

SMEF

Forum Médical Suisse

Forum Medico Svizzero

FMS

Schweizerisches Medizin-Forum

Swiss Medical Forum

23.11.2011



Supplément n° 57

Douleurs neuropathiques chroniques

Recommandations du groupe de travail (Special Interest Group, SIG)
de la Société Suisse pour l'Etude de la Douleur (SSED)

Susanne Renaud, Marie Besson, Christine Cedraschi, Gunther Landmann,
Marc R. Suter, Ethan Taub, Ulrich Buettner

Douleurs neuropathiques chroniques

**Recommandations du groupe de travail (Special Interest Group, SIG)
de la Société Suisse pour l'Etude de la Douleur (SSED)**

Susanne Renaud, Marie Besson, Christine Cedraschi, Gunther Landmann,
Marc R. Suter, Ethan Taub, Ulrich Buettner

Supplément n° 57
au Forum Médical Suisse n° 47/2011

IMPRESSUM

Swiss Medical Forum – Forum Médical Suisse

EMH Editions médicales suisses SA
Farnsbürgerstrasse 8, 4132 MuttENZ
Tél. +41 (0)61 467 85 55
Fax +41 (0)61 467 85 56
smf@emh.ch, www.medicalforum.ch

Editions

EMH Editions médicales suisses SA
Case postale, 4010 Bâle, www.emh.ch

Direction des publications

Dr Natalie Marty

Managing editor

Dr Nadine Leyser

Coordination

Ruth Schindler

Lectorat

Dr Susanne Redle
Dr Martin Sonderegger

Production

Schwabe SA, MuttENZ

Annonces

EMH Editions médicales suisses SA
Ariane Furrer
Assistante Placement des annonces
Farnsbürgerstrasse 8
CH-4132 MuttENZ
Tél. +41 (0)61 467 85 88
Fax +41 (0)61 467 85 56
afurrer@emh.ch

Marketing EMH

Thomas Gierl M.A.
Responsable marketing et communication
Farnsbürgerstrasse 8
CH-4132 MuttENZ
Tél. +41 (0)61 467 85 49
Fax +41 (0)61 467 85 56
tgierl@emh.ch

Abonnements membres de la FMH

FMH Fédération des médecins suisses
Elfenstrasse 18
3000 Berne 15
Tél. +41 (0)31 359 11 11
Fax +41 (0)31 359 11 12
fmh@hin.ch

Autres abonnements

EMH Editions médicales suisses, abonnements
Farnsbürgerstrasse 8, 4132 MuttENZ
Tél. +41 (0)61 467 85 75
Fax +41 (0)61 467 85 76
abo@emh.ch

ISSN: version imprimée: 1661-6138
version en ligne: 1661-6146

Paraît le mercredi

© EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG (EMH), 2011.
Le Forum Médical Suisse est une publication
«open-access» de EMH. Sur la base de la Creative-Commons License «Paternité – pas d'Utilisation – Pas de Modification 2.5 Suisse», EMH accorde à tous les utilisateurs le droit, non limité dans le temps, de reproduire, distribuer et communiquer cette création au public, selon les *conditions* suivantes: (1) il faut citer le nom de l'auteur, (2) ne pas utiliser cette création à des fins commerciales et (3) ne pas modifier, transformer ou adapter cette création. L'utilisation à des fins commerciales peut être possible uniquement après obtention explicite de l'autorisation de EMH et sur la base d'un accord écrit.

Creative-Commons License: Résumé Explicatif:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/deed.fr>; version intégrale:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/legalcode.de>

Avertissement: la rédaction et les éditions EMH déclinent toute responsabilité quant aux indications de posologie et de forme galénique fournies par les auteurs. Celles-ci doivent être vérifiées selon les cas.



Journal officiel de formation
continue de la Société Suisse
de Médecine Interne

Douleurs neuropathiques chroniques

Recommandations du groupe de travail (Special Interest Group, SIG) de la Société Suisse pour l'Etude de la Douleur (SSED)

Susanne Renaud^a, Marie Besson^b, Christine Cedraschi^c, Gunther Landmann^d, Marc R. Suter^e, Ethan Taub^f, Ulrich Buettner^g

Diagnostic des douleurs neuropathiques

Définition des douleurs neuropathiques

Actuellement, les douleurs neuropathiques se définissent comme étant provoquées par une lésion ou une maladie des voies afférentes somatosensorielles dans le système nerveux périphérique ou central [1]. Les mononeuropathies secondaires à une lésion nerveuse traumatique, les polyneuropathies associées au diabète ou les radiculopathies consécutives à une hernie discale sont des exemples de douleurs neuropathiques faisant suite à une lésion périphérique. Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type II survient lui aussi après une lésion nerveuse périphérique. Les douleurs neuropathiques centrales peuvent survenir par exemple après un traumatisme de la moelle épinière avec paraplégie ou à la suite d'un accident vasculaire cérébral avec atteinte du thalamus ou du cortex insulaire (voir tab. 1 ). Pour poser le diagnostic de douleur neuropathique, l'anamnèse, l'examen clinique et les examens complémentaires doivent être pris en compte

Anamnèse et examen clinique

En principe, la douleur neuropathique doit être évoquée dans le cadre du diagnostic différentiel de toute douleur. Il faut donc collecter les éléments anamnestiques concernant le caractère, l'intensité, la localisation et l'évolution temporelle (début, durée) de la douleur ainsi que la présence de symptômes sensitifs négatifs ou positifs (tab. 2  [2–4]. Par ailleurs, il convient de rechercher des maladies neurologiques (accident vasculaire cérébral, zona, sclérose en plaques), des traumatismes (lésion nerveuse, hernie discale), des comorbidités (diabète, dépression, trouble anxieux) ainsi que d'éventuels facteurs toxiques (alcool, médicaments). Le patient doit être interrogé de manière ciblée sur la présence de déficits neurologiques (par ex. sensoriels, moteurs, etc.). Les symptômes sensitifs négatifs correspondent à des déficits d'une modalité sensorielle, se manifestant sous forme d'hypoesthésie, d'hypoalgésie, d'hypoesthésie au chaud ou au froid ou d'hypopallesthésie (diminution de la sensibilité vibratoire). Parmi les symptômes sensitifs positifs figurent les paresthésies (picotements, fourmillements), les dysesthésies (paresthésies désagréables) et les douleurs spontanées telles que sensations de brûlures persistantes, crises douloureuses ressenties comme des coups de couteau, sensation de raideur ou impression d'étau. Les douleurs évoquées comme l'allodynie et l'hyperalgésie font également partie des symptômes sensitifs positifs. L'allodynie se traduit par le déclenchement d'une sensation douloureuse secon-

daire à un stimulus normalement non douloureux. Elle est provoquée par une pression avec un doigt ou avec un objet contondant (allodynie mécanique statique), un effleurement avec un pinceau ou un coton-tige (allodynie mécanique dynamique) ou par des stimuli thermiques non douloureux (allodynie au chaud ou au froid). Dans l'hyperalgésie à la piqûre, une piqûre d'aiguille légèrement douloureuse (épinge de nourrice) déclenche une vive sensation douloureuse. Quant à l'hyperalgésie au chaud ou au froid, elle est difficile à vérifier dans la pratique clinique quotidienne.

Lors de l'examen clinique, il faut rechercher chez tous les patients des symptômes sensitifs négatifs ainsi qu'une allodynie et une hyperalgésie. La sensibilité de la zone douloureuse peut être comparée au dermatome controlatéral ou en cas de processus douloureux symétriques, comme une polyneuropathie symétrique distale elle sera comparée à un processus proximal. Pour tester la pallesthésie, un diapason de 128 Hz gradué de 0 à 8 est utilisé.

L'utilisation d'une échelle numérique (numerical rating scale [NRS] avec 0/10 désignant une absence de douleur et 10/10 désignant la douleur maximale imaginable) a fait ses preuves pour évaluer l'intensité de la douleur.

Pour détecter la présence de symptômes neuropathiques, le questionnaire painDETECT [3] est souvent utilisé dans l'espace germanophone, et le DN4 [5] souvent dans l'espace francophone.

Examens complémentaires

Electroneurographie et électromyographie

Ces examens jouent un rôle essentiel dans la pose du diagnostic d'une mononeuropathie, d'une polyneuropathie ou d'une radiculopathie. Toutefois, ils ne permettent pas de démontrer une lésion affectant les fibres nociceptives Aδ et C, conductrices de la douleur. Au moyen de la neurographie motrice et de l'électromyographie

^a Hôpital Neuchâtelois Pourtalès, Service de Neurologie, Neuchâtel

^b Centre multidisciplinaire d'étude et de traitement de la douleur, service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève

^c Service de Médecine Interne de Réhabilitation, Hôpitaux Universitaires de Genève

^d Zentrum für Schmerzmedizin, Schweizer Paraplegikerzentrum, Nottwil

^e Centre d'antalgie, service d'anesthésiologie, CHUV, Lausanne

^f Neurochirurgische Universitätsklinik, Universitätsspital Basel

^g Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau AG

Tableau 1. Classification des syndromes douloureux neuropathiques.

Atteinte périphérique			Atteinte centrale	
Nerf périphérique	Nerf crânien	Racine nerveuse	Moelle épinière	Cerveau
Mononeuropathies	Névralgies (névralgie trigéminal)	Syndrome de compression radiculaire	Syringomyélie	Sclérose en plaques
Syndromes canalaux	Neuropathies	Radiculite	Ischémie	Lésion thalamique
Polyneuropathies		Névralgie post-herpétique	Traumatisme/paraplégie	
Neuropathie des petites fibres			Tumeur	
Lésions du plexus				
SDRC II				
Douleur fantôme				

Tableau 2. Aperçu des symptômes sensitifs négatifs et positifs.

Symptômes sensitifs négatifs	Symptômes sensitifs positifs
Hypoesthésie	Paresthésies
Hypoalgésie	– Picotements, fourmillements
Hypoesthésie thermique	Dysesthésies
Hypopallesthésie	– Paresthésies désagréables
	Douleurs spontanées
	– Sensations de brûlure persistantes
	– Crises douloureuses ressenties comme des coups de couteau
	– Sensation de raideur, impression d'étau
	Douleurs évoquées
	– Allodynie
	Allodynie mécanique statique
	Allodynie mécanique dynamique
	Allodynie thermique
	– Hyperalgésie
	Hyperalgésie à la piqûre
	Hyperalgésie au froid
	Hyperalgésie au chaud

graphie, il est possible de mettre en évidence une lésion des fibres efférentes motrices α . La neurographie sensitive permet d'évaluer la fonction des fibres afférentes sensitives $A\beta$ en tant que partie du système somatosensoriel. Dans l'ensemble, pour les deux examens, la probabilité d'un diagnostic de douleur neuropathique est augmentée en cas de résultats pathologiques, puisqu'ils démontrent une lésion au niveau du système nerveux.

Potentiels évoqués somatosensoriels

Les potentiels évoqués somatosensoriels permettent d'évaluer la conduction des influx sensitifs à partir des mécanorécepteurs en périphérie, transmis par les fibres nerveuses sensitives à vitesse de conduction rapide (fibres $A\beta$), les cordons postérieurs de la moelle épinière, le tronc cérébral, le thalamus, jusqu'au cortex somatosensoriel. Des résultats pathologiques peuvent être obtenus en cas de lésion des voies mentionnées, comme en cas de radiculopathie ou de polyneuropathie. Des résultats pathologiques sont également obtenus en cas d'atteinte nerveuse centrale, telles que des maladies inflammatoires (sclérose en plaques), des lésions structurales (liées à une masse, à une syringomyélie, ou à une

lésion médullaire), des lésions ischémiques ou des lésions métaboliques. Néanmoins, l'examen ne permet pas d'explorer les fibres nociceptives $A\delta$ et C.

Fonction du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome peut être impliqué dans la survenue de douleurs neuropathiques, comme en cas de syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ou de douleur entretenue par le système sympathique. Lors de suspicion d'une implication du système végétatif, il est possible de vérifier la présence d'une telle lésion en réalisant le test à la ninhydrine, qui est simple d'utilisation. Lors de ce test, la sueur est collectée sur un papier puis colorée. D'autres mesures comme la réponse cutanée sympathique (sympathetic skin response, SSR) sont uniquement utilisées de manière isolée en raison de leur mauvaise reproductibilité. La thermographie infrarouge visant à mesurer la température cutanée est uniquement disponible dans quelques centres.

Tests diagnostiques spécifiques de la fonction des petites fibres nociceptives

Parmi ces méthodes figurent l'évaluation quantitative sensorielle, les potentiels évoqués laser (PEL) ainsi que la biopsie cutanée.

Testing sensoriel quantitatif

Dans le testing sensoriel quantitatif (anglais, QST = quantitative sensory testing) [6], des stimuli thermiques (au moyen d'une thermode) ou mécaniques (tactiles à l'aide de filaments de von Frey) et nociceptifs à l'aide d'aiguilles calibrées) sont appliqués et les seuils de détection ainsi que les seuils de douleur sont enregistrés. Il s'agit d'une méthode psychophysique, dans la mesure où elle se base sur les indications subjectives du patient. La coopération du patient est nécessaire. Grâce à cet examen, il est possible d'évaluer la fonction de différents types de fibres nerveuses comme les fibres $A\beta$, $A\delta$ et C et de démontrer la présence de symptômes sensitifs négatifs et positifs (allodynie, hyperalgésie, phénomène de sommation temporelle [wind-up]). La principale indication de cet examen est la neuropathie des petites fibres. Devant un tableau clinique incertain, cette méthode est utile pour confirmer ou infirmer un syndrome douloureux neuropathique. Par ailleurs, cet examen permet une attitude thérapeutique basée sur le mécanisme pathologique. Le testing sensoriel quantitatif nécessite de l'appareillage et du savoir-faire et ne se pratique que dans des centres spécialisés.

Potentiels évoqués laser (PEL)

Lors de cet examen, la fonction des voies nociceptives (fibres Aδ et C) ainsi que la transmission des informations vers le cortex sont évaluées en appliquant une stimulation laser sur la peau [7]. Cette méthode est elle aussi uniquement disponible dans quelques centres. Elle est indiquée pour le diagnostic des douleurs neuropathiques périphériques et centrales [8].

Biopsie cutanée

La biopsie cutanée à l'emporte-pièce permet l'analyse histologique des fibres nerveuses intraépidermiques de petit calibre. En cas de neuropathie, une innervation intraépidermique fortement réduite voire absente peut être mise en évidence [9]. La principale indication de cet examen est la neuropathie des petites fibres. La biopsie cutanée devrait être réalisée dans un centre expérimenté.

Examens radiologiques

Dans les douleurs neuropathiques, l'apport de l'imagerie médicale (radiographie, tomodensitométrie, tomographie par résonance magnétique) permet de mettre en évidence des altérations morphologiques (hernie discale, syringomyélie, lésions inflammatoires comme dans la sclérose en plaques, infarctus thalamique ou lésion médullaire dans le cadre d'une paraplégie, etc.). Elle constitue dès lors un outil essentiel dans le diagnostic des douleurs neuropathiques.

Dans différentes études, des altérations de l'activité dans les centres de la douleur du système nerveux central (comme le thalamus, la région insulaire, le gyrus cingulaire, etc.) ont été révélées par de techniques d'imagerie fonctionnelle (TEP, IRMf). Actuellement, ces méthodes font l'objet de recherches, mais ne sont pas encore utiles dans la pratique clinique [8].

Examens de laboratoire

Il n'existe pas d'altérations biochimiques caractéristiques dans les douleurs neuropathiques. En fonction du tableau clinique ou de la cause sous-jacente (polyneuropathie, polynévrite, etc.), la réalisation d'examens de laboratoire, y compris analyses du liquide céphalo-rachidien, peut être judicieuse et fournir des pistes diagnostiques [10]. En cas de polyneuropathies, il convient de rechercher un diabète, une dysthyroïdie, une hypertriglycéridémie, une carence en vitamine B₁₂ et en acide folique, une dysfonction hépatique et rénale, des signes inflammatoires, des indicateurs de tumeur maligne et une paraprotéïnémie. Si l'anamnèse est positive, il convient de rechercher une borréliose. En présence d'indices suggérant une maladie du tissu conjonctif (arthrite rhumatoïde, collagénose), le diagnostic correspondant devrait être pratiqué.

Principes de base du traitement

Le traitement des douleurs neuropathiques chroniques repose sur les principes suivants:

1. Utilisation adaptée des traitements non médicamenteux, y compris traitements physiques et traitements psychologiques.
2. Ajustement du traitement médicamenteux en fonction de la sévérité, du type et de la durée des douleurs.
3. Documentation détaillée des douleurs au moyen d'un questionnaire d'évaluation des douleurs.
4. En cas de risque de chronicisation, planification d'un traitement interdisciplinaire, en tenant compte des modalités de traitement physiques et psychologiques, médicamenteuses conservatrices et invasives et chirurgicales.
5. Administration médicamenteuse à horaires réguliers.
6. Prise en compte des demi-vies plasmatiques et de la durée de l'effet analgésique.
7. Titration de la dose apportant un soulagement adéquat des douleurs sur 24 heures.
8. Traitement précoce des effets indésirables, dans l'idéal parallèlement au traitement antidouleur (par ex. administration de laxatifs et d'antiémétiques avec les opioïdes).
9. Surveillance d'un éventuel effet plateau («ceiling effect») (pour de nombreux médicaments, l'augmentation posologique au-delà d'une dose limite n'augmente plus l'effet analgésique, mais ne fait que renforcer les effets indésirables).
10. Pour les opioïdes, administration de préparations à libération prolongée ou administration en continu. (pour éviter le développement d'une tolérance et d'une dépendance; > voir recommandations spécifiques).

Prévention des douleurs chroniques

La suppression la plus rapide et complète possible de la douleur, en agissant à différents niveaux du système d'élaboration de la douleur, constitue le meilleur moyen pour prévenir une plasticité neuronale maladaptive et donc, la chronicisation des douleurs.

Concept thérapeutique bio-psycho-social

Comme le déconditionnement (passivité) contribue largement à l'évolution vers la douleur chronique, le (re-)conditionnement (activation) progressif doit faire partie du concept thérapeutique à différents niveaux. Celui-ci se compose des trois piliers brièvement décrits ci-dessous, dont l'importance varie selon la situation:

Activité physique et relaxation

Traitements physiques et physiothérapeutiques; pas d'activité zéro; régularité; le patient détermine l'intensité de manière autonome.

Activité psychosociale

Combattre offensivement la douleur; pas de réaction d'évitement anxieuse; le but est le rétablissement progressif de l'estime de soi; relation médecin-patient constante; éventuellement, psychothérapie comportementale d'accompagnement et implication du/de la partenaire.

Interdisciplinarité et traitements combinés

Dans le traitement des douleurs chroniques, l'un des principes de base, dont il n'a pas été tenu compte

jusqu'à présent, est l'interdisciplinarité de la prise en charge et ce, le plus tôt possible.

Dans les douleurs neuropathiques chroniques, un traitement conséquent de la douleur nécessite l'implication de thérapeutes de diverses spécialités, y compris des psychiatres/psychologues et des physiothérapeutes. C'est uniquement en adoptant cette approche qu'il est possible de conduire un traitement couronné de succès dans le sens du concept de traitement bio-psycho-social, sans escalade des mesures thérapeutiques.

L'administration concomitante de plusieurs médicaments de différentes classes thérapeutiques peut être rationnelle et efficace sans qu'il soit nécessaire de parler de polypharmacologie. Ainsi, il peut être judicieux de combiner des inhibiteurs de canaux avec des antidépresseurs ou des inhibiteurs de canaux avec des opioïdes. Dans tous les cas, il faut tenir compte des interactions potentielles, qui peuvent conduire à une perte d'efficacité ou à une action renforcée des médicaments.

Traitements médicamenteux de la douleur neuropathique

L'une des caractéristiques de la douleur neuropathique, indépendamment de sa cause, est sa résistance aux analgésiques «classiques», tels que le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et sa résistance partielle aux opioïdes. Ainsi, les antidépresseurs et les antiépileptiques sont les deux principales classes médicamenteuses actuellement utilisées. La prise en charge de la douleur neuropathique reste toutefois un défi pour le praticien car malgré un traitement adéquat, la réduction des symptômes n'est que partielle chez la moitié des patients [11]. Une des raisons à invoquer est sans doute que le profil d'effets indésirables de certains antidépresseurs ou antiépileptiques et les représentations que les patients en ont limitent la compliance [12].

Malgré l'effort consenti à une description toujours plus détaillée des mécanismes physiopathologiques et à la recherche de médicaments permettant une modulation toujours plus fine des différentes cibles, le développement clinique de ces substances reste jusqu'à présent assez décevant.

Ce constat s'explique par la multiplicité et la complexité des mécanismes générateurs de la douleur, ainsi que par la difficulté de les tester en clinique puis de faire le lien avec une plainte douloureuse spécifique. Se pose également la question de la généralisation des résultats obtenus dans des modèles prototypiques, tels que la polyneuropathie diabétique ou la névralgie post-herpétique, aux douleurs neuropathiques d'autres origines. Enfin, il s'agit ici de tenir compte, comme dans tout traitement, de la variabilité interindividuelle de la réponse aux analgésiques dans une situation clinique donnée, sous-évaluée dans les conditions expérimentales [13].

Ainsi, il y a peu de nouveautés dans les récentes recommandations américaines, européennes et canadiennes [14-16].

Antidépresseurs

L'efficacité des antidépresseurs, notamment des antidépresseurs tricycliques, dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales a été largement étudiée et leur emploi en clinique est fréquent. Ces substances sont utilisées pour leur effet antalgique indépendant de leur effet sur la thymie; néanmoins, leur action sur la thymie ou leurs propriétés sédatives constituent, selon le contexte clinique, des avantages supplémentaires. L'efficacité des antidépresseurs tricycliques a été démontrée dans de multiples essais randomisés contrôlés, récemment évalués dans une méta-analyse (tab. 3 , référence [17]). L'utilisation des antidépresseurs est toutefois limitée par leur tolérance et leur sécurité, particulièrement chez la personne âgée. Les effets indésirables entraînant fréquemment un arrêt du traitement incluent sédation, sensation de bouche sèche, trouble de l'accommodation et constipation. Par ailleurs, les antidépresseurs tricycliques sont contre-indiqués chez les patients qui présentent un glaucome, un trouble du rythme ou une hypertrophie prostatique.

Les antidépresseurs tricycliques les plus étudiés et utilisés sont l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine. La dose efficace varie entre 25 et 125 mg par jour (tab. 4 ). A noter en outre que la trimipramine a l'avantage d'exister sous forme de gouttes, ce qui permet un ajustement minutieux de la posologie chez les patients peu tolérants aux effets indésirables. Comme pour l'effet antidépresseur, il existe un certain délai d'action jusqu'à la survenue de l'effet antalgique. Il est finalement intéressant de noter que toutes ces substances ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) comme antalgique, excepté l'amitriptyline dans la spécialité «Tryptizol®». La prise en charge de Tryptizol® par l'assurance de base est donc susceptible d'être limitée, alors que celle de Saroten® ne l'est pas.

Les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, dont la venlafaxine et la duloxétine, sont une alternative aux antidépresseurs tricycliques. On dispose de moins de recul sur l'emploi de ces substances par rapport aux antidépresseurs tricycliques, particulièrement en ce qui concerne la duloxétine. Elles pourraient toutefois présenter l'avantage d'être mieux tolérées que les antidépresseurs tricycliques.

L'efficacité de la venlafaxine dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de diverses origines a été démontrée avec un NNT comparable à celui des antidépresseurs tricycliques (tab. 3). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont une nervosité et des nausées. Par ailleurs, sur le plan cardiovasculaire, la venlafaxine est susceptible d'entraîner une augmentation de la pression artérielle et est, comme les antidépresseurs tricycliques, pro-arythmogène. Les doses efficaces de venlafaxine varient entre 75 et 225 mg par jour (tab. 4).

L'efficacité de la duloxétine a été démontrée dans trois essais randomisés contrôlés portant sur la polyneuropathie diabétique (tab. 3). Dans ces études, le délai d'action est plus rapide qu'avec les antidépresseurs tricycliques, la courbe se distançant du placebo dès la 1^{re} semaine de traitement. La dose recommandée est de

Tableau 3. Efficacité et effets indésirables des principaux traitements utilisés dans la douleur neuropathique (Études hétérogènes quant à la pathologie traitée [13, 89, 90]).

Substances	Efficacité NNT	Effets indésirables
Antidépresseurs tricycliques	3,1 (2,7–3,7)	Somnolence, sécheresse buccale, constipation, prise de poids NNH 14,7 (10,2–25,2)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	6,8 (3,4–441)	Nausées NNH 14,7 (10,2–25,2)
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	5,5 (3,4–14) Venlafaxine 3,1 (2,2–5,1) Duloxétine 5,2 (3,8–8,3)	Nausées NNH 16,0 (10,9–29,5)
Gabapentine/prégabaline	4,7 (4,0–5,6) Gabapentine: 4,3 (3,5–5,7) Prégabaline: 3,7 (3,2–4,4)	Somnolence, vertiges, œdèmes périphériques NNH gabapentine 26,1 (14,1–170) NNH prégabaline 7,4 (6,0–9,5)
Carbamazépine	2,5 (2,0–3,4) (névralgie du trijumeau)	Nausées/vomissements, constipation, malaises/vertiges, ataxie 3,7 (2,4–7,8)
Morphine	2,5 (1,9–3,4)	Nausées/vomissements, constipation, malaises/vertiges NNH 17,1 (10–66)
Tramadol	3,9 (2,7–6,7)	Nausées/vomissements, constipation, malaises/vertiges, convulsions NNH 9,0 (6–18)
Oxycodone	2,6 (1,9–4,1)	Nausées/vomissements, constipation, malaises/vertiges NNH non disponible
Cannabinoïdes	NNT non disponible	Nausées/vomissements, effets psychomimétiques NNH non disponible

NNT: «numbers needed to treat» combinés (avec intervalle de confiance à 95%) pour obtenir un patient avec >50% d'amélioration; NNH: «numbers needed to harm» combinés (avec intervalle de confiance à 95%) pour un patient qui arrête le traitement en raison d'effets indésirables.

Tableau 4. Recommandations pour la pratique.

	Dose initiale	Dose à atteindre	Remarques
Amitriptyline	10–25 mg/j	25–125 mg/j	A administrer en une dose le soir en raison de la sédation potentielle Contre-indiquée en cas de troubles du rythme, d'insuffisance cardiaque sévère, de glaucome et d'hypertrophie prostatique Tryptizol® n'a pas l'AMM pour la douleur, contrairement à Saroten®
Venlafaxine	37,5–75 mg/j	75–225 mg/j	Déconseillée chez les patients hypertendus
Duloxétine	30 mg/j	60 mg/j	
Gabapentine	100 mg/j	1800 mg/j	S'administre en 3 prises. Débuter par 100 mg le soir en raison de l'effet sédatif Profil d'absorption non linéaire; effet moins prédictible qu'avec la prégabaline Existe en génériques
Prégabaline	50–75 mg/j	150–600 mg/j	S'administre en 2 prises. Débuter par une dose le soir en raison de l'effet sédatif
Carbamazépine	200–400 mg/j	800–1000 mg/j	Dose initiale de 100 mg c/o le sujet âgé Inducteur enzymatique du CYP450 3A4, 2C9 CAVE interactions médicamenteuses
Tramadol	25–50 mg 3×/j	Titration individuelle, maximum 400 mg/j	Le tramadol a également une activité mononamigergique: CAVE risque de syndrome sérotoninergique en association avec d'autres sérotoninergiques
Morphine	Titration individuelle	Titration individuelle	
Lidocaïne 5%	1 timbre transdermique, 1 application	Max. 3 timbres/j	En cas d'allodynie
Capsaïcine	Concentration de 0,025 à 0,075%	3 à 4 applications/j	Préparation magistrale Brûlures à l'initiation du traitement

60 mg par jour et il ne semble pas y avoir d'avantage antalgique à l'augmenter (tab. 4) [18–20].

Quant à la question du remboursement, en Suisse, la venlafaxine n'a pas l'AMM comme antalgique, alors que la duloxétine la possède.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont moins efficaces que les antidépresseurs tricycliques et que la venlafaxine (et probablement que la duloxétine). En présence d'alternatives, ils ne sont pas considérés comme un premier choix parmi les antidépresseurs [13].

Antiépileptiques

Les antiépileptiques sont une alternative aux antidépresseurs. Les deux antiépileptiques les plus utilisés à l'heure actuelle sont la gabapentine et la prégabaline, d'une part parce que leur efficacité a fait l'objet de vastes études contrôlées et randomisées et d'autre part, en raison d'un profil de tolérance favorable (tab. 3) [13]. Ces deux substances ont également fait preuve de leur efficacité dans les douleurs d'origine centrale consécutives à une lésion de la moelle épinière. Le principal avantage de la prégabaline par rapport à la gabapentine réside dans ses caractéristiques pharmacocinétiques. Alors que la gabapentine a un profil d'absorption non linéaire selon la dose, qui complique l'initiation d'un traitement – certains patients répondant déjà à de faibles doses alors d'autres requièrent des doses plus élevées –, la prégabaline a un profil d'absorption linéaire et une biodisponibilité de 90%, rendant son effet plus prédictible. Les principaux effets indésirables de la gabapentine et de la prégabaline sont une somnolence et une sensation de vertige, ainsi qu'une prise de poids sous prégabaline. Par ailleurs, on note également l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs qui peuvent entraîner un arrêt de la substance. Au plan du remboursement, ces deux antiépileptiques ont l'AMM antalgique.

La carbamazépine reste le traitement de référence dans la névralgie du trijumeau et elle entraîne une amélioration significative à des doses variant entre 1 et 2,4 grammes par jour. L'effet se fait sentir rapidement [21]. Dans les autres affections telles que la polyneuropathie diabétique et la névralgie post-herpétique, son efficacité n'est pas supérieure celle de la gabapentine et de la prégabaline. En outre, son profil de tolérance est moins bon. Finalement, la carbamazépine a la propriété d'induire les cytochromes p450 hépatiques de la famille 3A4 et 2C9, ce qui est susceptible d'entraîner une interaction médicamenteuse avec bon nombre de substances. Chez les patients polymédiqués, la carbamazépine peut donc s'avérer délicate d'emploi. L'oxcarbazépine est une alternative moins efficace que la carbamazépine mais souvent mieux tolérée [14]. L'oxcarbazépine est inductrice du CYP3A4 et inhibitrice du CYP2C19 et elle est donc également susceptible d'entraîner des interactions cliniquement significatives chez les patients polymédiqués. Sous carbamazépine et oxcarbazépine, un contrôle régulier du sodium doit être effectué, l'hyponatrémie étant un effet indésirable fréquent.

Les nouveaux antiépileptiques, tels que la lamotrigine et le topiramate, n'ont pas montré de résultats convainquants à ce jour et ne doivent pas être considérés comme premier choix [13].

Opioides

Sur le plan clinique, on constate fréquemment que les opioïdes ne sont que peu efficaces dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Ces observations vont de pair avec des changements physiopathologiques, suite à une lésion nerveuse, tels qu'une diminution de l'expression des récepteurs μ au niveau de la moelle épinière ou une modulation de l'activité analgésique opioïde par la cholécystokinine, peptide ayant une activité pronociceptive. Malgré cela, selon les récentes recommandations américaines et européennes, les opioïdes ont une place dans le traitement des douleurs neuropathiques et leur efficacité a fait l'objet de plusieurs études randomisées et contrôlées et méta-analyses [14, 15]. Le NNT retrouvé dans la littérature est de 2,5 (IC 95% 1,9–3,4) (tab. 3, référence [22]). Il convient toutefois de nuancer ce chiffre en mentionnant que les patients de ces études présentaient très fréquemment des effets secondaires (number needed to harm – NNH pour les nausées: 4,2, pour la constipation: 4,2, pour les vertiges: 7,1 et la confusion: 6,2) et que le taux d'arrêt du traitement actif était plus de deux fois supérieur à celui du placebo [22]. En outre, ces chiffres portent sur une utilisation durant 28 jours en moyenne et on ne dispose pas de données sur l'efficacité à plus long terme. Finalement, la problématique de la tolérance voire de la dépendance dans cette nouvelle indication, souvent chronique, n'a pas du tout été explorée.

Parmi les opioïdes, certaines molécules présentent un intérêt particulier.

Le tramadol a une double modalité d'action. Si le métabolite (M1) est responsable de l'activité opioïde, la substance-mère est elle monoaminergique et renforce ainsi, comme les antidépresseurs, les systèmes inhibiteurs descendants, qui régulent la transmission de la douleur [23]. Le tapentadol est également un analgésique combinant une double modalité d'action, agoniste opioïde et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline essentiellement. Alors que les travaux chez l'animal suggèrent une efficacité dans la douleur neuropathique, le tapentadol a uniquement été testé chez l'homme dans les douleurs aiguës postopératoires, les douleurs liées à l'arthrose ou les lombalgies. Sa faible activité opioïde devrait en limiter les effets indésirables [24, 25].

Par son activité antagoniste sur le récepteur NMDA, principal récepteur impliqué dans l'amplification du signal douloureux, la méthadone est également une molécule intéressante à utiliser dans des cas de douleurs neuropathiques rebelles. Malgré cet intérêt théorique, les données sur l'efficacité de la méthadone sont éparpillées et par ailleurs, la difficulté de l'adaptation posologique en début de traitement et certains de ses effets indésirables (notamment, allongement de l'intervalle QT) relèguent la méthadone au 4^e rang des choix de traitement selon les recommandations récentes. Par ailleurs, pour certains patients, la méthadone peut avoir une connotation négative de traitement substitutif.

Enfin, l'efficacité de l'oxycodone chez des patients souffrant de polyneuropathie diabétique a été démontrée dans deux études randomisées et contrôlées. La question de savoir si l'oxycodone a un avantage spécifique dans la douleur neuropathique et dans l'affirmative, si

cet avantage est d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique, est actuellement débattue dans la littérature [26]. A noter que cet opioïde est actuellement disponible en association avec la naloxone, ce qui permet de limiter la constipation.

Il n'y a pas de schéma ou de posologie type pour débiter un traitement opioïde. Il convient de cibler la dose minimale efficace et de prévenir les effets indésirables tels que nausées et constipation. La question de la somnolence est également à considérer, les doses requises étant parfois élevées. En tant qu'antalgiques classiques indiqués pour les douleurs intenses et prolongées, la question du remboursement ne se pose pas pour les opioïdes.

Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes ne sont actuellement pas enregistrés en Suisse. Le rôle potentiel des cannabinoïdes dans le traitement des douleurs neuropathiques a suscité un vif intérêt. Toutefois, malgré des résultats prometteurs chez l'animal, l'effet des cannabinoïdes reste controversé en clinique. Dans les rares études disponibles, on leur attribue un effet analgésique comparable à celui d'un opioïde faible et ce, essentiellement dans la douleur et les troubles du sommeil associés à la sclérose en plaques [27–30]. Ce faible effet analgésique se fait aux dépens d'effets indésirables très fréquents – les principaux étant gastro-intestinaux et psychomimétiques – entraînant l'arrêt du médicament dans bien des cas. Par ailleurs, il existe un risque potentiel de psychose en cas d'utilisation à long terme. Dès lors, en raison de cette balance risque/bénéfice peu favorable, les cannabinoïdes ne sont considérés qu'en 4^e ligne de traitement dans les différentes recommandations.

Traitements topiques

A côté des traitements systémiques, un certain nombre de traitements topiques ont été étudiés. Les traitements topiques sont essentiellement indiqués lorsque des phénomènes d'hypersensibilité, tels que l'allodynie, sont au premier plan. Par ailleurs, le faible passage systémique des substances antalgiques utilisées en topique leur garantit un profil d'effets indésirables favorable.

Le traitement topique le plus communément utilisé est la lidocaïne en timbre transdermique ou en gel. Les effets indésirables de la lidocaïne topique (sous forme de timbre transdermique ou de gel à 5%) se limitent à une discrète réaction cutanée (pâleur ou rougeur, œdème local). Les effets indésirables systémiques sont rares et risquent de survenir dans les situations de surdosage ou d'insuffisance hépatique. Des effets touchant le système nerveux central (maaises, vertiges, convulsions) ou le système cardiovasculaire (bradycardie, hypotension) sont alors à redouter [31].

Compte tenu de ce profil de sécurité, les auteurs des recommandations américaines et européennes récentes comptent la lidocaïne 5% en timbre transdermique ou en gel, aux doses maximales de 3 timbres par 12 h ou 4 timbres par 18 h, parmi les traitements de premier choix des douleurs neuropathiques périphériques localisées, avec comme contre-indications la prise d'antiarythmiques de classe I et l'insuffisance hépatique sévère.

La capsaïcine est parfois utilisée en clinique comme antalgique, essentiellement chez les patients souffrant d'une névralgie post-herpétique; paradoxalement, elle est également utilisée en recherche comme générateur de douleur dans des modèles expérimentaux. La capsaïcine est le composant du poivre de Cayenne qui lui confère son goût pimenté. En se liant à son récepteur, le récepteur vanilloïde, elle cause une excitation neuronale initiale, se traduisant par une sensation de piqure et de brûlure, et par une vasodilatation cutanée, attribuée à la substance P, un neuromédiateur relâché par les fibres nerveuses stimulées. Cette réaction explique son utilisation pour générer une douleur dans des conditions expérimentales. Suite à cette stimulation initiale, on assiste à une période réfractaire où la sensibilité des fibres nerveuses est réduite et, après applications répétées, à une désensibilisation persistante attribuée à une déplétion de substance P. Cette désensibilisation est à la base de son effet antalgique.

La capsaïcine est utilisée en crème, à des concentrations allant de 0,025 à 0,075%, 3 à 4 fois par jour, pour le traitement des névralgies post-herpétiques et des polyneuropathies diabétiques, mais également du prurit. Elle est disponible sous forme de préparation magistrale. Une formulation en timbre transdermique contenant 8% de capsaïcine, permettant un effet prolongé de 3 mois mais à appliquer sous supervision médicale, est actuellement à l'étude avec des résultats positifs dans la névralgie post-herpétique et la polyneuropathie liée au VIH.

Ses principaux effets secondaires sont l'irritation et la douleur initiale au site d'application. On ne lui connaît pas d'effets secondaires systémiques.

Quant à son efficacité clinique, une méta-analyse d'études randomisées contrôlées, qui porte sur un petit collectif de 650 patients, montre un bénéfice relatif modéré voire faible pour l'application de capsaïcine 0,075% pendant 8 semaines (RR 1,4 IC 95% 1,2–1,7) par rapport au placebo. Le NNT pour obtenir 50% de réduction de la douleur est de 5,7 (IC 95% 4,0–10). Les effets secondaires locaux et initiaux sont fréquents (54% des patients sous capsaïcine vs 15% dans le groupe placebo) sous capsaïcine et entraînent son arrêt chez 13% des patients (3% dans le groupe placebo) [32]. Malgré un effet modéré à faible, sur une base individuelle, l'emploi de la capsaïcine n'est pas dénué de sens.

Combinaisons

La combinaison d'antalgiques de mécanismes d'action différents, en cherchant un effet additif voire synergique, est un moyen rationnel d'essayer d'obtenir une meilleure efficacité tout en limitant les effets indésirables. Cette stratégie est beaucoup utilisée en clinique et certaines combinaisons ont fait l'objet d'études randomisées contrôlées.

Ainsi, avec l'association de morphine (60 mg) et de gabapentine (1200 mg), on a obtenu une différence significative sur le niveau de douleur quotidien par rapport à la morphine seule (120 mg) et à la gabapentine seule (3200 mg) chez des patients souffrant de polyneuropathie diabétique ou de névralgies post-herpétiques. Par ailleurs, un effet positif a également été noté sur la

qualité de vie chez les patients ayant reçu la combinaison, les principaux effets indésirables rapportés étant une constipation, une sédation et une sécheresse buccale [33].

Ces résultats positifs ont été répétés en associant l'oxycodone au traitement habituel par gabapentine chez des patients avec polyneuropathie diabétique [34], de même qu'en l'associant à la prégabaline chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques de diverses origines [35]. L'effet du traitement combiné était meilleur que celui des traitements seuls sur différents aspects de la douleur ainsi que sur la qualité de vie. À noter que l'étude oxycodone-prégabaline était une étude ouverte.

Plus récemment, la combinaison de nortriptyline et de gabapentine jusqu'aux doses maximales tolérables (50 mg par jour en moyenne pour la nortriptyline et 2000 mg par jour pour la gabapentine) a été étudiée chez des patients diabétiques et chez des patients souffrant de névralgies post-herpétiques. Là encore, aux doses maximales tolérées, la combinaison était meilleure pour diminuer la douleur quotidienne moyenne au prix d'une sensation de bouche sèche importante, également retrouvée sous nortriptyline seule [36].

Interactions médicamenteuses à éviter

Sur le plan pharmacocinétique, les antidépresseurs tricycliques ainsi que la venlafaxine et la duloxétine sont essentiellement métabolisés par les cytochromes P450 hépatiques et ils sont dès lors susceptibles d'interagir avec les différents inhibiteurs ou inducteurs de ces derniers. La conséquence de ces interactions sur les concentrations sanguines des différentes substances et la répercussion clinique de ces interactions sont difficilement généralisables, mais la question d'une interaction pharmacocinétique devrait se poser à chaque modification de traitement et en cas d'apparition d'effets indésirables. Parmi les antiépileptiques, la carbamazépine et l'oxcarbazépine, toutes deux inductrices des CYP450, sont susceptibles d'entraîner des interactions cliniquement significatives chez les patients polymédiqués.

La biotransformation du tramadol en son métabolite M1 (opioïde) s'effectue par le CYP2D6. L'inhibition de cette voie par certaines substances (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, par exemple) est susceptible de changer le profil de la molécule, la rendant plus monoaminergique et moins opioïde.

Sur le plan pharmacodynamique, l'association de tramadol avec un antidépresseur de même que l'association de deux antidépresseurs de mécanismes d'action distincts est à éviter en raison du risque accru de syndrome sérotoninergique.

Neuromodulation chirurgicale et interventionnelle

Comme les médicaments ne sont efficaces pour soulager la douleur que chez moins de la moitié des patients, nous présentons ci-dessous quelques mesures chirurgicales et interventionnelles visant à traiter les douleurs

neuropathiques; ces interventions peuvent être pratiquées dans des centres spécialisés.

Le traitement interventionnel de la douleur cible les structures neuronales qui sont vraisemblablement responsables de la survenue des douleurs. Ce traitement peut faire appel au blocage neuronal réversible avec des anesthésiques locaux, à l'ablation des structures neuronales par radiofréquence ou substances neurolytiques ou à la neuromodulation (par ex. stimulation médullaire). Un autre avantage du traitement interventionnel de la douleur consiste à appliquer un médicament directement sur sa structure cible (comme l'injection par voie neuraxiale) afin de minimiser les effets indésirables systémiques et d'optimiser le traitement. Les interventions de ce type peuvent être pratiquées soit à des fins diagnostiques soit à des fins thérapeutiques [37].

Les traitements interventionnels sont souvent uniquement envisagés en cas d'échec du traitement conservateur et/ou lorsque les médicaments utilisés provoquent des effets indésirables insupportables. Les interventions destinées à soulager la douleur devraient être considérées comme des mesures complémentaires au traitement conservateur. Un traitement interventionnel peut par ex. entraîner une analgésie efficace, permettant au patient de suivre plus facilement une physiothérapie. Il existe trois situations cliniques dans lesquelles il est judicieux d'orienter sans délai le patient vers un centre spécialisé où des approches thérapeutiques multimodales sont disponibles; (1) douleurs de dos irradiant dans une extrémité, (2) douleurs qui sont limitées au territoire d'innervation d'un nerf périphérique, et (3) syndromes douloureux avec composante sympathique suspectée.

Pour les douleurs neuropathiques chroniques, les données scientifiques actuellement disponibles démontrent mal l'efficacité du traitement interventionnel, ce qui s'explique par les raisons suivantes: (1) hétérogénéité des groupes de patients dans les études publiées, ce qui est une conséquence des critères diagnostiques confus des douleurs neuropathiques; (2) problèmes éthiques liés à l'injection d'un placebo en tant que contrôle ou en tant que procédure non réalisée en aveugle par rapport aux médicaments administrés par voie systémique; (3) courbe d'apprentissage inhérente à toutes les nouvelles interventions; (4) nombre limité de patients, car seuls les patients chez qui la pharmacothérapie a échoué sont inclus dans les études. Par ailleurs, dans la plupart des études, une réduction de 50% du score de la douleur est considérée comme un critère déterminant du succès thérapeutique, alors qu'il est connu que de nombreux patients présentant une réduction de la douleur de moins de 50% rapportent des résultats satisfaisants objectivement mesurables [8].

Neuromodulation

Ce terme désigne les interventions neurochirurgicales non destructives dont l'objectif est de modifier la fonction du système nerveux mais pas sa structure. Ces interventions peuvent être plus ou moins invasives,

mais la stimulation peut être minutieusement paramétrée et si nécessaire, elle peut être interrompue (adaptabilité, réversibilité) [38].

Stimulation médullaire

Dans la stimulation médullaire (*spinal cord stimulation*, SCS), une électrode de stimulation est implantée dans l'espace épidural postérieur et elle est ensuite reliée à un générateur d'impulsions implanté en sous-cutané. Cette méthode est le plus souvent utilisée chez les patients ayant un «*failed back surgery syndrome*» (pour plus de détails, voir [39]; dans l'espace francophone, cette entité est souvent appelée «syndrome post-laminectomie») ou un SDRC de type I. Pour ces deux indications, la stimulation médullaire possède les meilleures preuves scientifiques d'efficacité, avec des taux de succès le plus souvent compris entre 50 et 70% pour les douleurs chroniques du dos et des jambes ainsi que pour le SDRC [38, 40, 41]. Des résultats partiellement positifs ont également été obtenus avec cette méthode dans des séries de cas portant sur d'autres douleurs neuropathiques, sur le SDRC de type II, sur les lésions nerveuses périphériques, sur la polyneuropathie diabétique, sur la neuropathie post-herpétique, sur les lésions du plexus brachial et sur les douleurs post-amputation (douleurs fantômes) [38].

Lors de la stimulation médullaire, un courant électrique continu est délivré à la moelle épinière via l'électrode implantée. L'activation induite par le courant des voies afférentes dans la moelle épinière provoque une paresthésie, qui supprime ou masque les douleurs dans la zone touchée.

Stimulation cérébrale profonde

Dans la stimulation cérébrale profonde (*deep brain stimulation*, DBS), une électrode de stimulation est implantée dans les structures profondes du cerveau comme le thalamus ou la substance grise péri-aqueductale. Grâce à des techniques opératoires modernes, l'efficacité de cette méthode est optimisée; le risque de complication grave (hémorragie cérébrale) est quant à lui limité à env. 1% ou moins. La stimulation cérébrale profonde est utilisée depuis 3 décennies pour le traitement des douleurs neuropathiques. Néanmoins, les études qui ont été réalisées sont de petite taille et il s'agit majoritairement d'études non contrôlées. Dans ces études, des taux de succès compris entre 20 et 70% ont été rapportés en cas de douleurs réfractaires aux autres traitements, par ex. en cas de douleurs fantômes ou d'anesthésie douloureuse [42]. Depuis 2001, quelques centres pratiquent la stimulation cérébrale profonde hypothalamique pour traiter les céphalées en grappe réfractaires aux traitements. Dans une récente étude randomisée en double aveugle, aucune différence significative n'a été observée entre la stimulation et le placebo (stimulation factice), alors que dans la phase ouverte de cette étude, 6 patients sur 11 ont obtenu un soulagement à long terme de la douleur grâce à la stimulation [43]. L'applicabilité de cette méthode est limitée par le risque de complications neurologiques graves.

Stimulation du cortex moteur

Depuis des décennies, il est connu que la stimulation électrique du cortex *moteur* peut exercer une action analgésique, même si cela paraît paradoxal. Par voie chirurgicale, des électrodes-plaques sont implantées à la surface corticale, soit au niveau épidural soit au niveau sous-dural. Dans une méta-analyse portant sur 244 publications [43], un taux de succès moyen de 55% a été rapporté. Plus précisément, le taux de succès était de 54% chez les patients souffrant de douleurs d'origine nerveuse centrale et de 68% chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques trigéminales. En revanche, 12% des patients opérés ont présenté des crises épileptiques isolées.

Techniques de stimulation non invasives

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (*repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) constitue une méthode non invasive de neuromodulation, qui fait appel à un stimulateur magnétique externe. Cette méthode exerce une faible action bénéfique de courte durée dans le cadre de la douleur post-accident vasculaire cérébral [44].

Injections médicamenteuses par voie neuraxiale

Injections épidurales

Les injections épidurales de corticostéroïdes sont pratiquées dans le traitement des douleurs d'origine spinale avec symptômes d'irritation radiculaire ou en cas de sténose du canal rachidien. D'anciennes études comparatives randomisées et contrôlées ayant évalué les injections épidurales d'anesthésiques locaux combinées avec des corticostéroïdes ou une solution saline dans le cadre des syndromes douloureux du dos ont suggéré un meilleur soulagement de la douleur sous corticostéroïdes, mais uniquement pour les douleurs irradiantes et non pour les douleurs de dos à proprement parler [45].

En fonction de l'anamnèse du patient, des résultats des examens et des résultats radiographiques, il est possible de recourir à des interventions thérapeutiques ou diagnostiques telles que les injections dans les articulations facettaires, les blocages de l'articulation sacro-iliaque et la discographie provocatrice. Dans la majorité des études, la douleur n'est pas définie explicitement, ce qui pourrait expliquer les résultats en partie contradictoires. Par le biais d'un meilleur diagnostic pré-interventionnel, des traitements plus efficaces, plus spécifiques et plus adaptés au mécanisme douloureux devraient être trouvés [46].

Pompes intrathécales

L'efficacité des pompes implantées pour l'administration intrathécale de médicaments dans le traitement des douleurs chroniques (pas uniquement neuropathiques) a pour l'instant uniquement été démontrée dans des études observationnelles et des séries de cas [47]. Les indications les plus fréquentes sont les douleurs de dos et les douleurs des jambes réfractaires au

traitement sans cause anatomique traitable par chirurgie (à savoir hernie discale, sténose du canal rachidien ou *failed back syndrome*). Lorsque les douleurs répondent aux opioïdes administrés par voie orale ou transdermique, mais uniquement à des doses non tolérées, l'implantation d'une pompe intrathécale constitue une option thérapeutique pertinente. L'administration du médicament directement dans le liquide céphalo-rachidien permet d'utiliser des doses très faibles, de sorte que les douleurs soient soulagées sans sédation du patient.

Les opioïdes sont de loin les médicaments qui sont les plus souvent administrés via de telles pompes; les anesthésiques locaux, la clonidine et le baclofène (éventuellement en association) constituent d'autres options. Lorsque les réserves de médicament dans le réservoir de la pompe sont épuisées, la pompe doit être remplie par le biais d'une injection transcutanée. Parmi les complications potentielles liées à l'implantation d'une pompe intrathécale figurent les infections du dispositif pouvant résulter en une méningite, la dysfonction mécanique de la pompe ou encore le déplacement, la rupture ou l'obstruction du cathéter intrathécal. Ces problèmes conduisent à un sous-dosage soudain, se traduisant par une réapparition des douleurs et éventuellement par des manifestations de sevrage. De tels événements nécessitent une visite immédiate chez l'opérateur, afin de rétablir la fonction correcte de la pompe, si nécessaire par le biais d'une opération.

L'administration chronique de morphine via une pompe intrathécale est également associée au risque de formation de granulomes à la pointe du cathéter [48]. Il s'agit d'un évènement rare, dont les causes ne sont pas connues. Ces granulomes peuvent compromettre l'efficacité du traitement et éventuellement résulter en une compression des structures neuronales avoisinantes (irritation radiculaire pouvant induire des parésies voire une paraplégie). Ces complications nécessitent un traitement chirurgical.

Le ziconotide est une neurotoxine dérivée d'un mollusque marin, qui bloque les canaux calciques. En Suisse, l'administration intrathécale de ziconotide est autorisée pour le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements, lorsque l'administration de médicaments par voie systémique, d'opioïdes par voie intrathécale ou d'anesthésiques locaux s'est avérée inefficace ou a donné lieu à des effets indésirables inacceptables. Les quelques études publiées à ce sujet jusqu'à présent révèlent une efficacité analgésique relativement faible ainsi que des effets indésirables nerveux centraux fréquents (ataxie, vertiges, confusion, hallucinations). Dans une étude randomisée en double aveugle [49], l'administration intrathécale de ziconotide a entraîné une réduction moyenne des scores de douleur sur échelle visuelle analogique de 14,7%, par rapport à une réduction moyenne de 7,2% sous placebo.

Blocages nerveux

Le blocage d'un nerf périphérique chez un patient souffrant de douleurs neuropathiques chroniques peut poursuivre plusieurs objectifs. (1) Blocage à visée diag-

nostique: le soulagement temporaire de la douleur montre que le nerf bloqué est impliqué dans la survenue des douleurs. (2) Blocage à visée thérapeutique: dans les douleurs neuropathiques chroniques, le soulagement de la douleur obtenu par blocage nerveux au moyen d'anesthésiques locaux peut parfois persister plus longtemps que l'effet spécifique lié au blocage nerveux [50]. Même lorsque le soulagement de la douleur ne dure pas longtemps, le blocage peut être utile, dans le sens qu'il aide à comprendre le mécanisme de survenue de la douleur, qu'il tranquillise le patient et qu'il permet une meilleure gestion psychique du trouble douloureux. Le blocage nerveux peut aussi être utilisé pour permettre d'initier une physiothérapie chez un patient atteint de SDRC, car le blocage a rendu le membre touché indolore et relaxé. L'injection peut cibler un point-gâchette ou un névrome douloureux, mais elle peut également viser l'ensemble du trajet du nerf touché.

Blocages sympathiques

Il est communément admis que le système nerveux sympathique est impliqué dans de nombreuses douleurs chroniques. Le système nerveux sympathique peut être bloqué soit à des fins diagnostiques soit à des fins thérapeutiques. L'intervention concerne les ganglions sympathiques spécifiques aux différentes localisations douloureuses (ganglion stellaire et ganglion thoracique supérieur en cas de douleurs au niveau de la tête, du cou et des membres supérieurs; ganglions splanchnique, ganglion hypogastrique et ganglion impair en cas de douleurs au niveau du bas du corps); elle est réalisée soit par une injection d'anesthésiques locaux soit, pour un effet plus durable, par neurolyse ou dénervation par radiofréquence. Dans ce dernier cas de figure, il existe le risque de douleurs post-dénervation. Les techniques neuraxiales bloquent souvent à la fois le système sympathique et les afférences somatiques.

Méthodes neurochirurgicales spéciales

Les méthodes neurochirurgicales qui sont aujourd'hui le plus souvent utilisées pour traiter les douleurs neuropathiques font partie de la catégorie «neuromodulation» et elles sont décrites plus en détails ci-dessus. Parfois, d'autres méthodes, dans lesquelles le tissu neuronal est volontairement détruit (endommagé), peuvent également être utiles. C'est par ex. le cas pour les techniques lésionnelles percutanées destinées au traitement des névralgies trigéminales idiopathiques, qui seront abordées plus en détails ci-dessous. Au demeurant, seuls de rares types de chirurgie lésionnelle sont aujourd'hui encore pratiqués pour soulager les douleurs réfractaires aux traitements car, depuis les années 1980, ces opérations ont largement été remplacées par les techniques de stimulation par neuromodulation, qui sont moins risquées.

DREZotomie

Il s'agit d'une intervention de microchirurgie au niveau de la moelle épinière consistant à détruire le tissu neu-

Tableau 5. «Yellow flags»: signes d'alerte pouvant se transformer en signal d'alarme.

Les «yellow flags» sont des facteurs psychosociaux indicateurs d'une augmentation du risque que ne s'installent et perdurent la douleur et le handicap. Ils incluent en particulier:

- des problèmes émotionnels tels que la dépression, l'anxiété et une conscience augmentée des sensations corporelles, le stress, une tendance à une humeur dépressive et le retrait des activités sociales
- des attitudes et des représentations inappropriées par rapport aux maux de dos, comme l'idée que la douleur représenterait un danger ou qu'elle pourrait entraîner un handicap grave, ou encore des attentes de solutions placées dans des traitements passifs plutôt que dans une implication personnelle active
- des comportements douloureux inappropriés, en particulier un comportement d'évitement ou de réduction de l'activité lié à la peur
- des problèmes liés au travail (par exemple une insatisfaction professionnelle ou un environnement de travail hostile) ou des problèmes liés à des questions de rente d'invalidité.

ronal de la zone d'entrée de la racine dorsale («dorsal root entry zone», DREZ) afin d'obtenir un soulagement de la douleur sans perte de la sensibilité tactile ou proprioceptive. L'opération est pratiquée à la hauteur (cervicale, thoracique ou lombaire) des segments correspondant à la zone douloureuse à traiter. Les indications les plus fréquentes sont les douleurs réfractaires aux traitements après blessures traumatiques du plexus brachial, du rachis ou des nerfs périphériques, particulièrement lorsqu'une intervention non destructive (stimulation médullaire) a déjà échoué. La drezotomie est une intervention complexe, qui est efficace (>50% de soulagement de la douleur) uniquement lorsqu'elle est pratiquée par des mains expérimentées, avec un taux de complications neurologiques de l'ordre de 5% [51].

Cordotomie percutanée

La cordotomie percutanée est une intervention neurochirurgicale réalisée sous anesthésie locale, qui a été réalisée avec succès en particulier chez les patients souffrant de douleurs d'origine cancéreuse. Une électrode est introduite par voie percutanée dans le tractus spino-thalamique conducteur de la douleur. La voie neuronale est détruite localement par application d'un courant de radiofréquence. Dans la grande majorité des cas (95%), l'intervention permet d'obtenir une hypoalgésie satisfaisante sans hypoesthésie. En revanche, elle est souvent associée à des complications neurologiques, telles que parésies, ataxies, troubles vésicaux/intestinaux, dysesthésies et syndrome de Horner [52].

Rhizotomie dorsale ou ganglionectomie dorsale

En cas de douleurs monoradiculaires, par ex. en cas de syndrome irritatif réfractaire au traitement lié à l'atteinte d'une seule racine nerveuse lombaire persistant après ablation d'une hernie discale, une rhizotomie dorsale ou une ganglionectomie dorsale au niveau du segment touché peut permettre de soulager la douleur. Les taux de succès atteignent 59% pour la ganglionectomie [53]. Il s'agit d'une intervention microneurochirurgicale à ciel ouvert délicate sur le plan technique.

La complication la plus sévère (dysesthésie dans la zone dénervée) qui est associée à cette intervention est très fréquente [53] mais transitoire. Depuis la fin des années 1990, la grande majorité des patients éligibles pour ces opérations sont traités par stimulation médullaire.

Aspects psychologiques dans la prise en charge de la douleur chronique

Depuis l'émergence du modèle biopsychosocial, les facteurs psychologiques et sociaux ont fait l'objet d'une attention croissante dans le domaine de la santé et des maladies. Dans ce modèle, lorsque la douleur quitte la phase aiguë pour s'engager dans la voie de la chronicisation, la sensation douloureuse tend à céder le pas à des variables d'ordre psychologique et social en tant que déterminants de la fonctionnalité du sujet, mais aussi de sa capacité à s'investir dans des activités ou un environnement donné. L'interprétation et la compréhension qu'a l'individu des symptômes modulent l'expérience douloureuse, qu'elle soit d'origine neuropathique ou nociceptive. Cette expérience peut être associée à des réactions émotionnelles, ainsi qu'à des réactions d'anxiété, de détresse ou encore de dépression, et donner lieu à des comportements douloureux. Ces derniers influencent à leur tour les activités et les investissements du sujet, à la fois dans la sphère privée, sociale et professionnelle. Quant à l'environnement social, il peut autoriser ou non, renforcer ou non, l'expression des symptômes et de leurs conséquences.

Quels facteurs faut-il identifier?

Alors que de nombreux facteurs psychologiques et sociaux ont été identifiés dans la recherche de prédictors de chronicisation des douleurs, lorsque ces facteurs sont pris un par un, leur valeur pronostique s'avère faible – ce qui vient encore souligner la nécessité d'une perspective multidimensionnelle, qu'il s'agisse du passage à la chronicité ou du développement d'un handicap lié à la persistance de la douleur [54].

C'est dans cette perspective que s'inscrit le résultat des travaux qui ont débouché sur la mise en exergue des «yellow flags» dans le domaine des maux de dos (tab. 5) [55]. Ces indicateurs de risque regroupent des facteurs psychologiques et sociaux dont la présence constituerait des signes d'alerte en termes de développement ou d'installation de la douleur d'une part et d'obstacle possible au rétablissement d'autre part. Les «yellow flags» ont été identifiés dans le contexte spécifique des lombalgies, mais ils soulignent de manière générale l'importance de la sollicitation des sphères émotionnelles et cognitives (par ex. *anxiété, dépression, peur du mouvement, catastrophisme*) dans le phénomène douloureux ainsi que des réponses comportementales de l'individu (par ex. *évitement de l'activité, retrait social*) et de l'insertion de ces réponses dans un environnement plus large (par ex. *professionnel, asséculo-logique*).

Ces facteurs peuvent contribuer à la vulnérabilité, à la modulation ou au maintien de la symptomatologie douloureuse, et ils peuvent jouer un rôle de déterminant de

la plainte. La signification à donner à la présence de l'un ou l'autre de ces facteurs est bien sûr relative, mais lorsqu'on assiste à une conjonction de ces facteurs, les signes d'alerte peuvent devenir signal d'alarme quant au risque d'une chronicisation de la douleur.

Parmi les facteurs psychologiques, les *troubles de l'humeur*, l'anxiété et la dépression en particulier tiennent une place importante. La dépression constitue le facteur psychologique le plus fréquemment associé aux plaintes douloureuses chroniques, quelle que soit leur origine [56–58]. Sa prévalence varie selon le recrutement des patients étudiés et les instruments d'évaluation, mais elle atteint, voire dépasse, les 50% dans bon nombre de grandes études cliniques [59, 60]. L'association est plus fréquente chez les femmes, mais aussi chez les personnes âgées [61]. Chez ces dernières, les attributions du mal-être à un problème organique sont très prévalentes et les plaintes somatiques, dont les plaintes douloureuses, prédominent, ce qui rend le diagnostic des états dépressifs particulièrement difficile chez les personnes âgées, a fortiori en présence de douleurs chroniques. La nature et la direction de l'association entre douleur et dépression restent sujettes à controverse. Si pour certains, la dépression précède la douleur et en est le facteur causal principal, pour d'autres, la dépression est une conséquence de la douleur chronique.

Face à ces options divergentes, il semble raisonnable d'adopter une attitude plus pragmatique que dogmatique en examinant le contexte et l'évolution de la douleur, afin d'identifier la présence éventuelle d'un état dépressif et de le prendre en charge [62]. Cette identification ne va cependant pas de soi; en effet, chez ces patients, la dépression prend souvent des formes atypiques, l'irritabilité et les symptômes neurovégétatifs étant plus manifestes que l'humeur triste [63]. Dans ces cas, la composante dépressive de la symptomatologie est fréquemment sous-estimée car les troubles du sommeil et de la libido, l'asthénie et le rétrécissement des intérêts personnels et sociaux sont systématiquement attribués par le patient au syndrome douloureux chronique. Cependant, tous les patients douloureux chroniques qui sont sujets à des troubles de l'humeur ne souffrent pas pour autant d'une dépression cliniquement avérée: ces patients peuvent être en proie à différents degrés de détresse émotionnelle du fait de la douleur et de ses répercussions dans la vie quotidienne, sans faire état de sentiments d'autodénigrement et de perte de l'estime de soi qui participent caractéristiquement à la dépression [64].

Corrélat connu de la vulnérabilité psychologique, le *catastrophisme* est caractérisé par des attentes pessimistes vis-à-vis de soi, des autres et de l'avenir, qui peuvent occasionner des sentiments d'impuissance quant à la capacité à faire face aux événements de la réalité. Il peut porter sur la crainte qu'un nouvel épisode douloureux ne survienne, créant une peur du mouvement et renforçant les comportements d'évitement. Or, l'*évitement de l'activité lié à la peur* («*fear-avoidance*») fait l'objet d'une attention toute particulière dans la problématique de la douleur et de sa chronicisation. La peur de la douleur peut en effet être plus handicapante que la douleur elle-même: elle est

l'un des plus puissants prédicteurs tant de la performance physique que de la perception subjective du handicap. Comportement d'évitement et handicap, d'une part, et catastrophisme et élévation du score de douleur, d'autre part, apparaissent comme associés, soulignant ainsi l'importance clinique de ces deux types de variables. Par ailleurs, les pensées catastrophistes à propos de la douleur constituent des obstacles au développement et à l'utilisation de *stratégies efficaces pour faire face* à la douleur. Ces stratégies rassemblent la palette constamment changeante des efforts tant cognitifs que comportementaux visant à gérer les exigences externes et internes considérées comme exagérées ou dépassant les ressources de l'individu [65]. Il s'agit aussi bien de la réinterprétation des sensations douloureuses par exemple, que de la pratique de techniques de relaxation ou d'exercices, ou du recours à l'aide que peut apporter l'entourage au sens large. Ainsi, les représentations des patients au sujet de la douleur (son caractère contrôlable, prédictible, handicapant...) et les moyens qu'ils utilisent pour y faire face influencent leurs perceptions des caractéristiques de la douleur (dont son intensité) et leur fonctionnement psychosocial.

Quelle prise en charge pour les facteurs psychologiques?

La place de la relation thérapeutique dans l'évolution de la problématique douloureuse a été maintes fois soulignée [66]. Le rôle du thérapeute est décrit comme essentiel lorsqu'il s'agit d'encourager le développement de stratégies personnelles chez le patient pour faire face à la douleur et à ses répercussions. Il s'agit d'éviter d'amener le patient à penser que son rétablissement dépend essentiellement de procédures diagnostiques et thérapeutiques sophistiquées [67], attentes qui, une fois installées, se révèlent difficiles à modifier. De plus, un échec à remplir ces attentes peut générer de la déception, mais aussi troubler, voire hypothéquer, la relation thérapeutique.

Une intervention psychologique a pour but d'améliorer le bien-être psychologique et physique des personnes souffrant de douleurs chroniques en intervenant sur plusieurs facteurs de manière à développer les façons de faire face à la douleur et améliorer la qualité de vie en général (tab. 6 ◀).

Ces interventions peuvent être individuelles ou être dispensées en groupe – par exemple pour permettre de diminuer le sentiment d'étrangeté ou «d'aliénation», faciliter l'expression d'émotions, mais aussi contribuer à développer des échanges «pairs/experts». Dans l'un et l'autre cas, il s'agit d'améliorer la gestion de la douleur et de ses conséquences ainsi que le bien-être psychologique. L'une des grandes difficultés avec ces patients est qu'ils sont souvent réticents face aux aspects psychologiques. Ils tendent à séparer nettement le somatique du psychique et sont sensibles à tout ce qui peut remettre en cause leur douleur, comme s'ils craignaient que leur douleur physique ne soit plus prise en compte lorsque les aspects psychiques sont abordés. La prise en charge psychologique vise ainsi à ce que le patient retrouve une meilleure qualité de vie en reprenant le contrôle de ce qui lui arrive et en acquérant des

Tableau 6. Approche multimodale chez les patients souffrant de douleurs chroniques.

Une intervention psychologique a pour but d'améliorer le bien-être psychologique et physique des personnes souffrant de douleurs chroniques

- en traitant l'anxiété et la dépression
- en améliorant la prise en charge personnelle et l'adhérence thérapeutique
- en augmentant le sentiment d'efficacité personnelle et l'estime de soi
- en diminuant le stress
- en améliorant la palette des stratégies utilisées pour faire face à la douleur et la qualité de vie en général.

Diverses approches – psychologiques mais aussi médicamenteuses, physiothérapeutiques, etc. – peuvent être utilisées, seules ou en combinaison

- Interruption ou modulation du message douloureux: pharmacothérapie, physiothérapie, relaxation
- Ajustement des troubles de l'humeur: psychothérapie, pharmacothérapie
- Modification des attitudes et comportements «inappropriés»: approches psycho-éducatives, physiothérapie, ergothérapie
- Développement des capacités de gestion personnelle: psychothérapie, autohypnose, relaxation.

Chacune de ces approches doit être dispensée par un spécialiste du domaine concerné (médecin, psychologue ou psychiatre, physiothérapeute, etc.).

ressources pour faire face à la douleur. A partir de situations évoquées par le patient, le travail thérapeutique consiste alors à le guider dans l'observation de la nature des difficultés rencontrées mais aussi de ses réactions face à ces difficultés; il s'agit également de l'accompagner dans la recherche de façons de faire face aux difficultés et dans la mise en œuvre de ces façons de faire face. L'idée est donc que le patient élargisse son répertoire de stratégies et surtout qu'il devienne un expert dans la connaissance de ses «outils antidouleurs» [68]. On sait par exemple que les techniques de relaxation ou de distraction sont très utiles lorsque les douleurs sont supportables. Les objectifs et les moyens doivent être adaptés en fonction de la problématique de chaque patient. Il peut s'agir de vaincre les peurs face à la douleur, d'amener des changements de style de vie tels que réintroduire des activités ou apprendre à les faire autrement, ou encore d'objectifs existentiels plus larges comme accepter de ne plus être le même et réélaborer des objectifs qui fassent du sens. Il existe diverses techniques de psychothérapie mais aussi de prise en charge corporelle, parmi lesquelles la relaxation par exemple, dont le choix et la mise en œuvre dépendent de la problématique du patient ainsi que de l'évaluation et des options théoriques et cliniques du thérapeute.

Même si les interventions cognitivo-comportementales sont régulièrement décrites comme permettant de réduire la souffrance liée à la douleur chronique tout en occasionnant des coûts relativement peu élevés, les «effect size» demeurent modestes (aux alentours de 0,50) [69]. Par ailleurs, les apports respectifs des différentes techniques et méthodes de traitement sont souvent difficiles à distinguer et la «résistance au traitement» de bon nombre de patients souligne la nécessité

d'une adaptation du traitement aux caractéristiques du patient [69].

Une revue Cochrane récente [70] a examiné l'efficacité clinique de diverses interventions psychologiques destinées à la prise en charge de douleurs chroniques non cancéreuses. Parmi les 52 études identifiées dans ce contexte, deux modalités de traitement, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et les thérapies comportementales (TC), ont fait l'objet de comparaisons avec deux conditions contrôles, traitement dit usuel (par ex. pas de traitement structuré, patients en liste d'attente) d'une part et contrôle actif (par ex. physiothérapie, enseignement thérapeutique, médication) d'autre part. Les résultats ont été examinés sur trois paramètres, à savoir la douleur, le handicap et l'humeur, immédiatement après le traitement et après 6 mois, dans une population totale de 4781 participants. Les diverses comparaisons effectuées montrent que la TCC et la TC ont un faible impact spécifique sur la douleur ainsi que sur le handicap associé à la douleur. Ces deux approches modifient efficacement l'humeur et les résultats indiquent que ces changements se maintiennent 6 mois après l'intervention. Les auteurs de la revue soulignent également que les données concernant la qualité ou le contenu des traitements ne sont actuellement pas suffisantes pour évaluer l'influence de ces aspects sur les résultats.

Traitement des maladies les plus fréquemment associées à des douleurs neuropathiques (tab. 7)

Néuralgie trigéminal

La classification de la *International Headache Society* (IHS) définit la néuralgie trigéminal comme une douleur faciale unilatérale s'accompagnant de crises paroxystiques au sein d'une ou plusieurs branches du trijumeau qui durent 1 à 2 secondes. La douleur est souvent intense, vive et superficielle mais elle peut aussi être lancinante. Elle est déclenchée par le frôlement de certaines régions cutanées ou par des activités telles que le rasage ou le brossage des dents et le patient ne présente pas de symptômes entre les crises. Chez un même patient, le mode de présentation des crises est stéréotypé. L'examen neurologique est normal et aucune autre cause à l'origine des douleurs faciales n'est retrouvée. La prévalence de la néuralgie trigéminal est de 4,5/100 000 personnes et cette affection touche deux fois plus les femmes que les hommes. La cause probable est généralement un contact vaisseau-nerf, le plus souvent entre le nerf trijumeau et l'artère cérébelleuse supérieure. Par ailleurs, la néuralgie trigéminal symptomatique se rencontre également dans la sclérose en plaques et dans des pathologies de la base du crâne.

Les anticonvulsivants restent toujours le meilleur traitement médicamenteux pour la néuralgie trigéminal (voir [71]). Les meilleurs résultats ont été rapportés pour la carbamazépine (200–1200 mg/j) et pour l'oxcarbazépine (600–1800 mg/j). Le NNT pour obtenir une réduction considérable de la douleur est de 1,7 à

Tableau 7. Traitement des maladies les plus fréquemment associées à des douleurs neuropathiques.

Tableau clinique	Algorithme de traitement	Posologies
Névrалgie trigéminalе	1. Oxcarbazépine/carbamazépine	Carbamazépine 200–1200 mg/j Oxcarbazépine 600–1800 mg/j
	2. Traitement adjuvant par gabapentine ou lamotrigine	Gabapentine 300–2400 mg/j Lamotrigine 200–400 mg/j (augmentation progressive de la dose nécessaire)
	3. Méthodes invasives: a) Thermocoagulation du ganglion de Gasser b) Radiothérapie stéréotaxique	
	4. En fonction des résultats de l'IRM et uniquement en cas de névralgie trigéminalе essentielle et d'expérience du neurochirurgien, envisager une décompression microvasculaire selon Jannetta	
Polyneuropathie douloureuse	1. Antidépresseur tricyclique	Amitriptyline 50–75 mg/j
	2. Prégabaline/gabapentine	Prégabaline 50–600 mg/j Gabapentine 300–2400 mg/j
	3. Duloxétine/venlafaxine	Duloxétine 30–60 mg/j Venlafaxine 75–225 mg/j
	4. Oxycodone, éventuellement en association avec de la prégabaline ou de la gabapentine	Oxycodone 2x 20–2x 40 mg/j
Névrалgie post-herpétique	1. Timbre transdermique de lidocaïne	
	2. Antidépresseur tricyclique	Amitriptyline 50–75 mg/j
	3. Prégabaline/gabapentine	Prégabaline 50–600 mg/j Gabapentine 300–2400 mg/j
	4. Duloxétine/venlafaxine	Duloxétine 30–60 mg/j Venlafaxine 150–225 mg/j
	5. Oxycodone, éventuellement en association avec de la prégabaline ou de la gabapentine	Oxycodone 2x 20–2x 40 mg/j
Douleur neuropathique centrale post-AVC	1. Antidépresseur tricyclique	Amitriptyline 25–75 mg/j
	2. Stimulation cérébrale profonde Stimulation magnétique transcrânienne	

1,8 pour la carbamazépine. Malheureusement, la carbamazépine peut également être associée à des effets indésirables non négligeables, avec un NNH de 3,4 pour les effets indésirables légers et de 24 pour les effets indésirables sévères. Par ailleurs, au même titre que tous les anticonvulsifs d'ancienne génération, la carbamazépine peut provoquer des interactions médicamenteuses. En principe, l'oxcarbazépine est mieux tolérée et son potentiel d'interactions médicamenteuses est plus faible. L'hyponatémie est néanmoins un effet indésirable important et fréquent.

La phénytoïne a été le premier anticonvulsif employé avec succès. Néanmoins, il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée confirmant l'efficacité de ce médicament. Pour la gabapentine, les données disponibles sont également insuffisantes [71].

Dans une très petite étude en chassé-croisé ayant inclus 14 patients, la lamotrigine était légèrement plus efficace que le placebo en tant que traitement adjuvant [72].

Des médicaments appartenant à d'autres classes thérapeutiques ont été évalués, mais dans de petites études. Le baclofène, le pimozide et le tocainide semblent être efficaces, mais trop peu d'études ont jusqu'à présent été réalisées.

Il existe différentes techniques chirurgicales pour traiter la névralgie trigéminalе. Les techniques percuta-

nées ciblent une lésion contrôlée du ganglion de Gasser ou de la racine nerveuse. Par le biais d'effets thermiques, chimiques ou mécaniques, ces interventions sont associées à une perte de sensibilité dans le territoire d'innervation du nerf trijumeau, à des dysesthésies ou à une anesthésie douloureuse.

La radiochirurgie stéréotaxique est un procédé non invasif consistant à irradier de manière très ciblée au moyen d'un faisceau d'irradiation la racine trigéminalе dans la fosse crânienne postérieure. Les principaux effets indésirables sont l'insensibilité faciale et les paresthésies faciales.

La décompression microvasculaire selon Jannetta [73] a pour objectif de supprimer le contact vaisseau-nerf par le biais d'une craniotomie avec pose d'un coussinet entre le vaisseau et le nerf. Il y a un risque de complications graves, telles que fuite de liquide céphalo-rachidien, infarctus, hématomes et méningite aseptique. La complication à long terme la plus fréquente est la perte d'audition ipsilatérale.

A ce jour, les techniques percutanées ont uniquement été évaluées dans des séries de cas non contrôlées. Dans l'ensemble, un succès thérapeutique a été obtenu chez 90% des patients. Après 1 an, le taux de succès était encore de 68 à 85%, alors qu'il était de 54 à 64% après 3 ans et de 50% après 5 ans.

La radiochirurgie stéréotaxique a elle aussi uniquement été évaluée dans des séries de cas. Dans l'ensemble, 69% des patients ont rapporté un succès thérapeutique 1 an après le traitement, contre 54–64% après 3 ans et 50% après 5 ans.

Il en est de même pour la décompression microvasculaire, pour laquelle 90% des patients ont rapporté un succès thérapeutique après l'opération; le taux de succès rapporté était de 80% après 1 an et de 75% après 5 ans [71].

Neuropathie des petites fibres

La neuropathie des petites fibres est un sous-type de polyneuropathie sensitive touchant uniquement les fines fibres nerveuses qui transportent les messages douloureux et thermiques. Les patients présentent typiquement des symptômes positifs comme des paresthésies, des sensations de brûlure, des sensations de piqure et des douleurs lancinantes ou profondes. L'allodynie et les crampes sont d'autres manifestations possibles.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique par évaluation quantitative sensorielle (voir ci-dessus) et par biopsies cutanées [74, 75].

Les causes les plus fréquentes sont le diabète, le syndrome de Sjögren, la chimiothérapie ou les paraprotéinémies. Jusqu'à 50% des neuropathies des petites fibres sont idiopathiques [74].

À côté du traitement des causes éventuellement traitables, les douleurs peuvent être prises en charge par traitement médicamenteux [44]. Les principes thérapeutiques suivants sont également valables pour les polyneuropathies douloureuses des grosses fibres (par ex. celles qui s'associent à des paralysies).

Le plus souvent, il est recommandé de faire une tentative de traitement par antidépresseurs tricycliques. En cas de contre-indications ou d'effets indésirables inacceptables, il est possible d'initier des inhibiteurs des canaux calciques (prégabaline et gabapentine). La duloxétine et la venlafaxine, qui sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, sont également efficaces. Au cours des dernières années, des études ont montré que les opiacés étaient efficaces dans les polyneuropathies douloureuses et qu'un traitement d'association par ex. composé de gabapentine et d'oxycodone était plus efficace et associé à moins d'effets indésirables qu'une monothérapie à doses plus élevées.

Pour le traitement médicamenteux, il faut retenir que le NNT pour obtenir une réduction de 50% de la douleur est de 2 à 3 pour les antidépresseurs tricycliques et les opiacés et de 5 à 6 pour les inhibiteurs des canaux calciques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Par ailleurs, la plupart des études réalisées ont porté sur les polyneuropathies diabétiques douloureuses et l'efficacité des inhibiteurs des canaux calciques et des antidépresseurs tricycliques n'a jusqu'à présent pas pu être démontrée dans les polyneuropathies induites par la chimiothérapie [76].

Névrалgie post-herpétique

L'incidence du zona est estimée à 1,5–4 pour 1000 personnes et chez les sujets de plus de 75 ans, elle est esti-

mée à 10 pour 1000 personnes. La névrалgie post-herpétique est définie comme une douleur persistant après la guérison des efflorescences.

Malheureusement, le traitement antiviral n'a pas d'effet prophylactique sur le développement de douleurs post-herpétiques [77].

L'application d'un timbre transdermique de lidocaïne peut être utile en cas de zones cutanées douloureuses circonscrites [78]. Plusieurs études cliniques contrôlées [79] ont montré que les antidépresseurs tricycliques étaient capables de réduire les douleurs associées à la névrалgie post-herpétique. La gabapentine est également efficace (sur une échelle visuelle analogique de la douleur allant de 0 à 10, l'intensité de la douleur a diminué de 6,3 à 4,2 sous gabapentine alors qu'elle a diminué de 6,5 à 6,0 sous placebo [80]). Quant à la prégabaline, elle a réduit les douleurs liées à la névrалgie post-herpétique de 30%. L'oxycodone a réduit la douleur de 67%, contre 11% sous placebo [81].

En Suisse, le vaccin Zostavax® est autorisé à partir de l'âge de 50 ans pour limiter la survenue du zona. Une étude a révélé que dans le groupe qui a été vacciné, la survenue du zona était plus faible de 50% par rapport au groupe placebo et que l'incidence de la névrалgie post-herpétique était plus faible de 67% dans le groupe vacciné [82].

Douleur neuropathique après un accident vasculaire cérébral (AVC)

La douleur neuropathique centrale post-AVC (central post-stroke pain – CPSP) était initialement désignée par le terme «douleur thalamique». Néanmoins, il a entre-temps été découvert que cette douleur pouvait également survenir à différentes localisations des voies spino-thalamo-corticales. Les patients se plaignent de sensations de brûlure, de douleurs lancinantes ou de sensations de piqure. Lors de l'examen clinique neurologique, une allodynie, une dysesthésie ou une hyperalgésie est souvent retrouvée. Le patient peut également présenter des troubles de la thermoception et de la nociception [83].

Il existe également des douleurs secondaires après un AVC, comme une douleur à l'épaule éprouvée par un tiers des patients victimes d'un AVC [84]. Cette douleur n'est généralement pas considérée comme neuropathique. La douleur neuropathique centrale post-AVC est quant à elle beaucoup plus rare au cours de la 1^{re} année après un AVC, touchant 1–8% des patients [85]. Il existe très peu d'études portant sur le traitement médicamenteux de la douleur neuropathique centrale post-AVC. Dans une étude ayant inclus 15 patients, l'amitriptyline a fait preuve d'efficacité alors que la carbamazépine n'était pas efficace [86]. Dans une petite étude contrôlée contre placebo, en double aveugle et en chassé-croisé, la lamotrigine a montré un effet modeste. La gabapentine n'était pas efficace [87] et les données concernant la phénytoïne, le zonisamide et le topiramate sont insuffisantes. Même la morphine n'était pas efficace. L'administration intraveineuse de lidocaïne, de propofol et de Pentothal® peut être efficace sur une courte durée. Chez les patients résistant aux traitements, il est possible de tenter un traitement non médi-

camenteux par stimulation cérébrale profonde ou par stimulation magnétique transcrânienne.

Radiculopathie

La douleur radiculaire est en grande partie une douleur neuropathique. Il s'agit principalement d'un syndrome douloureux qui est limité au territoire innervé par la racine d'un nerf sensitif ou d'un nerf mixte. Les douleurs aiguës peuvent par ex. être provoquées par une hernie discale. Le traitement dépend de l'intensité des douleurs et des éventuels déficits sensori-moteurs associés. Mis à part des processus mécaniques, des processus inflammatoires sont également impliqués dans cette affection fréquente. Ainsi, le traitement peut faire appel à des options médicamenteuses, à la physiothérapie, à la chirurgie, ou à une combinaison de plusieurs de ces modalités.

Le traitement médicamenteux, par ex. par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticostéroïdes locaux ou systémiques, cible les phénomènes inflammatoires. Des myorelaxants ou des opioïdes y sont ajoutés, en fonction de l'intensité des contractures ou des douleurs.

Parmi les mesures physiques, il est possible de recourir à la mise au repos (position couchée en cas de problèmes lombaires, port d'une minerve en cas de problèmes cervicaux) et à l'application de froid au stade aigu.

La chirurgie constitue uniquement une option thérapeutique en cas de douleurs massives résistant aux traitements ou de déficits neurologiques avec substrat anatomique correspondant.

Pour les radiculopathies aiguës survenant dans le cadre d'une vascularite, la meilleure solution consiste à d'abord traiter activement la maladie sous-jacente. Il en va de même pour les infections, comme le zona.

La situation se complique pour le traitement des radiculopathies chroniques. Il s'agit notamment des patients atteints d'un syndrome post-laminectomie ou souffrant de douleurs chroniques parce qu'ils n'ont pas été opérés à temps ou qu'ils ont été opérés de manière inadéquate. Il faudrait certainement considérer comme un sous-ensemble particulier les patients ayant en plus des problèmes psychosociaux, comme ceux combinant des douleurs et des problèmes de couple ou une menace de perte d'emploi.

En cas de chronicisation, une prise en charge interdisciplinaire est indispensable. Les patients présentent généralement des tableaux cliniques complexes avec des douleurs radiculaires mais également une composante spondylogène avec des douleurs réflexes. Les articulations affectées par une spondylarthrose semblent alors jouer un rôle particulier. Les contractures musculaires doivent être traitées comme cause des douleurs; des troubles du contrôle de la douleur s'y ajoutent. Comme pour les autres maladies, le patient doit être informé des possibilités offertes par les différents traitements. De cette manière, il y a plus de chances que le patient participe activement à son traitement et moins de chances qu'il ne se tourne vers des traitements alternatifs inutiles et associés à de nombreux risques.

Les médicaments et la physiothérapie active sont les principales modalités thérapeutiques. En général, il est recommandé d'opter pour un traitement combiné, car

l'instauration d'une seule modalité thérapeutique n'est souvent pas prometteuse chez les patients souffrant de douleurs chroniques. Le moment et la manière dont les différentes options thérapeutiques sont initiées et combinées sont laissés à la discrétion du thérapeute de la douleur. Il est possible de recourir à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à des myorelaxants et à des opioïdes, mais également à des inhibiteurs des canaux sodiques et calciques, à des neuroleptiques et à des antidépresseurs. Dans les douleurs de dos chroniques, la physiothérapie active occupe une place essentielle en tant que traitement préventif (pour éviter les états de détresse et la passivité) ainsi qu'à des fins de stabilisation et de raffermissement. Son action directe sur les douleurs chroniques ne devrait néanmoins pas être surestimée. Il est d'ailleurs utile de pratiquer une évaluation des bénéfices et des coûts de ces exercices physiques après 6 à 8 mois. En cas d'échec des traitements conservateurs, un traitement semi-invasif par radiofréquence pulsée peut être bénéfique. La dénervation par radiofréquence de l'articulation facettaire peut être utilisée en cas de douleurs de dos chroniques [88].

Chez les patients souffrant de douleurs de dos chroniques, les mesures chirurgicales devraient uniquement être envisagées après une analyse très minutieuse. Parmi les possibilités diagnostiques figurent également des examens invasifs comme l'épiduroscopie et la myélographie fonctionnelle. Dans tous les cas, il faut impérativement éviter des dommages iatrogènes supplémentaires chez ces patients. Dans l'évaluation des possibilités thérapeutiques, le diagnostic et le traitement psychologiques/psychiatriques devraient intervenir à un stade précoce chez les patients atteints de douleurs chroniques.

Pour résumé, le traitement des radiculopathies dépend d'une part du caractère aigu ou chronique de l'affection et d'autre part, de ses causes. Il faut veiller à traiter de manière suffisamment agressive les tableaux cliniques aigus afin d'éviter la chronicisation.

Références

- 1 Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
- 2 Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Anaesthesist*. 2000;49(5):373-86.
- 3 Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
- 4 Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1-3):1-11.
- 5 Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelles J, et al. 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.
- 6 Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-43.
- 7 Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*. 2003;33(6):303-14.
- 8 Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2004;11(3):153-62.
- 9 Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):632-42.
- 10 Wasner G. Diagnostik Neuropathischer Schmerzen. In: Diener HC, Putzki N, editors. *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. 4., überarbeitete Auflage ed. Thieme Verlag; 2008.

- 11 Rowbotham MC. Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology*. 2005;65(12 Suppl 4):S66–S73.
- 12 Piguet V, Cedraschi C, Dumont P, Desmeules J, Allaz AF, Dayer P. Patients' representations of antidepressants: a clue to nonadherence? *Clin J Pain*. 2007;23(8):669–75.
- 13 Besson M, Piguet V, Dayer P, Desmeules J. New approaches to the pharmacotherapy of neuropathic pain. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2008;1(5):661–81.
- 14 Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13(11):1153–69.
- 15 Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132(3):237–51.
- 16 Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007;12(1):13–21.
- 17 Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005454.
- 18 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1–2):109–18.
- 19 Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther*. 2007;29(Suppl):2536–46.
- 20 Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411–20.
- 21 Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD005451.
- 22 Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD006146.
- 23 Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD003726.
- 24 Schroder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jähnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010;14(8):814–21.
- 25 Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther*. 2009;31(12):2804–18.
- 26 Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):175–92.
- 27 Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):13–6.
- 28 Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ*. 2008;336(7637):199–201.
- 29 Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1–3):210–20.
- 30 Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329(7460):253.
- 31 Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004846.
- 32 Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328(7446):991.
- 33 Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1324–34.
- 34 Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain*. 2008;12(6):804–13.
- 35 Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini BG, Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol*. 2009;61(3):129–37.
- 36 Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9697):1252–61.
- 37 Markman JD, Philip A. Interventional approaches to pain management. *Anesthesiol Clin*. 2007;25(4):883–98, viii.
- 38 Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007;14(9):952–70.
- 39 Frey ME, Manchikanti L, Benyamin RM, Schultz DM, Smith HS, Cohen SP. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome: a systematic review. *Pain Physician*. 2009;12(2):379–97.
- 40 Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine*. 2005;30(1):152–60.
- 41 Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(4 Suppl):S13–S19.
- 42 Hamani C, Fontaine D, Lozano A. DBS for Persistent Non-Cancer Pain. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2nd ed. Springer; 2009. p. 2227–38.
- 43 Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg*. 2009;110(2):251–6.
- 44 Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(5):531–5.
- 45 Breivik H, Helsen P, Molnar I. Treatment of chronic low back pain and sciatica: comparison caudal epidural injections of bupivacaine followed by saline. In: Bonica J, Albe-Fessard D, editors. *Advances in pain research and therapy*. Raven Press, New York; 1976. p. 927–32.
- 46 Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, Zheng H, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med*. 2009;6(4):e1000047.
- 47 Patel VB, Manchikanti L, Singh V, Schultz DM, Hayek SM, Smith HS. Systematic review of intrathecal infusion systems for long-term management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2009;12(2):345–60.
- 48 Miele VJ, Price KO, Bloomfield S, Hogg J, Bailes JE. A review of intrathecal morphine therapy related granulomas. *Eur J Pain*. 2006;10(3):251–61.
- 49 Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(5):393–406.
- 50 Arner S, Lindblom U, Meyerson BA, Molander C. Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks. A call for further experimental and systematic clinical studies. *Pain*. 1990;43(3):287–97.
- 51 Sindou MP, Blondet E, Emery E, Mertens P. Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1018–28.
- 52 Tasker RR. Percutaneous Cordotomy. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2nd ed. Springer; 2009. p. 2137–48.
- 53 Taub A, Robinson F, Taub E. Dorsal root ganglionectomy for intractable monoradicular sciatica. In: Schmidek HH, Sweet WH, editors. *Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995. p. 1585–94.
- 54 Cedraschi C, Allaz AF. How to identify patients with a poor prognosis in daily clinical practice 2972. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(4):577–91.
- 55 Kendall NAS, Linton SJ, Main CJ. Guide to assessing psychological yellow flags in acute low back pain: risk factors for long-term disability and work loss. *Accident Rehabilitation & Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee* 1997.
- 56 Allaz AF, Desmeules J. Douleurs chroniques et dépression 2970. In: Lemprière T, Consoli S, Cabane P, editors. *Dépression et comorbidités somatiques*. Paris: Masson; 2001.
- 57 Boulanger L, Zhao Y, Foster TS, Fraser K, Bledsoe SL, Russell MW. Impact of comorbid depression or anxiety on patterns of treatment and economic outcomes among patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1763–73.
- 58 Schulte E, Hermann K, Berghofer A, Hagmeister H, Schuh-Hofer S, Schenk M, et al. Referral practices in patients suffering from non-malignant chronic pain. *Eur J Pain*. 2010;14(3):308.
- 59 Tunks ER, Crook J, Weir R. Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Can J Psychiatry*. 2008;53(4):224–34.
- 60 Von Korf M, Crane P, Lane M, Miglioretti DL, Simon G, Saunders K, et al. Chronic spinal pain and physical-mental comorbidity in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Pain*. 2005;113(3):331–9.

- 61 Leong IY, Farrell MJ, Helme RD, Gibson SJ. The relationship between medical comorbidity and self-rated pain, mood disturbance, and function in older people with chronic pain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(5):550–5.
- 62 Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ*. 2009;339:b3002.
- 63 Main CJ, Spanswick CC. Pain management: an interdisciplinary approach. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- 64 Morley S, Williams AC, Black S. A confirmatory factor analysis of the Beck Depression Inventory in chronic pain. *Pain*. 2002;99(1–2):289–98.
- 65 Lazarus RS. Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med*. 1993;55(3):234–47.
- 66 Nordin M, Cedraschi C, Skovron ML. Patient-health care provider relationship in patients with non-specific low back pain: a review of some problem situations. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12(1):75–92.
- 67 Von Korf M, Barlow W, Cherkin D, Deyo RA. Effects of practice style in managing back pain. *Ann Intern Med*. 1994;121(3):187–95.
- 68 Favre C, Cedraschi C. La psychothérapie cognitive dans le traitement de la douleur chronique. *Med Hyg*. 2003;61(2443):1358–63.
- 69 Vlaeyen JW, Morley S. Cognitive-behavioral treatments for chronic pain: what works for whom? *Clin J Pain*. 2005;21(1):1–8.
- 70 Eccleston C, Williams AC, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007407.
- 71 Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1013–28.
- 72 Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane.Database.Syst.Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD006044.
- 73 Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1967;26(1):Suppl-62.
- 74 Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1912–25.
- 75 Lacomis D. Small-fibre neuropathy. *Muscle Nerve*. 2002;26(2):173–88.
- 76 Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br.J.Haematol*. 2009;145(1):3–14.
- 77 Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006866.
- 78 Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65(1):39–44.
- 79 Whitley RJ. A 70-year-old woman with shingles: review of herpes zoster. *JAMA*. 2009;302(1):73–80.
- 80 Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1837–42.
- 81 Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50(6):1837–41.
- 82 Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271–84.
- 83 Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1645–57.
- 84 Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A. Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke*. 2007;38(2):343–8.
- 85 Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*. 1995;61(2):187–93.
- 86 Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*. 1989;36(1):27–36.
- 87 Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002;99(3):557–66.
- 88 Schwarzer AC, Wang SC, Bogduk N, McNaught PJ, Laurent R. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: a study in an Australian population with chronic low back pain. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(2):100–6.
- 89 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289–305.
- 90 Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med*. 2007;9(2):36.