

## La guerre des nerfs comprendre et soulager de façon stratégique

*Pierre Arsenault, Andrée Néron et Robert Thiffault*



### **Vous voulez prescrire un médicament contre la douleur neuropathique à votre patient...**

*Vous devez d'abord la « connaître »!*

Contrairement à la douleur nociceptive, qui est provoquée par la stimulation de récepteurs spécifiques à la douleur (ou nocicepteurs), la douleur neuropathique est le résultat d'anomalies neuronales avec abaissement du seuil d'excitabilité électrique.

Le tableau clinique est souvent complexe et peut se présenter chez un même patient par différents symptômes comprenant des douleurs spontanées continues ou paroxystiques, mais aussi des douleurs provoquées : allodynie (douleur évoquée par des stimulations habituellement non douloureuses) et hyperalgésie (douleur anormalement augmentée lors d'une stimulation douloureuse).



### **Des outils pour la « reconnaître »!**

Au cours des dernières années, de bons questionnaires ont été créés et validés afin poser avec plus de certitude le diagnostic de douleur neuropathique.

Parmi ces questionnaires, on trouve le *Neuropathic Pain Scale* (Échelle de douleur neuropathique) et le plus récent DN4 (*tableau I*). Ce questionnaire de quatre questions seulement, facile d'utilisation, validé en français et adapté à partir d'un questionnaire plus étoffé (le *Neuropathic Pain Symptom Inventory* ou NPSI), offre une sensibilité de 82,9 % et une spécificité de 89,9 % en regard de la douleur neuropathique.

*Le Dr Pierre Arsenault, omnipraticien, exerce en clinique privée et à l'Hôpital Saint-Louis de Windsor et est professeur associé à la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. M<sup>me</sup> Andrée Néron et M. Robert Thiffault, pharmaciens, exercent au CHUS.*

thique. Ce questionnaire, couplé à un historique de l'état douloureux et des tentatives thérapeutiques ainsi qu'à un bon examen clinique, permet en 2006 de mieux repérer la douleur neuropathique.

Lors de l'examen clinique, l'induction de douleurs anormales sur certains dermatomes par de simples stimulations mécaniques (frottement, pression) ou thermiques (chaud, froid) est fortement évocatrice de douleur neuropathique. Le médecin pourra facilement repérer, marquer et mesurer le territoire de douleur (emplacement anatomique, distribution, étendue) avec des outils aussi simples que des pinceaux (dont les poils sont de rigidité variée), des rouleaux métalliques préalablement chauffés ou refroidis et un trombone. Il lui est ainsi possible de mesurer les variations de territoire de la douleur dans le temps et de vérifier l'efficacité des interventions thérapeutiques qu'il prescrit.



### **Les pièges à éviter...**

Le traitement de la douleur neuropathique nécessite souvent l'emploi de plusieurs médicaments, mais il faut respecter certaines règles : considérer les particularités (début et mécanisme d'action, interactions médicamenteuses, etc.) et le profil pharmacocinétique du médicament concerné (absorption, élimination, etc.), simplifier la pharmacothérapie, ne pas combiner des médicaments ayant les mêmes mécanismes d'action ou les mêmes effets indésirables.

Les antidépresseurs ont un début d'action relativement lent lorsqu'ils sont utilisés pour traiter la douleur. La posologie de ces agents peut être modifiée après une semaine de traitement, au besoin.

Il est important de réévaluer périodiquement le tableau pharmacologique, tout en tenant compte de la quantité de médicaments prescrits : l'observance

## Tableau I

### DN4

Interrogation du patient – Répondez aux quatre questions ci-dessous en cochant une seule case à chaque point

Question 1. La douleur du patient présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?	Oui	Non
1. Sensation de brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sensation de décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Question 2. La douleur est-elle associée, dans la même région, à un ou à 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. une hypoesthésie au tact ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. une 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. Si le score du patient est égal ou supérieur à 4 sur 10, le test est positif (sensibilité de 82,9 % ; spécificité de 89,9 %).

Source : Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et coll. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005 ; 114 (1-2) : 29-36. Reproduction autorisée.

a ses limites lorsqu'un patient reçoit huit médicaments nécessitant la prise de 36 « pilules » par jour. Les effets indésirables de certains médicaments peuvent entraver l'utilisation d'un traitement efficace. Il faut donc penser à la possibilité de soustraire certains médicaments lorsqu'on en ajoute d'autres. Il vaut mieux modifier le traitement en changeant un médicament à la fois afin de mieux évaluer l'apport bénéfique ou de bien mesurer la survenue des effets indésirables potentiels.



### « Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ? »

Plusieurs co-analgésiques employés contre la douleur neuropathique peuvent occasionner des effets non désirés similaires et parfois additifs. L'adjonction d'une nouvelle molécule au schéma thérapeutique devrait donc se faire graduellement en commençant par de faibles doses.

Le *tableau II* donne un aperçu des principaux ef-

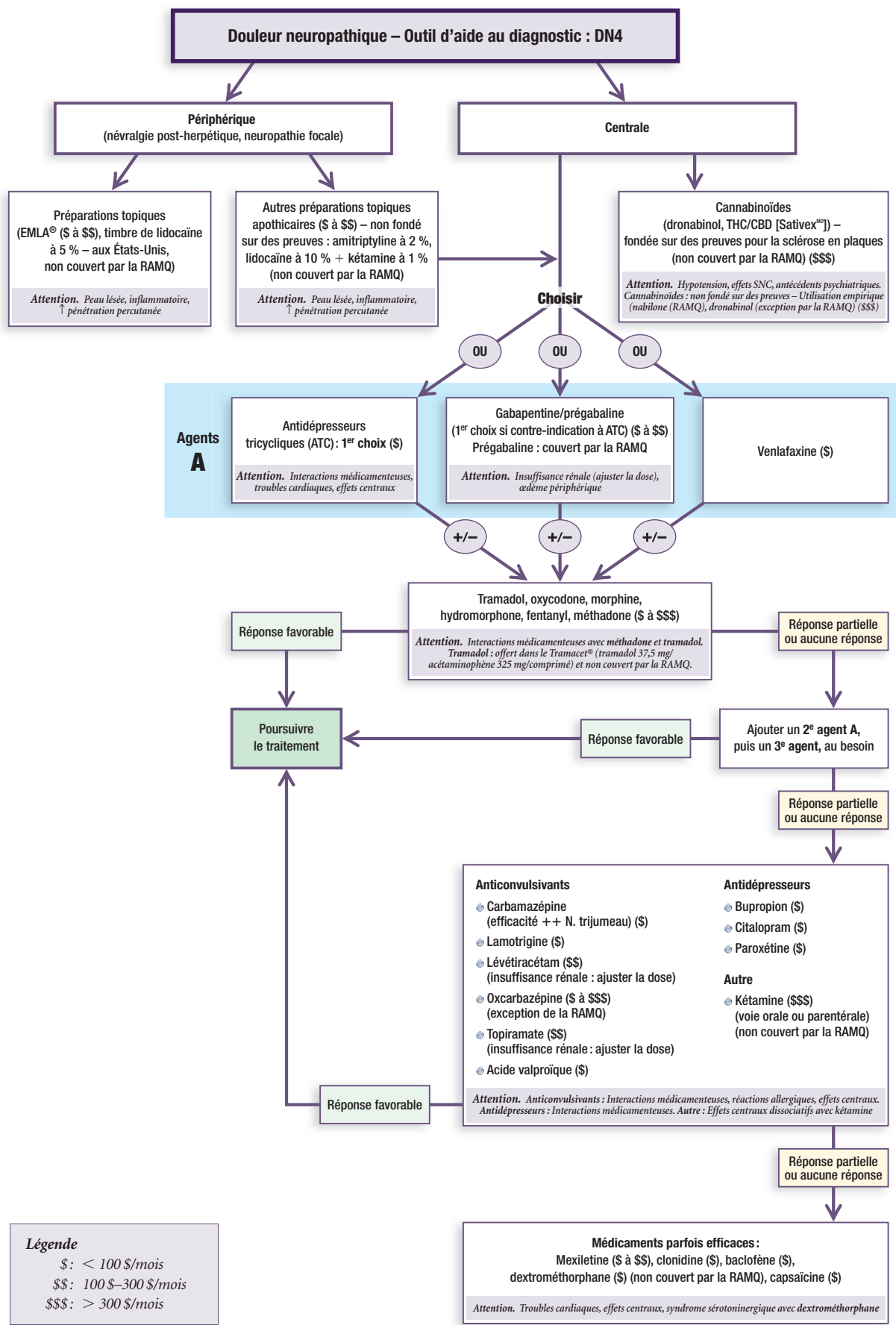
fets indésirables des médicaments les plus utilisés contre la douleur neuropathique.



### « Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ? »

- La gabapentine et la prégabaline essentiellement ne causent pas d'interactions médicamenteuses.
- Les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) sont métabolisés principalement par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450 (CYP 450). Ils sont le plus souvent le siège, mais aussi la cause de nombreuses interactions en inhibant le métabolisme des médicaments. L'isoenzyme CYP 2D6 est la plus exposée.
- Le dextrométhorphan (métabolisé par la CYP 2D6) est sensible à l'effet des médicaments qui peuvent hausser ses concentrations plasmatiques et potentiellement provoquer un syndrome sérotoninergique.
- La carbamazépine est un prototype en matière

Traitement de la douleur neuropathique



**Tableau II****Effets indésirables des médicaments contre la douleur neuropathique**

	Étourdissements	Somnolence (attention pour conduite automobile)	Effets anti- cholinergiques	Autres
ATC*	++	+++	+++	Hypotension orthostatique, gain pondéral, confusion
ISRS*	+	++	+	Nausée, céphalée
Venlafaxine (Effexor®)	+	++	+	Hypotension
Bupropion (Wellbutrin®)	+	+	+	
Mirtazapine (Remeron®)	+	+++	+++	Gain pondéral
Carbamazépine (Tegretol®)	++	+	++	SIADH*, confusion
Gabapentine (Neurontin <sup>MC</sup> )	++	++	+	Œdème périphérique
Prégabaline (Lyrica®)	++	++	+	Œdème périphérique
Topiramate (Topamax®)	++	++	+	Paresthésie, perte de poids, acidose métabolique, glaucome à angle fermé, néphrolithiase, confusion
Kétamine (Ketalar <sup>MC</sup> )	+	+		Cauchemars, dépersonnalisation
Cannabinoïdes (Cesamet®, Marinol®, Sativex®)	+	+++	+	Euphorie, hypotension, gain pondéral

\* ATC : antidépresseurs tricycliques ; ISRS : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

d'interactions. Elle est un puissant inducteur enzymatique pour plusieurs médicaments (notamment ceux qui sont transformés par les isoenzymes CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 3A3/4 et par l'UDGT [uridyl diphosphate glucuronosyl transférase]). Le début de l'induction est d'environ une semaine, et l'induction est maximale après plusieurs semaines (la carbamazépine auto-induit son propre métabolisme). Le temps pour la dé-induction, après l'arrêt de la carbamazépine, est environ de une à trois semaines.

- ⊗ L'oxcarbazépine (surtout à des doses d'au moins 600 mg/j), une molécule de la même famille que la carbamazépine, est toujours le siège d'interactions, mais crée moins de problèmes.
- ⊗ La lamotrigine s'auto-induit (voie de l'UDGT), mais ses concentrations et son efficacité sont diminuées par la prise concomitante de contraceptifs oraux.
- ⊗ Les anticonvulsivants classiques de première gé-

nération augmentent le métabolisme des contraceptifs. Une exception est l'acide valproïque qui élève les concentrations de ces agents et exerce également son pouvoir inhibiteur sur le métabolisme d'autres médicaments.

- ⊗ Le topiramate (inducteur à des doses supérieures à 200 mg/j) inhibe le métabolisme d'autres médicaments.
- ⊗ Le lévétiracétam se rapproche d'une molécule idéale en raison de son pouvoir d'interaction pratiquement nul (pour ce que l'on en sait actuellement).
- ⊗ Les cannabinoïdes sont métabolisés par voie hépatique et peuvent agir à titre d'inducteurs et d'inhibiteurs sur plusieurs cytochromes. Toutefois, les doses utilisées en clinique « pourraient être » inférieures à celles qui sont nécessaires pour créer une interaction significative. Il existe peu d'informations « pratiques » sur le sujet en regard du débat contemporain fort émotif qui entoure l'emploi de ces agents. Enfin, les nombreux pièges de la méthadone sont bien connus.