grandes études contrôlées contre placebo sont nécessaires pour confirmer le bénéfice de cette molécule.

11.7. Posologie

La posologie de cette molécule est de 300 à 500 mg par jour répartie en 2 prises. Elle doit être instaurée de façon progressive.

11.8. Contre-indications

On retrouve bien sur l'hypersensibilité au zonisamide ainsi qu'aux excipients, et notamment le colorant E110, ainsi que la grossesse et l'allaitement dans ses CI.

11.9. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'agitation, l'irritabilité, les états confusionnels ainsi que l'anxiété, l'insomnie et enfin l'anorexie.

11.10. Interactions médicamenteuses

Il existe une association déconseillée avec les produits responsables de lithiases urinaires iatrogènes.

Il faut prendre en compte les associations avec les inducteurs du CYP 3A4 même s'il n'y a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du zonisamide avec ces autres médicaments.

11.11. Grossesse et allaitement

A n'utiliser chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue ; chez l'animal une toxicité sur la reproduction a été mise en évidence.

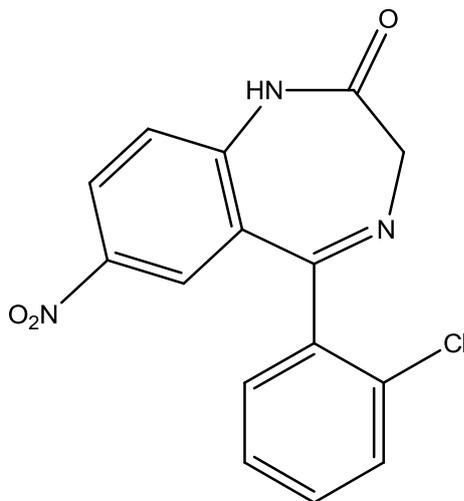
Pour l'allaitement, il doit être interrompu car le zonisamide est excrété dans le lait maternel à des concentrations similaires à celle observées dans le plasma.

12. Clonazépam : Rivotril®

12.1. Classe chimique

C'est un antiépileptique gabaergique. Selon l'OMS, sa classification ATC est la suivante : N03AE1 (dérivé de la benzodiazépine).

12.2. Structure chimique



Clonazépam

Sa dénomination est le 5-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazépine-2-one. Sa formule brute est $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$.

12.3. Pharmacologie

Le clonazépam fait partie de la classe des 1-4 benzodiazépines, et a une activité pharmacologique semblable à celle des autres composés de sa classe. Il a donc des propriétés myorelaxante, anxiolytique, sédatrice, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.

Son profil pharmacologique est identique à celui des autres BZD à action sédatrice et anxiolytique. Ses propriétés anticonvulsivantes de base sont aussi semblables à celles des BZD. Ses effets sont dus à une action agoniste, ligand des récepteurs GABA-A, potentialisant l'ouverture du canal chlore intrinsèque.

12.4. Pharmacocinétique

Absorption : le clonazépam est absorbé rapidement et presque entièrement après administration orale des comprimés. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 1 à 4 heures. Sa demi-vie d'absorption est d'environ 25 minutes et sa biodisponibilité est de 90%.

Distribution : sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85%. Il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Son métabolisme est essentiellement hépatique. Ses métabolites se trouvent sous forme libre et conjuguée dans les urines.

Élimination : la demi-vie d'élimination du clonazépam est en moyenne de 30 à 40 heures. Il est essentiellement éliminé dans les urines sous forme de métabolites (environ 70 %). Dix à 30% sont éliminés dans les fèces.

12.5. Indications

Le clonazépam possède une AMM seulement dans le cas de l'épilepsie sous toutes ses formes, avec un SMR modéré et un taux de remboursement de 65 % [99].

Selon des recommandations internationales, il possède un grade C dans les DN. Il est à noter que depuis le 15 mars 2012, les formes orales sont réservées à la prescription des neurologues et des pédiatres, uniquement dans le cadre de l'épilepsie, sur une ordonnance sécurisée sans chevauchement possible et renouvelable pendant un an par le médecin

généraliste. Cela résulte d'une utilisation détournée par les toxicomanes ainsi que d'un bénéfice défavorable dans le traitement de la douleur.

12.6. Etudes

Le clonazépam qui est une BZD, a largement été prescrit en France dans le traitement de la douleur chronique et dans les DN. Mais cette utilisation hors AMM est une exception française [100].

De plus, il n'a pas été établi la preuve de son efficacité thérapeutique par des essais contrôlés randomisés contre placebo [101].

Une étude non publiée et faite par un médecin, Florentin Clère, durant l'année 2011, a obtenu des résultats allant en faveur du non bénéfice de cette molécule. En effet sur 40 patients traités par Rivotril® pour des douleurs, seulement 5% estimaient bénéficier de soulagements et 73% présentaient des effets indésirables, comme une sédation excessive [102].

Cette molécule n'étant plus prescrite dans le traitement des DN, les posologies, les effets indésirables, les contre-indications et interactions ne seront pas traités. De plus, étant une BZD, elle possède de nombreux effets indésirables qui sont en partie responsables de la restriction des prescriptions.

13. Revue des antiépileptiques

Suite à l'analyse des différentes études réalisées et avec le recul nécessaire que l'on a aujourd'hui, on sait que la gabapentine et la prégabaline, deux antiépileptiques agissant au niveau de la transmission gabaergique, ont une bonne efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques. En effet les AMM sont largement établies dans les DN du diabète et les DN post-zostériennes. Leur action antalgique est essentiellement due au fait qu'ils réduisent la sensibilisation centrale par leur action sur la sous unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques avec en plus un effet sur le contrôle modulateur de la douleur.

Mais leur efficacité est entachée par la présence de nombreux effets indésirables tels que la somnolence, la fatigue, la prise de poids ainsi que des céphalées et une sécheresse de la bouche qui diminuent l'observance du traitement chez le patient. On notera pour ces

deux molécules très proches, que la prégabaline possède une plus grande maniabilité grâce à une efficacité dose-dépendante non observée avec la carbamazépine.

L'efficacité de la carbamazépine a été prouvée dans la névralgie du trijumeau, même si elle possède une AMM pour la douleur neuropathique en général. Mais du fait de ses effets indésirables, du risque d'interactions médicamenteuses ainsi que de la nécessité d'une surveillance biologique, cette molécule est de moins en moins recommandée. Elle reste toutefois un traitement de choix dans la névralgie du trijumeau.

La dernière molécule possédant une AMM est la phénytoïne dans la névralgie du trijumeau. Mais elle engendre aussi de nombreux effets indésirables, et n'est même plus du tout utilisée dans les douleurs neuropathiques en France.

Tableau 3 : Antiépileptiques possédants une AMM dans les DN

DCI	Spécialité	Grade	AMM	Posologie	CI	EI
Gabapentine	Neurontin®	A	Neuropathie périphériques chez l'adulte et l'enfant	1 200 à 2 400 mg par jour en 3 prises	Allergie (PA et aux excipients)	Plutôt bien toléré
Prégabaline	Lyrica®	A	DN chez l'adulte et l'enfant	150 à 600 mg par jour en 2 à 3 prises	Allergie (PA) Intolérance au galactose	Prise de poids Somnolence Étourdissement
Carbamazépine	Tégrétol®	B	Névralgie du trijumeau DN chez l'adulte	200 à 400 mg par jour en 2 à 3 prises	Allergie (PA) BVA Hypoplasie médullaire	Vertige Céphalées Somnolence Ataxie Troubles accommodation
Phénytoïne	Di-hydan®	B	Névralgie du trijumeau	2 à 6 mg par kg et par jour	Allergie(PA) Absence Bloc sino-auriculaire	Troubles digestifs, neurologiques, hématologiques

Pour ce qui est des molécules sans AMM, on notera qu'après plusieurs essais non concluants, il semblerait que le valproate de sodium ait obtenu des résultats positifs pour son effet antalgique dans les DN du diabète et du zona. Des études complémentaires restent donc nécessaires pour confirmer ces données, mais un regain de son utilisation est à envisager dans les années à venir.

La lamotrigine quant à elle bénéficie de preuves scientifiques d'efficacité dans les polyneuropathies diabétiques, dans les douleurs centrales après AVC, ainsi que les DN du VIH-sida. Ses effets indésirables sont potentiellement dangereux et une très grande prudence dans son utilisation est de rigueur. Il existe d'ailleurs une mise en garde de l'ANSM.

L'oxcarbazépine, molécule proche de la carbamazépine est un peu plus facile à manier, mais elle induit autant de risque d'hyponatrémie et d'effets indésirables centraux. Elle ne possède pas d'AMM dans les DN.

Pour ce qui est du topiramate et du lévétiracetam, des études ont montré une efficacité chez certains patients. Ils peuvent être proposés après échec ou intolérance des traitements conventionnels de 1^{ère} et 2^{ème} intention. Leur usage reste aujourd'hui du domaine spécialisé.

En ce qui concerne le zonisamide et le lacosamide de nombreuses études devraient être faites pour connaître leur efficacité dans les DN. Mais le lacosamide, bloqueur de canaux potassiques semble d'ores et déjà être efficace sur les douleurs neuropathiques du diabétique. Avec des effets indésirables identiques aux AE gabapentinoïdes mais sans somnolence ni prise de poids, ce nouvel AE laisse entrevoir des espoirs.

Enfin le clonazépam qui était un des AE le plus prescrit en France, et seulement en France, n'est pas recommandé dans le traitement des DN. Les conditions de délivrance et de prescription de cette benzodiazépine ont d'ailleurs été restreintes en 2012 en raison du risque potentiel de dépendance et d'usage détourné.

Tableau 4 : Antiépileptiques utilisés dans les DN sans AMM

DCI	Spécialité	Grade	Utilisation	Posologie	CI	EI
Lamotrigine	Lamictal®	B	DN diabétique Névrалgie du trijumeau SEP	100 à 500 mg par jour en 2 à 3 prises	Allergie(PA) Altération fonction hépatique	Eruption cutanée Somnolence
Oxcarbazépine	Trileptal®	B	DN réfractaire à gabapentine Névrалgie du trijumeau DN diabétique	400 à 1 200 mg par jour en 2 prises	Allergie -de 6ans Porphyrie hépatique	Céphalée Somnolence Vertige Fatigue
Lacosamide	Vimpat®		DN	400 mg par jour	Allergie(PA) BVA	Troubles de l'équilibre, de l'attention Acouphènes
Valproate de sodium	Dépakine®		Neuropathie diabétique Zona	20 à 30 mg/kg par jour en 2 à 3 prises	Allergie(PA) ATCD hépatite	Troubles gastro-intestinaux Effets hématologiques Prise de poids
Topiramate	Lamictal®		DN diabétique	Max 600 mg par jour en 2 prises	Allergie(PA) Altérations hépatiques	Eruption cutanée Prise de poids Diplopie Flou visuel
Lévétiracétam	Keppra®	A/B	Pas de supériorité par rapport aux autres AE	1 000 à 1 500 mg par jour en 2 prises	Allergie(PA) Nourrisson	Troubles digestifs Anorexie Anxiété Céphalée Vertiges
Zonisamide	Zomigran®		Efficacité discutée sur douleurs sévères post AVC	300 à 500 mg par jour en 2 prises	Allergie (PA, E110) Grossesse et allaitement	Agitation Anxiété Insomnie Anorexie
Cloazepam	Rivotril®	C	Pas d'efficacité thérapeutique			Nombreux : identiques aux BZD

Conclusion

Depuis tout temps, l'Homme essaie de vaincre la douleur ou du moins de diminuer au maximum cette sensation désagréable. Les douleurs neuropathiques constituent une catégorie à part.

En effet, ces douleurs sont généralement installées depuis de nombreuses semaines lorsque les patients consultent, qui ne présentent aucun symptôme courant des douleurs. Les fourmillements, les brûlures, les « coups de poignards », l'intolérance aux frottements sont caractéristiques des douleurs neuropathiques. Le diagnostic est souvent long à être posé, généralement quand tous les antalgiques ont été envisagés et que le patient n'est pas soulagé. Il repose essentiellement sur l'écoute et l'interrogatoire. Une fois le diagnostic de DN fait, la mise en place du traitement est importante et son explication, nécessaire du fait des thérapeutiques utilisées.

Les antalgiques classiques étant inefficaces, les recommandations actuelles préconisent en 1^{ère} intention les antidépresseurs et les antiépileptiques (gabapentine et prégabaline). En deuxième intention, on trouvera d'autres antiépileptiques et antidépresseurs ainsi que des traitements non médicamenteux tels que la neurostimulation ou la kinésithérapie.

D'autres thérapeutiques existent, telles que les patchs de lidocaïne et de capsaïcine qui présentent de plus faibles risques d'effets indésirables systémiques et une durée d'efficacité prolongée. Enfin des associations médicamenteuses permettraient de mieux couvrir l'ensemble des douleurs.

Références bibliographiques

- [1] « Mécanismes de la douleur - Comprendre la douleur - Espace patients - Douleur - Institut upsa de la douleur ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-126/Mecanismes_de_la_douleur.igwsh > (consulté le 22 octobre 2012)
- [2] GINIES P. *Atlas de la douleur: de la douleur imagée à la prescription commentée*. HOUDE. Paris : [s.n.], 1999. 318 p. ISBN : 2-9503737-8-X.
- [3] BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G. *Douleurs: bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*. Paris : Maloine, 1997. 851 p. ISBN : 2224022921 9782224022921.
- [4] INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE PÉDAGOGIQUE. « Composantes de la douleur ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.inrp.fr/Acces/biotic/neuro/douleur/html/compdoul.htm> > (consulté le 22 octobre 2012)
- [5] MARCHAND S. *Le phénomène de la douleur comprendre pour soigner*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2009. 378 p. ISBN : 9782294701368 2294701364.
- [6] COLLÈGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS UNIVERSITAIRES DE LA DOULEUR, COLLÈGE NATIONAL DES MÉDECINS DE LA DOULEUR, SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ACCOMPAGNEMENT ET DE SOINS PALLIATIFS. *Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs*. Paris : Med-line, 2001. 435 p. ISBN : 2908763974 9782908763973.
- [7] GUASTELLA V. « La douleur neuropathique (DN) poursuit sa crise identitaire. L'enjeu majeur est-il la taxonomie ou le dépistage ? » *Douleurs: Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. février 2009. Vol. 10, Supplement 1, n°0, p. S18-S23. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2008.11.002> > (consulté le 23 octobre 2012)
- [8] YVERT B., LAFON B. « Prévalence de la douleur neuropathique, aiguë et chronique aux urgences du centre hospitalier de Blois ». *Douleurs: Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. octobre 2012. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2012.08.006> > (consulté le 23 octobre 2012)
- [9] HOHLFELD P., MARTY F. *Le livre de l'interne, obstétrique*. Paris : Médecine sciences publications-[Lavoisier], 2011. ISBN : 9782257204325 2257204328.
- [10] MERSKEY H., BOGDUK N., INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. TASK FORCE ON TAXONOMY. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle : IASP Press, 1994. ISBN : 0931092051 9780931092053.
- [11] TREEDE R.-D., JENSEN T. S., CAMPBELL J. N., CRUCCU G., DOSTROVSKY J. O., GRIFFIN J. W., HANSSON P., HUGHES R., NURMIKKO T., SERRA J. « Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes ». *Neurology* [En ligne]. 29 avril 2008. Vol. 70, n°18, p. 1630-1635. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59> >
- [12] BAUD PATRICE. *les Douleurs Neuropathiques en pratique quotidienne*. John Libbey Eurotext. Montrouge : [s.n.], 2007. 123 p. ISBN : 978-2-7420-0491-1.

- [13] BERTIN P., VERGNE-SALLE P. « Douleurs neuropathiques ». *Revue du Rhumatisme* [En ligne]. juin 2009. Vol. 76, n°6, p. 550-555. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2009.03.005> > (consulté le 23 octobre 2012)
- [14] ROSTAING-RIGATTIERI S., BONNET F. *Médecine de la douleur et médecine palliative*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2009. 618 p.ISBN : 9782257000569 2257000560.
- [15] [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur: < <http://www.nepknowmore.ca/> > (consulté le 10 février 2012)
- [16] « LES DOULEURS NEUROPATHIQUES: Dr Alain RAMOS du Centre d'évaluation et du traitement de la douleur. CHU Caremeau 30900 Nîmes - Blog de Mésothérapie et d'information médicale. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur: < <http://crmesotherapielemcen.skyrock.com/2151074363-LES-DOULEURS-NEUROPATHIQUES-Dr-Alain-RAMOS-du-Centre-d-evaluation-et.html> > (consulté le 22 février 2012)
- [17] MARTINEZ V., ATTAL N., BOUHASSIRA D., LANTÉRI-MINET M. « Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. février 2010. Vol. 11, n°1, p. 3-21. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2009.12.009> > (consulté le 7 novembre 2012)
- [18] VIBES J. *Guide de la douleur: le syndrome douloureux chronique*. Paris : Éditions ESTEM, 2001. 518 p.ISBN : 2843711134 9782843711138.
- [19] NEJMI M., MAROUAN F., OUAZZANI TAIBI R., BOUAJINA E., GRIENE B., HADDAD M., LADJOUZE REZIG A., ZEKRI S. « Diagnostic et traitement des douleurs neuropathiques périphériques en milieu spécialisé dans une démarche de prise en charge globale : recommandations d'un groupe d'experts pour les pays du Maghreb francophone ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. février 2012. Vol. 13, n°1, p. 3-16. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2011.10.002> > (consulté le 19 décembre 2012)
- [20] ROSTAING-RIGATTIERI S., BONNET F. *Médecine de la douleur et médecine palliative*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2009. 618 p.ISBN : 9782257000569 2257000560.
- [21] FOUQUET B., HÉRISSON C. *Neuropathies et pathologies professionnelles*. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine) : Masson, 2007. 157 p.ISBN : 2294700937 9782294700934.
- [22] VIBES J. *Guide de la douleur: Le syndrome douloureux chronique*. [s.l.] : De Boeck Secundair, 2001. 526 p.ISBN : 9782843711138.
- [23] NICKEL F. T., SEIFERT F., LANZ S., MAIHÖFNER C. « Mechanisms of neuropathic pain ». *European Neuropsychopharmacology* [En ligne]. février 2012. Vol. 22, n°2, p. 81-91. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.05.005> > (consulté le 30 octobre 2012)
- [24] DIB-HAJJ S. D., CUMMINS T. R., BLACK J. A., WAXMAN S. G. « Sodium channels in normal and pathological pain ». *Annu. Rev. Neurosci.* [En ligne]. 2010. Vol. 33,

p. 325-347. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153234> >

- [25] DRENTH J. P. H., WAXMAN S. G. « Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders ». *Journal of Clinical Investigation* [En ligne]. 3 décembre 2007. Vol. 117, n°12, p. 3603-3609. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1172/JCI33297> > (consulté le 7 novembre 2012)
- [26] BOUHASSIRA D., ATTAL N. *Douleurs neuropathiques*. Rueil-Malmaison : Arnette, 2012. 220 p. ISBN : 9782718412900 2718412909.
- [27] NAGY F., LANDRY M. « CS01 Propriétés neuronales calcium-dépendantes et sensibilisation spinale dans les douleurs neuropathiques ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 8, Supplement 1, n°0, p. 11. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1624-5687\(07\)73082-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1624-5687(07)73082-2) > (consulté le 7 novembre 2012)
- [28] ATTAL N. « Avancées dans le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques ». *Revue Neurologique* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 167, n°12, p. 930-937. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.06.003> >
- [29] FOUQUET B., HÉRISSON C. *Neuropathies et pathologies professionnelles*. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine) : Masson, 2007. 157 p. ISBN : 2294700937 9782294700934.
- [30] MILLAN M. J. « Descending control of pain ». *Progress in Neurobiology* [En ligne]. avril 2002. Vol. 66, n°6, p. 355-474. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00009-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6) > (consulté le 13 novembre 2012)
- [31] ATTAL N. « Avancées dans le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques ». *Revue Neurologique* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 167, n°12, p. 930-937. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.06.003> > (consulté le 13 novembre 2012)
- [32] SUGIMOTO T., BENNETT G. J., KAJANDER K. C. « Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine ». *Pain* [En ligne]. août 1990. Vol. 42, n°2, p. 205-213. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)91164-E](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(90)91164-E) > (consulté le 13 novembre 2012)
- [33] COULL J. A. M., BOUDREAU D., BACHAND K., PRESCOTT S. A., NAULT F., SÍK A., KONINCK P. D., KONINCK Y. D. « Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain ». *Nature* [En ligne]. 21 août 2003. Vol. 424, n°6951, p. 938-942. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nature01868> > (consulté le 13 novembre 2012)
- [34] WEI B., KUMADA T., FURUKAWA T., INOUE K., WATANABE M., SATO K., FUKUDA A. « Pre- and post-synaptic switches of GABA actions associated with Cl⁻ homeostatic changes are induced in the spinal nucleus of the trigeminal nerve in a rat model of trigeminal neuropathic pain ». *Neuroscience* [En ligne]. n°0,. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.043> > (consulté le 13 novembre 2012)
- [35] CALVINO B. « Les cellules gliales : leur rôle dans la douleur chronique ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 12, n°6,

p. 299-303. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2011.09.003> > (consulté le 13 novembre 2012)

- [36] ZHANG J., SHI X. Q., ECHEVERRY S., MOGIL J. S., KONINCK Y. D., RIVEST S. « Expression of CCR2 in Both Resident and Bone Marrow-Derived Microglia Plays a Critical Role in Neuropathic Pain ». *J. Neurosci.* [En ligne]. 11 juillet 2007. Vol. 27, n°45, p. 12396-12406. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3016-07.2007> > (consulté le 13 novembre 2012)
- [37] WOOLF C. J., MANNION R. J. « Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management ». *The Lancet* [En ligne]. 5 juin 1999. Vol. 353, n°9168, p. 1959-1964. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01307-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01307-0) > (consulté le 13 novembre 2012)
- [38] ATTAL N. « Avancées dans le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques ». *Revue Neurologique* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 167, n°12, p. 930-937. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.06.003> > (consulté le 19 décembre 2012)
- [39] MARTINEZ V., ATTAL N., BOUHASSIRA D., LANTÉRI-MINET M. « Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. février 2010. Vol. 11, n°1, p. 3-21. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2009.12.009> >
- [40] SERRIÉ A., MARGOT-DUCLOT A. « Douleurs neuropathiques : quoi de neuf en 2010? » *La revue du praticien: médecine générale*. 4 octobre 2010. Vol. 24, n°847, p. 663-664.
- [41] BOUHASSIRA D., ATTAL N., ALCHAAR H., BOUREAU F., BROCHET B., BRUXELLE J., CUNIN G., FERMANIAN J., GINIES P., GRUN-OVERDYKING A., JAFARI-SCHLUEP H., LANTÉRI-MINET M., LAURENT B., MICK G., SERRIE A., VALADE D., VICAUT E. « Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) ». *Pain* [En ligne]. mars 2005. Vol. 114, n°1-2, p. 29-36. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010> >
- [42] LAZORTHES Y. *Les Douleurs rebelles : évaluation et stratégies thérapeutiques*. Paris : Maloine, 1993. 315 p. ISBN : 2224022573 9782224022570.
- [43] BOUHASSIRA D., LANTÉRI-MINET M., ATTAL N., LAURENT B., TOUBOUL C. « Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population ». *PAIN* [En ligne]. 15 juin 2008. Vol. 136, n°3, p. 380-387. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013> >
- [44] FOURNIER-CHARRIÈRE E. « La douleur neuropathique Résumé des recommandations de l'AFSSAPS de juillet 2009 ». *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. juin 2010. Vol. 17, n°6, p. 665-666. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(10\)70050-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(10)70050-6) >
- [45] « Echelle Visuelle Analogique (EVA) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sfetd->

douleur.org/douleur/evaluation/article.phtml?id=rc%2Forg%2Fsfetd%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2F20110430-173305-408 > (consulté le 5 décembre 2012)

- [46] « Echelles Adultes ». In : *Institut UPSA de la douleur* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-2396/Echelle_numerique.igwsc > (consulté le 30 septembre 2012)
- [47] « Mesurer la douleur ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.igr.fr/fr/page/mesurer-la-douleur_4592 > (consulté le 5 décembre 2012)
- [48] « Echelles Adultes ». In : *Institut UPSA de la douleur* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-2397/Echelle_verbale_simple.igwsc > (consulté le 30 septembre 2012)
- [49] « Echelle verbale simple ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://evaldouleur.free.fr/07.htm> > (consulté le 5 décembre 2012)
- [50] CRUCCU G., SOMMER C., ANAND P., ATTAL N., BARON R., GARCIA-LARREA L., HAANPAA M., JENSEN T. S., SERRA J., TREEDE R.-D. « EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009 ». *Eur. J. Neurol.* [En ligne]. août 2010. Vol. 17, n°8, p. 1010-1018. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x> >
- [51] LAROCHE F. « Traitement des douleurs neuropathiques ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.maitrise-orthop.com/viewPage.do?id=1100> > (consulté le 4 juin 2012)
- [52] *Vidal 2011 le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2011. 2596 p. ISBN : 9782850911989 2850911984.
- [53] BOUHASSIRA D. *La douleur neuropathique et ses frontières*. Paris : Med-Line éd., 2007. 159 p. ISBN : 9782846780858 2846780854.
- [54] « Pratique du traitement de la douleur - Douleur - Institut upsa de la douleur ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-479/Pratique_du_traitement_de_la_douleur.igwsc > (consulté le 4 juin 2012)
- [55] EISENBERG E., MCNICOL E. D., CARR D. B. « Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials ». *European Journal of Pain* [En ligne]. novembre 2006. Vol. 10, n°8, p. 667-676. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.10.007> > (consulté le 24 octobre 2012)
- [56] « QUTENZA 179MG PATCH CUTANE - Monographie spécialité ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=26930&info=INDIC> > (consulté le 12 décembre 2012)
- [57] SOCIÉTÉ CANADIENNE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUE. « Call Ways ® presse magazine » Résultats de recherche » sativex ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://callways.fr/?s=sativex> > (consulté le 12 décembre 2012)
- [58] « SATIVEX ® un médicament contre les douleurs de la SEP et du Cancer grâce à deux molécules de cannabis ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://callways.com/sativex.shtml> > (consulté le 12 décembre 2012)

- [59] MARTINEZ V., ATTAL N., BOUHASSIRA D., LANTÉRI-MINET M. « Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. février 2010. Vol. 11, n°1, p.3-21. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2009.12.009> > (consulté le 12 décembre 2012)
- [60] « BACLOFENE ZEN 10MG CPR - Monographie spécialité ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19092&info=POSO> > (consulté le 12 décembre 2012)
- [61] SERRIE A., THUREL C. *La douleur en pratique quotidienne: Diagnostic et traitements*. Arnette.Paris : Wolters Kluwer France, 2002. 672 p.ISBN : 9782718410159.
- [62] CRUCCU G., GRONSETH G., ALKSNE J., ARGOFF C., BRAININ M., BURCHIEL K., NURMIKKO T., ZAKRZEWSKA J. M. « AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management ». *Eur. J. Neurol.* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 15, n°10, p. 1013-1028. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x> >
- [63] VAN BELLEGHEM V., BOUHASSIRA D. « Prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques sévères : résultats de l'«Enquête patients, soins et intervenants de la douleur neuropathique» (Epsidone) ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 10, n°6, p. 283-291. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2009.10.002> >
- [64] « Centre Anti-douleur: Liste complète ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.pudendalsite.com/centre-anti-douleur.html> > (consulté le 12 décembre 2012)
- [65] DWORKIN R. H., BACKONJA M., ROWBOTHAM M. C., ALLEN R. R., ARGOFF C. R., BENNETT G. J., BUSHNELL M. C., FARRAR J. T., GALER B. S., HAYTHORNTHWAITE J. A., HEWITT D. J., LOESER J. D., MAX M. B., SALTARELLI M., SCHMADER K. E., STEIN C., THOMPSON D., TURK D. C., WALLACE M. S., WATKINS L. R., WEINSTEIN S. M. « Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations ». *Arch. Neurol.* [En ligne]. novembre 2003. Vol. 60, n°11, p. 1524-1534. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.11.1524> >
- [66] ATTAL N., CRUCCU G., BARON R., HAANPÄÄ M., HANSSON P., JENSEN T. S., NURMIKKO T. « EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision ». *Eur. J. Neurol.* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 17, n°9, p. 1113-e88. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x> >
- [67] « la lettre du pharmacologue ». décembre 2005. Vol. 19, n°4, p. 110.
- [68] « PHARMACO ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_2128.html > (consulté le 26 septembre 2012)
- [69] MARTINEZ V., ATTAL N., BOUHASSIRA D., LANTÉRI-MINET M. « Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. février 2010. Vol. 11, n°1, p.3-21. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2009.12.009> > (consulté le 31 octobre 2012)

- [70] SCHMID T., PAUTEX S., LANG P. O. « Douleurs zostériennes : une prise en charge adaptée à la personne âgée ». *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* [En ligne]. août 2012. Vol. 12, n°70, p. 157-162. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.npg.2012.01.004> > (consulté le 31 octobre 2012)
- [71] SERPELL M. G. « Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ». *Pain* [En ligne]. octobre 2002. Vol. 99, n°3, p. 557-566. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00255-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00255-5) > (consulté le 31 octobre 2012)
- [72] BACKONJA M., BEYDOUN A., EDWARDS K. R., SCHWARTZ S. L., FONSECA V., HES M., LAMOREAUX L., GAROFALO E. « Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial ». *JAMA*. 2 décembre 1998. Vol. 280, n°21, p. 1831-1836.
- [73] GUAY D. R. P. « Pregabalin in neuropathic pain: A more “pharmaceutically elegant” gabapentin? » *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* [En ligne]. décembre 2005. Vol. 3, n°4, p. 274-287. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2005.12.008> > (consulté le 31 octobre 2012)
- [74] LÉVY-CHAVAGNAT D. « Le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 48, n°491, p. 19-25. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(09\)70562-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(09)70562-2) > (consulté le 31 octobre 2012)
- [75] FREYNHAGEN R., STROJEK K., GRIESING T., WHALEN E., BALKENOHL M. « Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens ». *Pain* [En ligne]. juin 2005. Vol. 115, n°3, p. 254-263. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.02.032> > (consulté le 31 octobre 2012)
- [76] TAYLOR C. P. « Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel $\alpha 2\text{-}\delta$ [Cav $\alpha 2\text{-}\delta$] ligands ». *Pain* [En ligne]. mars 2009. Vol. 142, n°1–2, p. 13-16. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2008.11.019> > (consulté le 31 octobre 2012)
- [77] ESTEBE J.-P. « La gabapentine et la prégabaline en anesthésie ». *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* [En ligne]. septembre 2008. Vol. 12, n°4, p. 269-272. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pratan.2008.07.007> > (consulté le 31 octobre 2012)
- [78] VERGNE-SALLE P., MEJJAD O., JAVIER R.-M., MAHEU E., FALLUT M., GLOWINSKI J., BERTIN P. « Les antiépileptiques dans le traitement des affections douloureuses rhumatologiques. Recommandations établies à partir d’une revue de la littérature basée sur des preuves et l’opinion d’experts ». *Revue du Rhumatisme* [En ligne]. janvier 2009. Vol. 76, n°1, p. 79-90. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2008.04.019> > (consulté le 31 octobre 2012)
- [79] « Oxcarbazépine dans le traitement de la douleur neuropathique ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.ciminfo.org/bulletin/2007-Vol%207_bul5_%20Trileptal.htm > (consulté le 8 octobre 2012)
- [80] CARRAZANA E., MIKOSHIBA I. « Rationale and Evidence for the Use of Oxcarbazepine in Neuropathic Pain ». *Journal of Pain and Symptom Management* [En

- ligne]. mai 2003. Vol. 25, n°5, Supplement, p. S31-S35. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924\(03\)00067-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00067-8) > (consulté le 31 octobre 2012)
- [81] TITLIC M., JUKIC I., TONKIC A., JOSIPOVIC-JELIC Z., BOSCHI V., MIHALJ M., PUNDA A. « Lamotrigine in the treatment of pain syndromes and neuropathic pain ». *Bratisl Lek Listy*. 2008. Vol. 109, n°9, p. 421-424.
- [82] DEVULDER J., DE LAAT M. « Lamotrigine in the Treatment of Chronic Refractory Neuropathic Pain ». *Journal of Pain and Symptom Management* [En ligne]. mai 2000. Vol. 19, n°5, p. 398-403. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924\(00\)00131-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924(00)00131-7) > (consulté le 23 octobre 2012)
- [83] EISENBERG E., DAMUNNI G., HOFFER E., BAUM Y., KRIVVOY N. « Lamotrigine for intractable sciatica: correlation between dose, plasma concentration and analgesia ». *European Journal of Pain* [En ligne]. décembre 2003. Vol. 7, n°6, p. 485-491. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1090-3801\(03\)00020-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1090-3801(03)00020-X) > (consulté le 23 octobre 2012)
- [84] « LAMICTAL 200MG CPR DISP - Monographie spécialité ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12575&info=PREC_EMP > (consulté le 23 octobre 2012)
- [85] DOROSZ P. *Guide pratique des médicaments*. Paris : Maloine, 2009. 1815 p. ISBN : 9782224029906 222402990X.
- [86] KHOROMI S., PATSALIDES A., PARADA S., SALEHI V., MEEGAN J. M., MAX M. B. « Topiramate in Chronic Lumbar Radicular Pain ». *The Journal of Pain* [En ligne]. décembre 2005. Vol. 6, n°12, p. 829-836. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2005.08.002> > (consulté le 30 octobre 2012)
- [87] HARTEMANN A., ATTAL N., BOUHASSIRA D., DUMONT I., GIN H., JEANNE S., SAID G., RICHARD J.-L. « Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse ». *Médecine des Maladies Métaboliques* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 5, n°5, Supplement 1, p. 1-34. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70072-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70072-4) > (consulté le 13 novembre 2012)
- [88] ATTAL N. « Avancées dans le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques ». *Revue Neurologique* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 167, n°12, p. 930-937. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.06.003> >
- [89] « Lacosamide et douleur neuropathique diabétique ». *Revue Francophone des Laboratoires* [En ligne]. février 2008. Vol. 2008, n°399, p. 9. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)70156-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(08)70156-4) >
- [90] RAUCK R. L., SHAIANI A., BITON V., SIMPSON J., KOCH B. « Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study ». *Clin J Pain* [En ligne]. février 2007. Vol. 23, n°2, p. 150-158. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ajp.0000210957.39621.b2> >
- [91] SHAIANI A., BITON V., RAUCK R., KOCH B., SIMPSON J. « Long-term oral lacosamide in painful diabetic neuropathy: a two-year open-label extension trial ». *Eur J Pain* [En ligne]. mai 2009. Vol. 13, n°5, p. 458-463. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.05.016> >

- [92] ATTAL N. « Douleurs neuropathiques : avancées cliniques ». *Pratique Neurologique - FMC* [En ligne]. avril 2010. Vol. 1, n°2, p. 119-127. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1878-7762\(10\)70031-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1878-7762(10)70031-5) >
- [93] VILHOLM O. J., COLD S., RASMUSSEN L., SINDRUP S. H. « Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome ». *Eur. J. Neurol.* [En ligne]. août 2008. Vol. 15, n°8, p. 851-857. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02206.x> >
- [94] FINNERUP N. B., GRYDEHØJ J., BING J., JOHANNESSEN I. L., BIERING-SØRENSEN F., SINDRUP S. H., JENSEN T. S. « Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial ». *Spinal Cord* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 47, n°12, p. 861-867. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2009.55> >
- [95] HOLBECH J. V., OTTO M., BACH F. W., JENSEN T. S., SINDRUP S. H. « The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial ». *Eur J Pain* [En ligne]. juillet 2011. Vol. 15, n°6, p. 608-614. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.11.007> >
- [96] BOUHASSIRA D., ATTAL D. B. *Douleurs neuropathiques*. [s.l.] : Wolters Kluwer France, 2007. 192 p. ISBN : 9782718411569.
- [97] SINISCALCHI A., GALLELLI L., DE SARRO G., Malferrari G., Santangelo E. « Antiepileptic drugs for central post-stroke pain management ». *Pharmacological Research* [En ligne]. février 2012. Vol. 65, n°2, p. 171-175. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2011.09.003> > (consulté le 21 novembre 2012)
- [98] TAKAHASHI Y., HASHIMOTO K., TSUJI S. « Successful use of zonisamide for central poststroke pain ». *J Pain* [En ligne]. avril 2004. Vol. 5, n°3, p. 192-194. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2004.01.002> >
- [99] « RIVOTRIL 2MG CPR - Monographie spécialité ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=6121&info=CLASS#CLASS_bk1 > (consulté le 14 novembre 2012)
- [100] CLÈRE F., HENRY F., PERRIOT M. « Quelle place pour le clonazepam dans la douleur chronique ? » *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* [En ligne]. décembre 2006. Vol. 7, n°6, p. 314-317. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1624-5687\(06\)71157-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1624-5687(06)71157-X) >
- [101] BERTIN P., VERGNE-SALLE P. « Douleurs neuropathiques ». *Revue du Rhumatisme* [En ligne]. juin 2009. Vol. 76, n°6, p. 550-555. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2009.03.005> >
- [102] CLÈRE F. « Chronique de la douleur: Clonazepam (RIVOTRIL®) : chronique d'une mort annoncée ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://algoweb.blogspot.fr/2012/02/clonazepam-rivotril-chronique-dune-mort.html> > (consulté le 18 novembre 2012)

Table des matières

Remerciements	6
Droits d'auteurs	8
Sommaire.....	9
Introduction	10
Première Partie : Généralités sur la douleur	11
1. Définition	11
2. Le concept multidimensionnel de la douleur	11
2.1. La composante sensori-discriminative	11
2.2. La composante affectivo-émotionnelle	12
2.3. La composante cognitive	12
2.4. La composante comportementale	12
3. Les mécanismes générateurs [2]	13
3.1. Excès de stimulation nociceptive	13
3.2. La douleur neuropathique ou neurogène	14
3.3. Les douleurs du système sympathique ou douleurs idiopathiques	14
3.4. Les douleurs psychogènes	15
4. Notions de douleurs aiguës et douleurs chroniques [3].....	15
4.1. La douleur aiguë	15
4.2. La douleur chronique	16
Deuxième partie : Les douleurs neuropathiques.....	18
1. Introduction.....	18
2. Définition de la douleur neuropathique	18
3. Classification des douleurs neuropathiques.....	19
3.1. Les douleurs neuropathiques périphériques [13][12][14][11]	19
3.2. Les douleurs neuropathiques centrales.....	20
4. Fréquence des douleurs neuropathiques.....	20
4.1. Les douleurs neuropathiques périphériques	21
4.2. Les douleurs neuropathiques centrales.....	21
5. Sémiologie des douleurs neuropathiques	21
5.1. Les douleurs spontanées	22
5.2. Les douleurs provoquées.....	22
5.3. Les sensations anormales non douloureuses	23
5.4. Les signes sensitifs déficitaires	24
5.5. Contexte de survenue	24
6. Physiopathologie des douleurs neuropathiques.....	24
6.1. Les mécanismes périphériques	25
6.2. Les mécanismes centraux	28
6.3. Neuroplasticité	32
6.4. Rôle des cellules gliales.....	32
7. Diagnostic et évaluation.....	34
7.1. Diagnostic.....	34
7.2. Evaluation de la douleur	37
8. Etiologie des douleurs neuropathiques	39
8.1. Les douleurs neuropathiques périphériques	39
8.2. Les douleurs neuropathiques centrales.....	40
9. Traitements des douleurs neuropathiques	41
9.1. Les traitements médicamenteux	41
9.2. Les traitements non médicamenteux	43
9.3. Méthodes psychologiques.....	44
10. Instauration du traitement	44
Troisième partie : Les Antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques	48
1. Gabapentine : Neurontin®	48

1.1. Classe chimique	48
1.2. Structure chimique.....	48
1.3. Pharmacodynamie.....	49
1.4. Pharmacocinétique	49
1.5. Indications	50
1.6. Posologie.....	50
1.7. Contre-indications.....	51
1.8. Principaux effets indésirables	51
1.9. Précautions d'emploi.....	51
1.10. Interactions médicamenteuses.....	51
1.11. Grossesse-allaitement	51
2. Prégabaline : Lyrica®	52
2.1. Classe chimique	52
2.2. Structure chimique.....	52
2.3. Pharmacologie.....	52
2.4. Pharmacocinétique	53
2.5. Indications	53
2.6. Posologie.....	54
2.7. Contre-indications.....	54
2.8. Principaux effets indésirables	54
2.9. Précautions d'emploi.....	55
2.10. Interactions médicamenteuses.....	55
2.11. Grossesse et allaitement.....	55
3. Carbamazépine : Tégrétol®.....	55
3.1. Classe chimique	55
3.2. Structure chimique.....	56
3.3. Pharmacologie.....	56
3.4. Pharmacocinétique	56
3.5. Indications	57
3.6. Posologie.....	57
3.7. Contre-indications.....	57
3.8. Principaux effets indésirables	58
3.9. Précautions d'emploi.....	58
3.10. Interactions médicamenteuses.....	58
3.11. Grossesse et allaitement.....	58
4. Oxcarbazépine : Trileptal®	59
4.1. Classe chimique	59
4.2. Structure chimique.....	59
4.3. Pharmacologie.....	59
4.4. Pharmacocinétique	60
4.5. Indications	60
4.6. Etudes	60
4.7. Posologie.....	61
4.8. Contre-indications.....	62
4.9. Principaux effets indésirables	62
4.10. Précautions d'emploi.....	62
4.11. Interactions médicamenteuses.....	62
4.12. Grossesse et allaitement.....	63
5. Lamotrigine : Lamictal®.....	63
5.1. Classe chimique	63
5.2. Structure chimique.....	63
5.3. Pharmacologie.....	64
5.4. Pharmacocinétique	64
5.5. Indications	64

5.6. Etudes	64
5.7. Posologie.....	65
5.8. Contre-indications.....	65
5.9. Principaux effets indésirables	65
5.10. Précaution d'emploi	66
5.11. Interactions médicamenteuses.....	66
5.12. Grossesse et allaitement.....	66
6. Topiramate : Epitomax®	66
6.1. Classe chimique	66
6.2. Structure chimique.....	67
6.3. Pharmacologie.....	67
6.4. Pharmacocinétique	68
6.5. Indications	68
6.6. Etudes	68
6.7. Posologie.....	69
6.8. Contre-indications.....	69
6.9. Principaux effets indésirables	69
6.10. Précautions d'emploi.....	69
6.11. Interactions médicamenteuses.....	70
7. Phénytoïne : Di-Hydant®.....	70
7.1. Classe chimique	70
7.2. Structure chimique.....	70
7.3. Pharmacologie.....	71
7.4. Pharmacocinétique	71
7.5. Indications	71
7.6. Posologie.....	71
7.7. Contre-indications.....	72
7.8. Principaux effets indésirables	72
7.9. Précautions d'emploi.....	72
7.10. Interactions médicamenteuses.....	72
8. Valproate de sodium :Dépakine®	73
8.1. Classe chimique	73
8.2. Structure chimique.....	73
8.3. Pharmacologie.....	73
8.4. Pharmacocinétique	73
8.5. Indications	74
8.6. Etudes	74
8.7. Posologie.....	74
8.8. Contre-indications.....	74
8.9. Principaux effets indésirables	74
8.10. Interactions médicamenteuses.....	75
8.11. Grossesse et allaitement.....	75
9. Lacosamide : Vimpat®.....	75
9.1. Classe chimique	75
9.2. Structure chimique.....	75
9.3. Pharmacologie.....	76
9.4. Pharmacocinétique	76
9.5. Indications	76
9.6. Etudes	76
9.7. Posologie.....	77
9.8. Contre-indications.....	77
9.9. Principaux effets indésirables	77
9.10. Interactions médicamenteuses.....	77
9.11. Grossesse et allaitement.....	77

10. Lévétiracétam : Kepra®	77
10.1. Classe chimique	77
10.2. Structure chimique	78
10.3. Pharmacologie	78
10.4. Pharmacocinétique	78
10.5. Indications	79
10.6. Posologie	79
10.7. Contre-indications	79
10.8. Principaux effets indésirables	79
10.9. Interactions médicamenteuses	79
10.10. Grossesse et allaitement	79
11. Zonisamide : Zonegran®	80
11.1. Classe chimique	80
11.2. Structure chimique	80
11.3. Pharmacologie	80
11.4. Pharmacocinétique	80
11.5. Indications	81
11.6. Etudes	81
11.7. Posologie	81
11.8. Contre-indications	81
11.9. Principaux effets indésirables	81
11.10. Interactions médicamenteuses	82
11.11. Grossesse et allaitement	82
12. Clonazépam : Rivotril®	82
12.1. Classe chimique	82
12.2. Structure chimique	82
12.3. Pharmacologie	83
12.4. Pharmacocinétique	83
12.5. Indications	83
12.6. Etudes	84
13. Revue des antiépileptiques	84
Conclusion	88
Références bibliographiques	89
Table des matières	98
Table des illustrations	102
Table des tableaux	103

Table des illustrations

Figure 1 : Modèle circulatoire de la douleur illustrant les composantes et leurs interactions [5]	13
Figure 2 : Symptômes caractéristiques de la douleur neuropathique [19]	23
Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques liant NMDA et sensibilisation centrale	30
Figure 4 : Principales cibles thérapeutiques des traitements en développement pour les douleurs neuropathiques [38]	34
Figure 5 : Le questionnaire DN4	36
Figure 6 : Echelle visuelle analogique [45]	37
Figure 7 : Echelle numérique [47]	38
Figure 8 : Echelle verbale simple [49]	38

Table des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des douleurs aiguës et chroniques.....	16
Tableau 2 : Recommandation de traitement en 1 ^{ère} intention.....	46
Tableau 3 : Antiépileptiques possédants une AMM dans les DN	85
Tableau 4 : Antiépileptiques utilisés dans les DN sans AMM.....	87

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

Romain FONTAINE

Utilisation des antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques

Résumé :

Selon l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP), la douleur neuropathique (DN) est définie comme « une douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel ». Ce sont des douleurs chroniques dont les signes cliniques sont des sensations de type brûlure, coup de poignard, de décharge électrique...

Les principales étiologies sont les polyneuropathies diabétiques, les douleurs post-zostériennes ou douleurs d'amputation.

Leur diagnostic repose essentiellement par l'écoute et l'interrogatoire.

Actuellement, la thérapeutique repose principalement par l'utilisation d'antidépresseurs, d'antiépileptiques (AE), de topiques analgésiques et d'antalgiques opioïdes.

Les AE agissent principalement au niveau des canaux calciques et de la transmission GABAergiques. La gabapentine et la prégabaline sont les plus utilisées et possèdent une AMM. D'autres AE sont à l'étude et semblent avoir des résultats concluants sur les DN.

Mots-clés : Douleur neuropathique, Diagnostic, Fréquence, Antiépileptiques, Gabapentine, Prégabaline

Abstract :

According to the International Association for the Study of Pain (IASP), neuropathic pain is defined as pain associated to a lesion or a disease affecting the somatosensory system.

The main etiologies are diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia (PHN) or phantom limb pain following amputation.

Their diagnostic essentially comes from listening and questioning.

At the moment, the treatment is essentially based on using anti-depressant, antiepileptic, topical remedies and opioids.

Antiepileptics act primarily upon calcium ion channels, and GABAergic transmission. Gabapentin and pregabalin are the most commonly used and are certified by an AMM.

Other antiepileptics are being studied right now, and seem to have conclusive results on neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic pain, Diagnostic, Frequency, Antiepileptic, Gabapentin, Pregabalin