

DOULEURS NEUROPATHIQUES
Dr M. HADDAD - TRIQUI
Centre de Traitement de la Douleur
Hôpital La Rabta

GENERALITES

Les douleurs neuropathiques sont liées à une ou des lésions du système nerveux.

Selon le siège de la lésion, on oppose les douleurs neuropathiques périphériques aux douleurs neuropathiques centrales.

Il existe plusieurs dénominations synonymes à ce terme :

- douleur de déafférentation, expression aujourd'hui quasiment abandonnée

- douleur neurogène, expression davantage «européenne»

Ces douleurs sont liées à un dysfonctionnement du système nerveux, aux mécanismes complexes, tant périphériques que centraux.

La douleur neuropathique est une douleur spontanée s'exprimant en dehors de toute stimulation périphérique, et ce, à l'opposé des douleurs par excès de nociception.

Ses causes sont nombreuses.

Son traitement est spécifique, car elle répond peu ou prou aux antalgiques « classiques » des différents paliers de l'OMS.

PHYSIOPATHOLOGIE

* Mal connue malgré la mise au point et le développement de nouveaux modèles de lésions nerveuses chez l'animal.

* Multiplicité des mécanismes potentiellement en cause.

1/ Mécanismes périphériques :

3 types d'altérations périphériques pourraient être à l'origine des douleurs neuropathiques

→ **Sensibilisation des nocicepteurs :**

- activité spontanée
- diminution du seuil d'activation
- augmentation de la réponse aux stimulations

→ **Interactions pathologiques entre fibres :**

en rapport avec la formation d'**éphapses**, qui sont des connexions artificielles liées à l'apposition anormale de fibres entre elles, à l'origine de véritables courts-circuits.

→ **genèse d'activités anormales :**

une des conséquences d'une lésion nerveuse périphérique est l'apparition d'activités anormales au sein des fibres lésées, encore appelées « **activités ectopiques** » car elles ne sont pas générées au niveau des terminaisons nerveuses mais peuvent naître de bourgeons de régénération, de plaques de démyélinisation....

Elles sont en rapport avec une dysrégulation de la synthèse et une redistribution de la répartition spatiale des **canaux sodiques** qui

régissent l'excitabilité membranaire.

2/ Mécanismes centraux :

→ Sensibilisation centrale :

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

- * l'augmentation de leur activité spontanée
- * l'augmentation des réponses aux stimulations mécaniques

Le glutamate, (AAE) y joue un rôle essentiel en activant de manière soutenue les **récepteurs NMDA**, conduisant ainsi à cet état d'hyperexcitabilité.

→ Altération des systèmes de modulation de la transmission des messages nociceptifs :

en rapport avec la réduction dans la corne postérieure de la moelle de 2 neuromédiateurs inhibiteurs, jouant un rôle capital dans les processus d'inhibition segmentaire, à savoir :

- * **GABA** + + +
- * glycine

→ Phénomènes de plasticité :

les lésions nerveuses périphériques entraînent des modifications morphologiques complexes au niveau de la corne postérieure de la moelle :

- * phénomènes dégénératifs, mais également,
- * phénomènes de régénération,
- * et surtout une modification de l'organisation topographique des terminaisons des afférences primaires.

3/ Autres hypothèses :

activation pathologique des récepteurs propres du nerf (nervi-nervorum)
activation des macrophages après lésion nerveuse qui induisent la production de **cytokines (TNF α + + +)** et augmentent ainsi la fréquence des décharges ectopiques

SEMILOGIE

Les douleurs neuropathiques se distinguent par une sémiologie particulière faite de l'association :

→ d'une topographie systématisée :

ainsi par exemple, dans le cas d'une polyneuropathie, la douleur est distale, bilatérale et symétrique.

→ de leur tonalité qui permet le plus souvent de distinguer :

- **une composante continue**, décrite en terme de « brûlures »
- **une composante paroxystique** perçue souvent comme des « décharges électriques », fulgurantes, imprévisibles mais aussi comme des sensations de broiement de déchirement, d'arrachement ou de striction.

* Les patients décrivent également d'autres sensations anormales : fourmillements, engourdissements, picotements.

* Enfin, les patients insistent toujours sur le caractère extrêmement désagréable, pénible, obsédant, inquiétant, étrange ou bizarre de ces sensations dont

ils n'identifient facilement ni l'origine, ni la cause.

→ **du caractère évoqué** de la douleur qui se traduit par :

- * une hyperalgésie
- * une **allodynie**
- * une **hyperesthésie**, terme générique regroupant les 2 éléments précédents
- * une **hyperalgésie**

Par ailleurs, l'examen retrouve :

- * **des signes sensitifs déficitaires**, systématisés : hypo ou anesthésie à des modalités de stimulation variables
- * et parfois des **signes sympathiques** : augmentation de la chaleur locale, œdème, modifications vasomotrices et sudorales.

ETIOLOGIE

A/ Douleurs périphériques

1/ **Post traumatique** :

Elles résultent de lésions traumatiques généralement liées à un accident aigu : plaie, contusion, section du nerf (par exemple, lors de tentative d'autolyse au niveau du poignet) ou arrachement (par exemple, avulsion du plexus brachial lors d'accidents d'auto ou de moto)

2/ **Toxique** :

- Alcool
- Médicaments (INH, cisplatine, vincristine...)

3/ **Métabolique** :

- Diabète + + +
- Hypothyroïdie
- IRC

4/ **Neuropathies infectieuses** :

- APZ + + +
- SIDA ...

5/ **Douleurs des maladies inflammatoires** :

- Syndrome de Guillain-Barré
- PAN + + +, PR, LED

6/ **Pathologie maligne** :

Ex : syndrome de Pancoast Tobias au cours du cancer de l'apex pulmonaire

7/ **Neuropathies paranéoplasiques** :

Ex : neuropathie sensitive de DENNY-BROWN

8/ **Maladies auto-immunes ou hématologiques** :

- Dysglobulinémie : myélome, maladie de Waldenstrom, gammopathie monoclonale

bénigne

- Lymphome
- Syndrome de Gougerot-Sjogren

9/ **Iatrogène** :

Ex : plexite post radique

10/ Neuropathies héréditaires

- Maladie de Fabry
- Amylose
- Neuropathie tomaculaire

11/ Post opératoire :

Ex : sciatalgie neuropathique + + +

12/ Névralgie du trijumeau, et plus rarement du_glossopharyngien**13/ Causalgie et algodystrophie**

Elles dépassent le cadre strict des douleurs neuropathiques périphériques car elles impliquent davantage le système nerveux sympathique.

B/ Douleurs centrales (« Central pain »)**1) Lésion médullaire touchant les voies sensitives**

- traumatisme médullaire + + +
- compression médullaire lente (tumeur, malformation, hernie discale)
- ischémie médullaire
- SEP + + +
- Syringomyélie
- Tabès

2) lésion thalamique ou sous thalamique

- AVC + + + ischémique ou hémorragique
- A part, l'ALGO-HALLUCINOSE ou membre fantôme douloureux

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

* Le traitement des douleurs neuropathiques repose sur des substances longtemps considérées comme co-analgésiques, telles que :

- les antiépileptiques
- les antidépresseurs
- les anesthésiques locaux

Or, pour la plupart, ces traitements ne possèdent pas d'indication spécifique en analgésie, à l'exception de :

- certains antidépresseurs (amitriptyline et imipramine) qui possèdent l'indication « algies rebelles »
- la carbamazépine qui est indiquée dans la névralgie du trijumeau
- la gabapentine dans le traitement des APZ

Enfin, à ce jour, l'indication « douleur neuropathique », n'a pas encore été attribuée à un traitement pharmacologique, bien que ceci devrait changer dans les années à venir.

* Règles générales de prescription :

- il est indispensable de se fixer des objectifs réalistes concernant l'efficacité des traitements antidépresseurs en particulier, qui est souvent partielle, d'en informer le patient ainsi que de leurs effets indésirables potentiels.

* Tous les traitements - à l'exception des topiques locaux - doivent être

initiés à doses progressives, en effectuant une titration individuelle jusqu'à apparition d'une efficacité ou d'effets indésirables.

* La prise en charge pharmacologique doit enfin toujours se concevoir dans un contexte plus général de prise en charge globale des patients, qui inclue le traitement :

- des conséquences psycho-affectives de la douleur
- du handicap physique éventuel
- des conséquences socio-professionnelles de la douleur (adaptation de poste...)

* Seront essentiellement traitées les :

- algies post zostériennes (APZ)
- neuropathies douloureuses du diabète

qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études.

ANTI DEPRESSEURS

Action antalgique propre indépendante de leur action thymoanaleptique

1/ Mécanisme d'action :

Action centrale, médiée par un blocage de la recapture des monoamines (sérotonine et/ou noradrénaline), renforçant ainsi les contrôles inhibiteurs descendants

- blocage des récepteurs NMDA
- blocage des canaux sodiques
- action sur le système opioïde endogène
- action sur le métabolisme de la substance P

2/ Efficacité et tolérance :

→ **Antidépresseurs tricycliques :**

- * composante continue de la douleur spontanée
- * allodynie
- * et à un degré moindre sur les paresthésies et les dysesthésies.

Cependant, en raison de leurs effets indésirables, la dose optimale n'est souvent pas obtenue, réduisant l'efficacité du produit à 50 - 60 %.

→ **Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS)**

- efficacité inconstante
- tolérance bonne

3/ Posologie :

1 - Antidépresseurs tricycliques :

grande variabilité interindividuelle

Dose moyenne : 75 mg/j

Extrêmes :

- Amitriptyline : 25 - 150 mg/j
- Imipramine : 50 - 250 mg/j

2 - IRS :

posologie antalgique supérieure ou égale à la posologie antidépressive, de l'ordre de 40 mg/j

ANTIPILEPTIQUES

A/ Antiépileptiques classiques :

1/ Mécanisme d'action :

- blocage des canaux sodiques + + +
- agonistes des récepteurs GABA A (benzodiazépines)

2/ Efficacité :

composante paroxystique de la douleur spontanée + + +, et à un moindre degré sur la douleur continue et les paresthésies

3/ Posologie :

→ **Carbamazépine** (Tégréto*)

doses thérapeutiques moyennes : 600 - 800 mg/j,
pouvant être augmentées jusqu'à : 1200 - 1600 mg/j

→ **Clonazépam** (Rivotril*)

doses thérapeutiques moyennes : 1 - 4 mg/j,
pouvant être augmentées jusqu'à : 6 - 8 mg/j

B/ « Nouveaux » anti épileptiques :

→ **Gabapentine** (Neurontin*)

1/ Mécanisme d'action :

C'est un analogue cyclique du GABA

→ potentialisation des taux de GABA

→ fixation à la sous-unité $\alpha 2 \delta$ des canaux calciques + + +

2/ Tolérance :

- Mieux tolérée que les autres anti épileptiques + + +
- Aucune interaction médicamenteuse

3/ Posologie :

- Dose minimale efficace : 1200 mg/j
- Dose maximale : 3600 mg/j

→ **Lamotrigine et Topiramate :**

1/ Mécanisme d'action :

- blocage des canaux sodiques
- inhibition de la libération de glutamate (Lamotrigine)
- inhibition de l'action des récepteurs AMPA (Topiramate)

2/ Tolérance :

- profil de tolérance moins favorable, ce qui en limite l'utilisation :
- complications cutanées sévères (Lamotrigine)
- troubles cognitifs et lithiase rénale (Topiramate)

ANESTHESIQUES LOCAUX

A/ Par voie systémique et apparentés :

→ **Lidocaïne :**

1/ Mécanisme d'action :

- blocage des canaux sodiques, et donc suppression des décharges ectopiques

- fixation sur les récepteurs NMDA, et donc inhibition de la libération de glutamate

2/ Efficacité :

- douleur spontanée
- allodynie

3/ Tolérance :

- toxicité cardio-vasculaire (bradycardie)
- toxicité sur le SNC (convulsions)
- 4/ **Posologie** : 1 - 5 mg/kg pendant 30 minutes à 2 heures

→ **Mexilétine** :

- 1/ **Efficacité** :
controversée
- 2/ **Posologie** :
450 - 750 mg/j
- 3/ **Tolérance** :
Risques potentiels cardiotoxiques

B/ Topiques

- * Neurodol* (patch)
- * EMLA* (pommade)

1/ **Efficacité** :

- * douleur paroxystique
- * allodynie

2/ **Avantages** :

- absence d 'effet indésirable systémique
- simplicité de l 'administration (1 fois/j) sous titration individuelle

⇒ Indication de 1^{ère} intention dans l 'APZ, lorsque l 'aire douloureuse est peu étendue, chez les personnes âgées

OPIOÏDES

- Leur efficacité sur les douleurs neurogènes a été longtemps controversée
- Il apparaît aujourd 'hui qu 'ils sont antalgiques à des **doses plus élevées** que celles utilisées dans les douleurs par excès de nociception.

TRAMADOL

1/ **Mécanisme d 'action** :

- agoniste opioïde
- et non opioïde, faible, de type monoaminergique +++

2/ **Efficacité** :

- * douleur spontanée
- * allodynie mécanique
- * paresthésies

3/ **Posologie** :

200 - 400 mg/j

CAPSAÏCINE

- Zostrix *
- Neurotonine qui présente des propriétés antalgiques
- Action antalgique par désensibilisation des nocicepteurs,
- Son utilisation est cependant limitée par la sensation de brûlure qu 'elle induit en rapport avec l 'activation initiale des récepteurs.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA

- Rôle essentiel dans le développement des phénomènes de sensibilisation centrale après lésion nerveuse.
- Utilisation actuelle limitée par leurs nombreux effets indésirables, notamment psychomimétiques.

→ **Kétamine :**

IV / 0,15 à 0,2 mg/kg en bolus

S/C / 0,3 mg/kg/h en perfusion

PO / 100 - 240 mg/j

→ **Autres antagonistes :**

* **Dextrométorphane :**

400 mg/j

* **Amantadine :**

Efficacité récemment démontrée sur :

- la douleur spontanée
- l'allodynie

* Des antagonistes NMDA plus sélectifs sont en cours de développement, ainsi d'ailleurs que des antagonistes AMPA.

AUTRES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

- Sympatholytiques
- Clonidine
- Baclofène
- Propofol, lévodopa, cérébrolysine, suppléments vitaminiques...

TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

1) **Neurostimulation transcutanée (TENS) :**

- Application directe de la théorie du « gate control »
- Consiste à réaliser une stimulation sélective des grosses fibres $A\alpha$ et $A\beta$, tactiles qui renforce l'inhibition des petites fibres $A\delta$ et C, nociceptives
- Méthode simple et d'une totale innocuité
- Indication préférentielle : douleurs monotonculaires
(Ex : APZ)

2/ **Neurochirurgie :**

→ **Techniques d'interruption des voies de la douleur :**

* **DREZ-otomie** (Dorsal Root Entry Zone)

Destruction sélective sous microscope des neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle.

* **DREZ- lésion**

La destruction sélective des neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle s'opère ici par coagulation par radiofréquence

Indications essentielles :

- Avulsion plexique
- Syndrome de Pancoast - Tobias

→ **Techniques de stimulation :**

Fondées sur la théorie du « Gate Control », elles visent au renforcement du contrôle inhibiteur du message nociceptif au niveau médullaire.

Elles nécessitent l'implantation d'un neuro stimulateur.

Indications :

- 1/ avulsion plexique post traumatique
- 2/ sciatalgie neuropathique post opératoire
- 3/ APZ rebelle
- 4/ plexite post radique

Cette méthode donne des résultats remarquables.

- 3/ Kinésithérapie et rééducation
- 4/ Traitement de la composante sympathique éventuellement associée
- 5/ Hypnose
- 6/ Relaxation biofeed back
- 7/ Acupuncture
- 8/ Psychothérapie d'accompagnement