Mise au point

La douleur neuropathique est liée à une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux. Ce n'est pas une douleur par excès de nociception, conséquence d'une agression de l'organisme. Cela explique le peu d'efficacité des antalgiques usuels, notamment morphiniques. D'autres médicaments sont donc utilisés : les antidépresseurs, notamment tricycliques, et les antiépileptiques. Cette dernière famille regroupe des molécules dont certaines seulement ont réellement fait preuve de leur efficacité.

Florentin Clère
Consultation pluridisciplinaire de la douleur
Centre hospitalier Chateauroux

Mots clés : antalgique, antiépileptique, douleur

Antiépileptiques et douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques constituent un cadre hétérogène : elles peuvent survenir chez le diabétique qui développe une polyneuropathie, après chirurgie, notamment discale lombaire, après un zona, après un accident vasculaire cérébral ou une lésion médullaire. Elles peuvent donc se développer dans de nombreux contextes et concerner une phalange comme un hémicorps. Elles possèdent cependant 2 points communs essentiels : elles ne peuvent pas guérir (puisqu'elles sont la séquelle d'une lésion neurologique irréversible) et aucun traitement ne permet, sauf rare exception, de les soulager complètement. Leur fréquence en fait une priorité de santé publique [1] : 5 % de la population française présenteraient des douleurs chroniques modérées à sévères avec des caractéristiques neuropathiques selon une récente enquête téléphonique [2].

Pourquoi des antiépileptiques et lesquels ?

La physiopathologie des douleurs neuropathiques est bien particulière : sensibilisation du système nerveux, désafférentation sensitive, remaniements nerveux et plasticité neuronale sont les principaux mécanismes en cause. Pour cette raison, le blocage des récepteurs μ par les morphiniques n'est pas suffisant pour soulager la douleur neuropathique. D'autres cibles thérapeutiques ont dû être développées, parmi elles le blocage de canaux calciques et/ou sodiques axonaux, cibles privilégiées des antiépileptiques [3].

Les produits les plus anciens

La *carbamazépine* reste le traitement de référence de la névralgie du trijumeau. Son intérêt dans le cadre des autres douleurs neuropathiques reste limité par ses nombreux effets secondaires, ce qui rend cette molécule peu maniable au long cours.
Le *valproate de sodium* a fait l'objet de quelques études contrôlées prometteuses, dans d'assez petites populations, en particulier dans les polyneuropathies diabétiques et les douleurs post-zostériennes.
La *phénytoïne* n'a fait l'objet que d'études de méthodologie faible, aux résultats non probants.
Le cas du *clonazépam* mérite d'être un peu plus longuement évoqué [4]. C'est une molécule très prescrite... en France, et uniquement en France. Pourtant, il ne s'agit que d'une utilisation empirique. Aucune étude n'a apporté une quelconque preuve de son efficacité dans le cadre des douleurs neuropathiques. Le clonazépam est une benzodiazépine, donc à actions sédative, myorelaxante, anxiolytique, mais non sur les canaux calciques et/ou sodiques. Sa demi-vie longue et son effet délétère sur le sommeil profond récupérateur en font une molécule à déconseiller dans un contexte de chronicité : en pratique, l'effet sédatif de cette molécule fait taire la plainte sans pour autant faire diminuer l'intensité de la douleur (expérience de l'auteur).

Les molécules plus récentes

L'efficacité de la *lamotrigine*, du *topiramate* et de l'*oxcarbazépine* a été peu étudiée, les résultats obtenus étant contradictoires et leur tolérance médiocre : il ne s'agit donc pas de molécules de première intention.
La *gabapentine* a été très étudiée. Elle possède une AMM pour les « douleurs post-zostériennes de

DOI : 10.1684/med.2008.0323

l'adulte ». Son efficacité a été confirmée par de larges études multicentriques dans la polyneuropathie diabétique et le zona. La dose minimale efficace est de 1 800 mg/j en 3 prises, il est recommandé d'augmenter progressivement les doses par palier de 300 à 400 mg tous les 4 à 7 jours, avec une dose maximale de 3 600 mg/j. Les effets secondaires sont souvent bénins et limités à la période de titration ; par contre une prise de poids est souvent observée à long terme. Cependant l'absence d'effet indésirable grave, d'interactions médicamenteuses et de nécessité de dosage plasmatique en font une molécule maniable.

La *prégabaline* est le seul antiépileptique à bénéficier en France d'une AMM large, pour tous les types de douleurs neuropathiques. Elle a fait preuve de son efficacité au cours de 8 études multicentriques dans le cadre de douleurs de polyneuropathie diabétique ou post-zostériennes. Les doses efficaces sont de 150 à 600 mg en 2 prises quotidiennes, elles doivent être atteintes de manière progressive. Ses effets secondaires, comparables à ceux de la gabapentine, sont plus fréquents au-delà de 300 mg/j.

Recommandations internationales

Les premières recommandations de bonne pratique pour le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques [5] ont été établies en fonction de 5 critères : la qualité méthodologique des études menées, l'efficacité des produits, la persistance de cette efficacité à long terme, la faiblesse des effets secondaires et le faible coût du traitement. Les auteurs ont ainsi pu élaborer un algorithme, au sein duquel la gabapentine et la prégabaline figurent en première ligne, aux côtés des antidépresseurs tricycliques. Les autres antiépileptiques ne sont même pas cités.

Les recommandations de la Fédération européenne des Sociétés savantes de Neurologie [6] concernent surtout 3 types de douleurs neuropathiques, pour lesquelles des études de bonne qualité méthodologique existent : les polyneuropathies douloureuses, les douleurs post-zostériennes et les douleurs neuropathiques centrales. La gabapentine et la prégabaline sont recommandées en première intention, le valproate de sodium pour les douleurs post-zostériennes et la lamotrigine pour les polyneuropathies et les douleurs centrales en seconde ligne.

L'IASP, société savante internationale pour l'étude de la douleur, a publié les recommandations internationales les plus récentes [7]. Ces recommandations prônent une prise en charge commune à tous les types de douleurs neuropathiques *(tableau 1)*.

Toutes ces recommandations considèrent la gabapentine et la prégabaline comme des traitements de première intention, les autres antiépileptiques étant au mieux relégués en seconde intention, le clonazépam exclu. Une synthèse de ces recommandations est proposée dans le *tableau 2*. Le travail en cours de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD), selon la méthodologie validée par la Haute Autorité en Santé, va s'inscrire dans cette ligne.

Données d'efficacité

La douleur neuropathique est la traduction clinique d'une lésion neurologique : en l'absence de traitement causal, il est illusoire d'espérer faire disparaître ce type de douleur.

Tableau 1. Les 4 étapes de prise en charge des douleurs neuropathiques selon l'IASP [7]

1. Poser le diagnostic de douleur neuropathique, en déterminer le mécanisme, rechercher les co-morbidités et expliquer à son patient les objectifs du traitement.
2. Initier un ou plusieurs traitements de première ligne, parmi lesquels sont recommandées la gabapentine et la prégabaline (grade A). En parallèle, mettre en œuvre tous les traitements non médicamenteux appropriés.
3. Réévaluer l'efficacité des traitements proposés.
4. Si l'utilisation combinée des traitements de première ligne échoue, envisager l'utilisation de traitements de 2e ou 3e ligne : après analyse de la littérature, les auteurs considèrent que la carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le topiramate et l'acide valproïque constituent des molécules de 3e ligne (grade B).

Tableau 2. Synthèse des recommandations internationales

Recommandation (niveau de preuve)	Molécules antiépileptiques
Première ligne (grade A)	Gabapentine (NEURONTIN®) Prégabaline (LYRICA®)
Deuxième voire troisième ligne (grade B)	Carbamazépine (TEGRETOL®) Lamotrigine (LAMICTAL®) Oxcarbazépine (TRILEPTAL®) Topiramate (EPITOMAX®) Acide valproïque (DEPAKINE®)
Non recommandé (Pas d'études, bénéfice/risque défavorable)	Clonazepam (RIVOTRIL®)

L'objectif des traitements proposés ne pourra être qu'un ***soulagement partiel*** : l'efficacité d'une molécule ne peut donc être mesurée selon la loi du tout ou rien. L'intérêt des antiépileptiques peut tout de même être évalué grâce au NNT (pour *Number Needed to Treat*), c'est-à-dire grâce au nombre de patients à traiter pour en soulager un de 50 % :

- Le NNT de la gabapentine et de la prégabaline est ainsi proche de 4, ce qui signifie qu'il faut traiter 4 patients pour en soulager 1 de 50 %.
- Ce NNT est légèrement plus faible pour les autres antiépileptiques mais les populations étudiées étaient réduites et hétérogènes.

Conclusion

La prescription d'un antiépileptique en cas de douleur neuropathique ne peut soulager qu'une partie de la douleur d'une partie des patients... Ce n'est jamais un traitement miracle : il est très important de l'expliquer à un patient dès le début du traitement. Dans ses recommandations, l'IASP [7] considère qu'une molécule qui soulage l'intensité douloureuse de moins de 30 % ne doit pas être poursuivie. Elle indique également que lorsque le soulagement est significatif mais insuffisant, il faut associer entre elles les molécules de première ligne. La prise en charge de la douleur neuropathique est le plus souvent multimodale, associant molécules de classes différentes (antiépileptiques et antidépresseurs), moyens locaux (lidocaïne en compresse imprégnée, capsaïcine, neurostimulation transcutanée), approches psychocorporelles (notamment psychothérapies, relaxation et hypnose), voire techniques invasives de neuromodulation. Face à une douleur aussi difficile à traiter, tous les moyens sont bons... dès lors qu'ils ont fait preuve de leur efficacité.

Un cas particulier : les douleurs mixtes du cancer

La tumeur cancéreuse peut être à l'origine de douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques par envahissement de structures nerveuses. La douleur cancéreuse est ainsi mixte chez un tiers des patients [8] : la gabapentine et la prégabaline gardent dans ce cas toute leur place, en association aux morphiniques, pour prendre en charge la composante neuropathique de la douleur [9]. C'est d'ailleurs ce que préconise la HAS [10], sans citer d'autre molécule.

Références :

1. Clère F. La douleur neuropathique : une priorité de santé publique ? Douleurs. 2008;doi:10.1016/j.douler.2008.02.008.
2. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain. 2007;doi:10.1016/j.pain.2007.08.013.
3. Bouhassira D, Attal N. Douleurs neuropathiques. Rueil-Malmaison: Arnette; 2007.
4. Clère F, Henry F, Perriot M. Quelle place pour le clonazépam dans la douleur chronique ? Douleurs. 2006;7:314-7.
5. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment : an evidence based proposal. Pain. 2005;118:289-305.
6. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS recommendations for the pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology. 2006;13:1153-69.
7. 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;132:237-51.
8. Clère F. Douleurs neuropathiques liées au cancer : mieux les connaître pour mieux les soulager. Médecine Palliative. 2004;3:204-13.
9. Clère F. Stratégie actuelle de prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer. Médecine Palliative. 2005;4:175-89.
10. HAS. Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers. Février 2008.

En résumé : Antiépileptiques et douleurs neuropathiques

- La douleur neuropathique peut être partiellement soulagée mais pas guérie.
- La prise en charge médicamenteuse de la douleur neuropathique doit être multimodale : les antiépileptiques trouvent leur place aux côtés des antidépresseurs et des topiques locaux.
- La gabapentine et la prégabaline sont les antiépileptiques qui doivent être utilisés en première intention (niveau de preuve élevé, bonne tolérance, AMM spécifique).
- La carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le topiramate et l'acide valproïque sont un recours possible de seconde ou troisième intention (niveau de preuve plus faible, moins bonne tolérance, prescription hors AMM).
- L'utilisation du clonazépam n'est pas recommandée.
- La douleur neuropathique est une douleur chronique : la prise en charge médicamenteuse doit être complétée par un abord psychocorporel pour permettre au patient de s'adapter aux douleurs résiduelles.