Les neuropathies

Les douleurs neuropathiques Ayoye! Ouch!

Vean-François Clément

Vendredi 16 heures! Votre dernière patiente, Martine, se présente pour des symptômes neurologiques. Adieu le 5 à 7! Elle est atteinte de diabète, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie évoluant depuis environ 15 ans et a une surcharge pondérale. Elle vous consulte aujourd'hui pour des douleurs aux membres inférieurs. Laissons-lui la parole: « Ma peau brûle comme du feu. Je ne peux pas tolérer les couvertures. Lorsqu'on me touche légèrement, c'est douloureux et désagréable. J'ai aussi des décharges électriques au niveau des pieds. Je n'arrive plus à dormir. » À l'examen, vous trouvez une faiblesse de la musculature intrinsèque des pieds, des réflexes hypovifs aux membres inférieurs, une diminution de la sensibilité vibratoire aux gros orteils ainsi qu'une dysesthésie distale au tact.

Pré	test.	Vrai	Faux
1.	Il s'agit d'une urgence alors vous dirigez la patiente vers le neurologue de garde.		
2.	Une électromyographie devrait être faite d'ici quelques semaines.		
3.	Un examen d'IRM spinale devrait avoir lieu.		
4.	Une carence en vitamine B ₁₂ fait partie du diagnostic différentiel.		
5.	La douleur n'est pas clairement neuropathique.		
6.	La sensibilisation centrale explique la dysesthésie de cette patiente.		
7.	Les analgésiques simples devraient la soulager.		
8.	Les gabapentinoïdes sont plus efficaces que les antidépresseurs tricycliques.		
9.	Les narcotiques n'ont aucune place dans le traitement des douleurs neuropathiques.		
10.	Aucune preuve scientifique n'appuie l'association de médicaments.		

Réponses: I: Faux; 2: Faux; 3: Faux; 4: Vrai; 5: Faux; 6: Vrai; 7: Faux; 8: Faux; 9: Faux; 10: Faux

Le D' Jean-François Clément, neurologue, exerce à la Clinique Neuro Rive-Sud où il dirige la clinique d'épilepsie et de douleurs neuropathiques ainsi qu'à l'Hôpital Charles LeMoyne où il est responsable médical du laboratoire d'électrophysiologie et neurologue. Il est aussi professeur d'enseignement clinique à l'Université de Sherbrooke.

Classification des doulours neuropathiques selon le foyer de la lésion ^{1,4}					
Origines centrales	Polyneuropathies	Neuropathies focales régionales			
Vasculaire Causée par la sclérose en plaques Inflammatoire Traumatique Liée à la vasculite Infectieuse Discale et arthrosique (myélopathie) Tumorale Due à une malformation Autres	 Diabétique Métabolique Toxique Nutritionnelle Tumorale Paranéoplasique Causée par une amyloïdose Attribuable au syndrome de Guillain-Barré et à la PDIC† Héréditaire Autres 	 Neuropathie compressive Radiculopathie (discale arthrosique, tumorale, traumatique, inflammatoire, etc.) Plexopathie (traumatique, tumorale, provenant d'un hématome, etc.) Amyotrophie diabétique Syndrome de Parsonage-Turner* Radiothérapie Tumeur Origine vasculaire Origine infectieuse, dont le zona Origine ischémique Autres 			

L teinte neurologique et résultent de diverses agressions du système nerveux. On peut les classer comme étant focales, généralisées (polyneuropathies) ou centrales. Elles incluent également la dystrophie sympathique réflexe et les douleurs mixtes (nociceptives et neuropathiques) (tableau I).

Les douleurs neuropathiques peuvent prendre la forme de paresthésies, d'allodynie (douleur ressentie à la suite d'un stimulus non douloureux), d'hyperalgésie (douleur disproportionnée par rapport au stimulus douloureux), d'hyperpathie (réponse exagérée ou retardée à un stimulus douloureux), d'analgésie, d'analgésie douloureuse (douleur à un point insensible), d'un froid douloureux, de sommation ou de phénomènes névralgiques.

Comment établir le diagnostic?

Le diagnostic de douleur neuropathique se fait non seulement à partir de l'anamnèse, mais aussi à la lumière de l'examen neurologique. Ainsi, une atteinte de la proprioception ou du sens vibratoire est compatible avec un dommage des grosses fibres myélinisées ou des cordons postérieurs tandis qu'une atteinte thermoalgique ou nociceptive à la piqûre fait plutôt penser à une atteinte des fibres non ou faiblement myélinisées ou encore des voies spinothalamiques^{1,2}.

Au chevet du patient, on peut coter les réponses de

ce dernier aux différents stimulus comme normales, diminuées ou augmentées. Un score de 4 ou plus sur l'échelle DN4 (*figure*) oriente vers un diagnostic de douleur neuropathique³. De nombreux autres questionnaires ont été validés et sont principalement utilisés dans des protocoles de recherche. Différentes manœuvres effectuées au chevet du patient peuvent permettre de trouver le foyer de la lésion et de traduire les symptômes du patient en données objectives et reproductibles (*tableau II*)^{1,4}. L'imagerie et l'électrophysiologie (électromyogramme, potentiels évoqués) permettent d'établir le diagnostic de l'affection neurologique sous-jacente dans la plupart des cas.

Quels mécanismes physiopathologiques sont en cause dans les douleurs neuropathiques ?

Les mécanismes périphériques

La physiopathologie des douleurs neuropathiques est complexe et mal comprise. Parmi les mécanismes périphériques évoqués, on retient les décharges ectopiques (expression accrue des canaux sodiques et possiblement des canaux potassiques), la hausse de différents récepteurs protéiques, une croissance axonale aberrante et la communication éphaptique^{2,4}. Cette dernière est le passage d'un influx nerveux d'une fibre, d'un axone ou d'une dendrite à travers la membrane neuronale. Ces phénomènes se retrouvent plus fréquemment s'il y a une atteinte des fibres non ou faiblement myélinisées.

Figure

Échelle DN4 sur la douleur neuropathique

Questions posées au patient		
Question 1		
La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?	Oui	Non
Brûlure		
Sensation de froid douloureux		
Décharges électriques		
Question 2		
La douleur est-elle associée à un ou plusieurs des symptômes suivants		
dans une même région ?	Oui	Non
Fourmillements		
Picotements		
Engourdissement		
Démangeaisons		
Examen du patient		
Question 3		
La douleur est-elle localisée à un territoire mis en évidence à l'examen ?	Oui	Non
Hypoesthésie au toucher		
Hypoesthésie à la piqûre		
Question 4		
La douleur est-elle provoquée ou intensifiée par :	Oui	Non
e frottement		
Oui : 1 point	Score du patient :	/10

new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114: 29-36. Reproduction autorisée.

Les mécanismes centraux

Parmi les mécanismes centraux, on peut nommer le phénomène de sensibilisation. Les décharges répétitives de fibres afférentes favorisent la libération d'acides aminés excitateurs et de neuropeptides au niveau de la corne dorsale, ce qui entraîne des changements postsynaptiques des neurones de second ordre (phénomène de potentialisation à long terme) et encore une fois l'expression accrue des canaux sodiques^{2,4}. Une lésion du système nerveux central n'est donc pas nécessaire à la sensibilisation centrale. L'allodynie et l'hyperalgésie sont causées par une sensibilisation centrale.

Au niveau spinal, on a aussi montré une perte d'interneurones inhibiteurs, une perturbation des mécanismes

Le diagnostic de douleur neuropathique se fait non seulement à partir de l'anamnèse, mais également à la lumière de l'examen neurologique.

Repère

Tableau II

Examen neurologique d'un patient souffrant de douleur neuropathique^{1,4}

- Déterminer le foyer lésionnel : anamnèse et examen neurologique standard
- Évaluation des modalités sensitives*
 - Fibres A β : toucher léger, vibration (128 Hz)
 - Fibres A δ : froid (métal à 10 °C), piqûre
- Évaluation étendue à l'aide de différentes modalités*
 - Hyperalgésie au froid (métal à 15 °C pendant 10 secondes)
 - Hyperalgésie au chaud (métal entre 30 °C et 40 °C)
 - Hyperalgésie à la piqûre (fibres de von Frey† à 0,5 Hz)
 - Hyperalgésie dynamique (pression délicate sur la peau)
 - Allodynie mécanique dynamique (pinceau, coton)
 - Allodynie au froid (métal à 4 °C pendant 10 secondes)
 - Sommation temporelle (stimulus répété pendant 60 secondes à 3 Hz)
- * Certaines de ces modalités sont utilisées en recherche ou en cliniques spécialisées. † Monofilament standard permettant de déceler l'allodynie.

analgésiques endogènes issue des voies inhibitrices descendantes, une expression accrue des récepteurs alphaadrénergiques ainsi qu'une réorganisation de la connectivité synaptique.

Enfin, des modifications du tronc cérébral, du thalamus, des noyaux gris centraux et du cortex s'installent progressivement chez certains patients aux prises avec des douleurs chroniques.

L'imagerie de la douleur

Les techniques modernes d'imagerie aident à comprendre les mécanismes normaux et pathologiques de la matrice douloureuse. À titre d'exemple, la tomographie par émission de positons peut mettre en évidence une diminution de l'affinité de différentes structures du système nerveux central pour les récepteurs opioïdes. Ces résultats pourraient fournir des données objectives sur l'effet d'un traitement. Peut-on imaginer également pouvoir prendre en image les maladies concomitantes (ex.: la dépression)? La résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet pour sa part d'étudier les différences dans le flot cérébral régional⁵. Ces nouveaux moyens pourraient avoir une influence importante sur le plan thérapeutique.

Quelles sont les options thérapeutiques?

La prise en charge des patients affligés d'une neuropathie douloureuse, quoique parfois frustrante, peut néanmoins se révéler extrêmement gratifiante si on considère les effets sur la qualité de vie en général et sur les plans fonctionnel et affectif. Le traitement doit être personnalisé en fonction du profil du patient (âge, obésité, interactions médicamenteuses, risque d'abus, risques pour la conduite d'une automobile).

La prévention

La prévention des douleurs neuropathiques (ex.: vaccination pour la varicelle, ergonomie pour les neuropathies compressives) est souvent occultée dans l'approche thérapeutique moderne, qui se concentre surtout sur le soulagement du patient (tableau III).

Le traitement pharmacologique

Les gabapentinoïdes constituent le traitement de première ligne de la neuropathie diabétique douloureuse et des douleurs post-herpétiques 1,3,6-8. Les anti-dépresseurs tricycliques représentent une option intéressante, mais leurs effets indésirables peuvent refroidir certains cliniciens. L'application topique de lidocaïne peut aussi être envisagée si la zone douloureuse n'est pas trop étendue. La duloxétine et la venlafaxine satisfont les exigences scientifiques en ce qui a trait aux douleurs neuropathiques périphériques associées au diabète⁷. Les narcotiques, le tramadol et les cannabinoïdes peuvent soulager les douleurs plus réfractaires, centrales et périphériques ainsi que les douleurs mixtes. Les anticonvulsivants donnent pour leur part des résultats mitigés contre les douleurs neuropathiques, à

La prise en charge des patients affligés d'une neuropathie douloureuse, quoique parfois frustrante, peut se révéler extrêmement gratifiante si on considère les effets sur la qualité de vie en général ainsi et sur les plans fonctionnel et affectif.

Mesures de prévention des douleurs neuropathiques					
Causes de la douleur	Mesures de prévention				
Neuropathie par compression	Ergonomie, détection précoce (électromyographie, clinique), repos, attelles, chirurgie de décompression				
Neuropathie diabétiques	Diagnostic précoce du diabète, importance de la maîtrise de la glycémie, activité physique, alimentation				
Neuropathie alcoolique	Éducation, suppléments vitaminiques, détection précoce				
Zona	Antiviraux dans les 72 heures suivant l'apparition de la douleur				
Varicelle	Vaccination				
Chimiothérapie	Recherche de molécules les moins neurotoxiques				
Infection à VIH	Traitement				
Nutrition	Identification, suppléments appropriés				
Accident vasculaire cérébral	Mesures inconnues				
Sclérose en plaques	Mesures inconnues				

l'exception de la carbamazépine qui s'avère efficace contre la névralgie du trijumeau 1,3,6,8,9 . Les *tableaux IV* et $V^{1,3,6-11}$ indiquent les recommandations posologiques pour ces médicaments.

Peu d'études ont été faites sur les associations médicamenteuses. Certaines données appuient le recours à une forme de morphine à action prolongée associée à la prégabaline ou à la gabapentine dans le cas de certaines douleurs neuropathiques ou mixtes¹. La nortriptyline et la gabapentine, ou encore la lidocaïne topique et la prégabaline, ont également été proposées contre la neuropathie diabétique douloureuse et la douleur post-zostérienne^{1,6,8}. Certains experts proposent d'associer la duloxétine et la prégabaline en raison d'une complémentarité de leurs mécanismes d'action. Toutefois, il faut éviter l'association duloxétine et tramadol en raison d'un risque potentiel de syndrome sérotoninergique. Il existe de nombreux algorithmes reposant sur les preuves existantes^{1,3,7,8}.

Les autres avenues thérapeutiques

L'approche infiltrative (blocs facettaires, épidurale, blocs nerveux, blocs stellaires, Botox, etc.) est préconisée chez certains patients souffrant de douleurs réfractaires au traitement standard (ou vulnérables d'un point de vue pharmacologique), en particulier de douleurs mixtes (nociceptives et neuropathiques). Le clinicien doit trouver les ressources accessibles dans son

milieu. Dans certains endroits, les traitements sont offerts dans les cliniques de la douleur. Dans la plupart des centres hospitaliers, il est possible de prescrire directement les blocs épiduraux et facettaires. Les physiatres du réseau public ou ceux en cabinet privé peuvent également soutenir les cliniciens dans certaines régions.

L'intervention chirurgicale constitue une option de traitement pour plusieurs affections neurologiques, dont la névralgie du trijumeau, les radiculopathies et les neuropathies focales.

La radiochirurgie, le traitement par couteau gamma (gamma knife, appareil de radiochirurgie) et différentes techniques de neuromodulation s'ajoutent à un arsenal thérapeutique déjà passablement exhaustif reflétant le caractère parfois réfractaire des douleurs.

La neurostimulation (stimulation cérébrale profonde, stimulation du cortex sensorimoteur) aura possiblement, à l'avenir, un rôle accru dans le traitement des douleurs plus réfractaires. Enfin, la neurostimulation électrique transcutanée (aussi appelée TENS) peut être utile chez certains patients.

Le traitement des maladies concomitantes

Les patients aux prises avec de tels phénomènes douloureux chroniques peuvent être atteints d'autres maladies qui ne sont pas liées à l'affection neurologique sous-jacente (ex.: trouble de l'humeur, isolement social, trouble du sommeil, etc.) ni à son traitement.

Tableau IV						
Traitements coul	rants des douleurs n	europathiques ^{1,3,6-11}				
Médicaments*	Dose de départ	Ajustement	Dose maximale quotidienne	Niveau de preuve [†]	NNT‡	NNH [‡]
Gabapentinoïdes						
Prégabaline	50 mg – 75 mg, 2 f.p.j.	25 mg – 75 mg, 2 f.p.j., toutes les 2 – 4 sem	600 mg	Α	3,3	3,7
	100 mg – 200 mg, 3 f.p.j.	100 mg – 200 mg, 3 f.p.j. toutes les 2 – 4 sem	3600 mg	A	4,3	3,7
ISRN						
Duloxétine30 mg30 mg, toutesles 2 – 4 sem		120 mg	Α	5,1	15	
	37,5 mg	37,5 mg – 75 mg, toutes les 2 – 4 sem	225 mg	Α	3,1	9,6
Antidépresseurs tricycliques	10 mg – 25 mg, au coucher	10 mg – 25 mg, au coucher toutes les 2 – 4 sem	150 mg	А	1,3	6
Tramadol	Forme à action rapide, 1 co, 2 f.p.j.	1 co à 2 co, 2 f.p.j., toutes les 2 – 4 sem	4 co (passer ensuite à la forme à action lente)	A, B	3,8	7,7
	Forme à action lente : 50 mg	50 mg – 100 mg, toutes les 2 – 4 sem	400 mg			
Opiacés	Morphine 10 mg – 15 mg, toutes les 4 h	Après 1 – 2 semaines, passer aux médicaments à libération prolongée	Variable	A	2,6	8
Lidocaïne topique en crème	5 % – 10 %, 2 – 3 f.p.j.	Aucun	Limiter à une surface cutanée de 300 cm²	S.O.	4,4	29

^{*} L'ajustement du traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques peut se faire toutes les 2 – 4 semaines pour permettre aux patients de mieux tolérer leur médicament, de bien valider l'effet thérapeutique et d'améliorer l'observance. Le traitement de la douleur neuropathique n'est pas une urgence! Le délai nécessaire pour établir l'efficacité est de 2 à 4 semaines. † La neuropathie diabétique douloureuse a été largement étudiée et les données existantes permettent une utilisation des différents médicaments reposant sur des niveaux de preuve. ‡NNT: nombre de patients à traiter pour obtenir un effet bénéfique; NNH: nombre de patients à traiter pour obtenir un effet indésirable.

Les traitements proposés comportent des risques iatrogéniques qui doivent être pris en compte, comme la somnolence, les troubles cognitifs, le gain de poids (antidépresseurs), la constipation, la rétention urinaire, la dépendance (narcotiques) et l'hyponatrémie (antidépresseurs tricycliques, carbamazépine). De plus, la sécurité en lien avec la conduite automobile

doit également faire partie intégrante de la prise en charge de cette clientèle, sans compter les possibles interactions médicamenteuses.

Une approche multidisciplinaire est souhaitable, mais difficilement réalisable dans plusieurs centres du Québec, du moins à l'heure actuelle. La recherche se poursuit pour trouver des traitements qui modifie-

Autres traitemen	ts des douleurs neu	iropathiques*1,3,0-1	•	
Médicaments	Dose de départ	Ajustement	Dose maximale	Commentaires
Anticonvulsivants				
⊚ Carbamazépine	50 mg – 100 mg, 2 – 3 f.p.j.	50 mg – 100 mg, 3 f.p.j. toutes les 1 – 4 sem	1800 mg/j	La carbamazépine est efficace contre les neuropathies diabétiques douloureuses (niveau A, NNT : 3,3, NNH : 3,7). Sa tolérabilité et son innocuité sont moindres que celles des gabapentinoïdes.
Oxcarbazépine	150 mg, 2 f.p.j.	150 mg, tous les 3 – 7 j	2400 mg/j	La carbamazépine et l'oxcarbazépine sont également indiqués pour les névralgies du trijumeau.
	25 mg, 1 f.p.j., pendant 1 sem	25 mg, 2 f.p.j. tous les 7 j	600 mg/j	Certaines données semblent indiquer que la lamotrigine est efficace contre les douleurs neuropathiques périphériques et les douleurs centrales. Les risques d'allergie et du syndrome de Stevens-Johnson invitent à une certaine prudence dans l'ajustement du produit.
Cannabinoïdes				
Nabilone	0,5 mg – 1 mg, 2 f.p.j.	0,5 mg, 2 f.p.j., toutes les 2 – 4 sem	6 mg/j	Ce médicament peut être considéré comme un adjuvant utile, en particulier au coucher, chez les patients qui ont des troubles du sommeil attribuables aux douleurs neuropathiques.
	1 vapo, toutes les 4 h au besoin	1 – 2 vapo, toutes les 4 h	8 – 12 vapo/j	Une étude à répartition aléatoire révèle qu'ils ont une certaine efficacité contre les douleurs neuropathiques associées à la sclérose en plaques.
Baclofène	5 mg, 2 f.p.j.	5 mg – 10 mg, 2 – 3 f.p.j	80 mg/j	Ce produit est utile contre les spasmes douloureux.

ront le cours de la maladie, comme une cure contre les neuropathies diabétiques.

Le tableau clinique de Martine évoque une polyneuropathie axonale probablement attribuable à son diabète. Un examen d'IRM spinale n'est donc pas indiqué. L'électromyogramme confirmera possiblement le diagnostic, mais n'est pas urgent. Les découvertes à l'anamnèse et à l'examen permettent d'affirmer qu'il s'agit d'une douleur neuropathique. L'allodynie et l'hyperalgésie résultent de mécanismes centraux en cause dans la physiopathologie de la douleur neuropathique. Les gabapentinoïdes constituent un traitement de choix. Le syndrome métabolique sous-jacent de cette patiente nous amène à éviter les antidépresseurs tricycliques. Les analgésiques simples ne sont pas utiles contre les douleurs neuropathiques pures. Les narcotiques peuvent, par contre, soulager les douleurs importantes ou réfractaires. Quelques associations médicamenteuses se sont aussi révélées efficaces.

Une approche multidisciplinaire est souhaitable, mais difficilement réalisable dans plusieurs centres du Québec, du moins à l'heure actuelle.

Summary

Neuropathic pain. Ouch! Allodynia, hyperpathia, hyperalgesia, cold pain, neuralgia and paresthesia are neuropathic pain symptoms. Doctor's diagnosis is based on clinical history and neurological exam. Discoveries made during the exam reflect the site of underlying neurological impairment (cerebral, medullar or peripheral nervous system damage). The assessment must be oriented towards the extent of damages. Treatment must be global, aiming at pain relief, treatment of comorbidities and neurological disorder. It may include medication, surgery, neuromodulation, neurostimulation and infiltrative approach. A multidisciplinary approach might prove beneficial to the patient.

ES DOULEURS NEUROPATHIQUES représentent des défis diagnostiques et thérapeutiques. La prise en charge doit être globale et axée sur le profil du patient. Les attentes doivent être réalistes par rapport à un problème souvent réfractaire au traitement médical.

Date de réception: le 30 juin 2011 Date d'acceptation: le 11 août 2011

Le D^r Jean-François Clément a été conférencier pour Pfizer et Eli Lilly Canada de 2008 à 2010.

Bibliographie

- 1. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9:807-18.
- 2. Baron R. Mechanism of disease: neuropathic pain—A clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2:95-106.
- Boulanger A, Arsenault P, Béland A et coll. Recommandations d'un forum québécois sur la douleur neuropathique. Les cahiers de MedActuel. L'Actualité médicale 2008; 8 (12): 25-9.
- 4. Freeman RL. Painful peripheral neuropathy: diagnosis and assessment. *Continuum* 2009; 15 (5): 13-29.
- Barad M, Michael D, Mackey S. Imaging the CNS correlates of neuropathic pain. Continuum 2009; 15 (5): 30-46.
- O'Connor AB, Dworkin RH. Evidence-based treatment of chronic pain using nonopioid pharmacotherapy. *Continuum* 2009; 15 (5): 70-83.
- Bril V, England J, Franklin GM et coll. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Neurology 2011; 76: 1-8.
- 8. Cruccu G, Sommer C, Anand P et coll. EFNS guidelines on neurop athic pain assessment. *Eur J Neurol* 2010; 17 (8): 1010-8.
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et coll. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain—Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007; 12 (1): 13-21.
- Dworking RH, O'Connor AB, Backonja M et coll. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51.
- 11. Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V et coll. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician* 2010; 82 (2): 151-8.