



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur

Chronic neuropathic pain: Diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French Society for the Study and Treatment of Pain



Valéria Martinez^a, Nadine Attal^b, Didier Bouhassira^b, Michel Lantéri-Minet^{c,*}, pour la Société française d'étude et traitement de la douleur

^a Anesthésiologie-réanimation, hôpital Raymond-Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

^b Inserm U792, Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^c Département d'évaluation et traitement de la douleur, médecine palliative, pôle des neurosciences cliniques, hôpital Pasteur, CHU de Nice, 30, avenue de la Voie-Romaine, 06000 Nice, France

Disponible sur Internet le 4 février 2010

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lanteri-minet.m@chu-nice.fr (M. Lantéri-Minet).

MOTS CLÉS

Douleur
neuropathique ;
Échelle d'évaluation ;
Questionnaire ;
Antidépresseur ;
Antiépileptique ;
Opioïde

KEYWORDS

Neuropathic pain;
Evaluation;
Questionnaire;
Antidepressant;
Antiepileptic;
Opioids

Résumé

Objectifs. — La Société française d'étude et traitement de la douleur (SFETD) a souhaité élaborer des recommandations professionnelles concernant les douleurs neuropathiques chroniques (de durée au moins égale à trois mois) de l'adulte et de l'enfant. Ces recommandations sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé confrontés aux douleurs neuropathiques en ambulatoire : généralistes, neurologues, rhumatologues, gériatres, odontologues, kinésithérapeutes et infirmiers.

Méthode. — Un comité d'organisation désigné par la SFETD a mis en place un comité de travail et un comité de lecture. Le groupe de travail a répondu aux trois questions proposées par le comité d'organisation portant sur le diagnostic, l'évaluation et le traitement des douleurs neuropathiques chroniques. Sur la base de l'analyse de la littérature et d'un consensus d'experts, le groupe de travail a proposé des recommandations de grade A, B ou C selon la méthode de l'Anaes 1999. Pour les outils diagnostiques et d'évaluation, en l'absence de critère fourni par l'Anaes, le groupe de travail a adopté les niveaux de preuves recommandés au niveau européen par l'European Federation of the Neurological Society (EFNS).

Résultats. — Ce travail a permis l'élaboration des recommandations résumées dans ce texte court.

Conclusion. — Ces recommandations pour la pratique clinique synthétisent les données de la littérature relatives au diagnostic, à l'évaluation et aux traitements des douleurs neuropathiques pour faciliter leur reconnaissance et prise en charge en médecine ambulatoire.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary

Objective. — The French Society for the Study and Treatment of Pain (SFETD) wished to develop recommendations regarding chronic neuropathic pain in adults and children. These recommendations are intended for all health professionals dealing with patients suffering from neuropathic pain: general practitioners, neurologists, rheumatologists, geriatricians, dentists, physiotherapists and nurses.

Methods. — An organizing committee designated by the SFETD has asked a group of experts three questions on the diagnosis, evaluation and treatment of chronic neuropathic pain. Based on literature review and expert consensus, the working group proposed recommendations graded A, B or C according to the method of the French Agency for Accreditation and Evaluation in Health (Anaes). For diagnosis and evaluation, in the absence of criteria provided by the Anaes, the experts adopted the levels of evidence recommended by the European Federation of the Neurological Society (EFNS).

Results. — This work has helped to develop recommendations summarized in this article.

Conclusion. — These recommendations for clinical practice summarize the data in the literature on the diagnosis, evaluation and treatment of neuropathic pain to facilitate their recognition and implementation in ambulatory care.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction**Thème et justification des recommandations**

Les présentes recommandations professionnelles concernant les douleurs neuropathiques ont été élaborées à la demande de la Société française d'étude et du traitement de la douleur (SFETD) qui a mis en place un comité d'organisation, ce dernier ayant lui-même mis en place un comité de travail et un comité de lecture ([Annexe 1](#)).

Ces recommandations concernent essentiellement les douleurs neuropathiques chroniques (de durée au moins égale à trois mois) de l'adulte et de l'enfant. Elles ne concernent pas la névralgie essentielle du trijumeau qui représente une entité spécifique.

Le groupe de travail a répondu aux trois questions suivantes, proposées par le comité d'organisation :

- diagnostic des douleurs neuropathiques chroniques ;
- évaluation des douleurs neuropathiques chroniques ;
- traitement des douleurs neuropathiques chroniques.

Ces recommandations traitent des possibilités et des limites de la prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques en médecine ambulatoire. Les traitements par voie veineuse, intrathécale ou par infiltrations ne seront donc pas traités. En revanche, les indications des thérapeutiques spécialisées dont l'indication doit être connue dès le soin ambulatoire seront exposées.

La cible de ces recommandations est représentée par l'ensemble des professionnels de santé confrontés aux douleurs neuropathiques en ambulatoire (généralistes, neurologues, rhumatologues, gériatres, odontologues, kinésithérapeutes et infirmiers). Ainsi, ces recommandations ne concernent pas la prise en charge réalisée

dans les structures d'évaluation et de traitement de la douleur.

Gradation des recommandations

Sur la base de l'analyse de la littérature et d'un consensus d'experts, le groupe de travail a proposé des recommandations de grade A, B ou C selon la méthode de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 1999 comme indiqué ci-après :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire (essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte) ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, (études cas-témoins, études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas) ;
- en l'absence de données suffisantes, les recommandations proposées reposent sur un accord professionnel décidé à la majorité au sein du groupe de travail.

Pour les outils diagnostiques et d'évaluation, en l'absence de critère fourni par l'Anaes, le groupe de travail a adopté les niveaux de preuves recommandées au niveau européen par l'European Federation of the Neurological Society (EFNS) [1].

Définition

Depuis 1994, la douleur neuropathique est définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) comme une « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». Il a été plus récemment proposé de définir la douleur neuropathique comme « une douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel » [2], mais cette définition n'a pas encore été acceptée officiellement. Les douleurs neuropathiques sont souvent méconnues, sous-estimées et sous-traitées. Cependant, ces douleurs ne sont pas rares, puisque, selon une étude épidémiologique récente en population générale, des douleurs chroniques de caractéristiques neuropathiques affectent 7% de la population française adulte (5% pour les douleurs neuropathiques modérées à sévères), ce qui représente un quart des patients douloureux chroniques [3]. Les douleurs neuropathiques ne sont donc pas l'exclusivité du neurologue et n'apparaissent pas seulement dans un contexte neurologique.

À ce jour, suffisamment d'arguments cliniques et scientifiques sont disponibles pour considérer la douleur neuropathique comme une entité spécifique qu'il est possible de diagnostiquer, d'évaluer et de traiter indépendamment de l'étiologie en cause [4]. L'objectif de ces recommandations pour la pratique clinique est de synthé-

tiser les données de la littérature relatives au diagnostic, à l'évaluation et aux traitements des douleurs neuropathiques pour faciliter leur reconnaissance et leur prise en charge en médecine ambulatoire.

Diagnostic

Diagnostic des douleurs neuropathiques chroniques

Devant toute douleur chronique, il est nécessaire de faire la part entre la douleur nociceptive et neuropathique (Tableau 1). En pratique, le diagnostic de douleur neuropathique repose sur un interrogatoire et un examen clinique bien conduits.

L'interrogatoire permet en premier lieu de rechercher une séméiologie douloureuse particulière. En effet, la séméiologie de la douleur neuropathique comporte le plus souvent une composante spontanée (survenant en l'absence de stimulation) continue ou paroxystique, et des douleurs provoquées par des stimulations diverses (tactiles, thermiques). Ces deux composantes peuvent exister seules ou en association chez le même patient.

Le vocabulaire utilisé par le patient doit attirer l'attention, puisque certains descripteurs sont plus fréquemment utilisés que d'autres pour décrire la douleur neuropathique (brûlure, décharge électrique, froid douloureux).

Les symptômes douloureux sont fréquemment accompagnés de sensations anormales (paresthésies, dysesthésies) non douloureuses, mais souvent désagréables, telles que fourmillements, picotements, démangeaisons, engourdissement.

L'interrogatoire recherche en outre un contexte éventuel de lésion ou de maladie du système nerveux. Il peut exister un intervalle libre entre la lésion et l'apparition de la douleur. La chronicité est établie par la persistance de la douleur depuis plus de trois mois.

L'examen recherche l'association de signes neurologiques (déficit sensitif tactile, à la piqûre, au chaud ou au froid) et permet de vérifier que les douleurs spontanées et/ou évoquées (notamment l'allodynie, c'est-à-dire une douleur en réponse à une stimulation qui normalement ne provoque pas de douleur au frottement, plus rarement allodynie ou hyperalgésie, c'est-à-dire une augmentation de la réponse à un stimulus normalement douloureux au chaud ou au froid) sont localisées dans un territoire compatible avec une lésion neurologique périphérique ou centrale.

C'est la convergence des éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique qui permet de reconnaître une douleur neuropathique. L'utilisation d'outils diagnostiques peut à ce stade constituer une aide précieuse au diagnostic.

Il existe à ce jour plusieurs outils d'aide au diagnostic validés pour la douleur neuropathique de l'adulte [5]. Parmi eux, l'outil DN4 (douleur neuropathique en quatre

Tableau 1 Principaux éléments cliniques orientant vers le diagnostic d'une douleur neuropathique.

Contexte de survenue	Lésion ou maladie connue ou suspectée du système nerveux Contexte particulier (postopératoire, traumatique) pouvant s'accompagner d'une lésion nerveuse Décours temporel plausible entre la lésion et l'apparition de la douleur. Il peut exister un intervalle libre de plusieurs semaines ou mois (généralement pas plus d'un an) entre la lésion et l'apparition des douleurs
Description des douleurs	Caractéristiques particulières des douleurs spontanées continues (brûlure, froid douloureux) ou paroxystiques (décharges électriques) Association à des douleurs provoquées (par le frottement, la pression, le froid ou le chaud) - l'allodynie au frottement et au froid étant plus caractéristiques de ces douleurs
Sensations positives non douloureuses associées	Engourdissement, fourmillements, picotements, démangeaisons
Signes neurologiques négatifs dans la zone douloureuse	Déficit thermo-algique (piqûre, chaud, froid) Autre déficit sensitif (tact, proprioception) Déficit moteur Autres (anomalies de réflexes...)
Signes neurologiques positifs	Allodynie au frottement, à la pression, au froid, au chaud
Aire douloureuse	La douleur siège dans un territoire déficitaire systématisé compatible avec une lésion neurologique périphérique ou centrale

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point NON = 0 point Score du Patient : /10

Figure 1. Douleur neuropathique en quatre questions.

questions) (Fig. 1) qui comporte une partie « interrogatoire » fondée sur des descripteurs visant à rechercher la présence de certains symptômes spécifiques et une partie « examen clinique » a fait l'objet d'une validation complète en français [6,7] (grade A). Il est simple et rapide d'utilisation. Si le score est égal ou supérieur à 4, le DN4 permet de « dépister » une douleur neuropathique avec une sensibilité et une spécificité excellentes. Cet outil est donc recommandé en pratique clinique pour l'aide au diagnostic de douleur neuropathique (voir aussi les recommandations de la HAS 2007 pour le diagnostic des lésions nerveuses périphériques). En revanche, il n'existe pas d'outil spécifique de la douleur neuropathique ayant fait l'objet d'une validation chez l'enfant ou le patient non communicant. La démarche diagnostique chez l'enfant doit donc se calquer sur celle de l'adulte.

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour reconnaître la douleur neuropathique et débuter un traitement analgésique adapté. Cependant, devant toute douleur neuropathique, il faut réaliser une enquête lésionnelle et étiologique, en s'aidant des examens complémentaires appropriés, dans le but d'identifier ou de confirmer la lésion neurologique en cause et d'en établir l'étiologie (voir la section Diagnostic lésionnel et étiologique).

En cas d'incertitude ou de difficultés à poser le diagnostic de douleur neuropathique ou d'en établir l'étiologie, le patient doit être adressé au spécialiste (accord professionnel).

Diagnostic lésionnel et étiologique

Les douleurs neuropathiques se rencontrent dans des contextes très divers qu'il est important de connaître pour établir le diagnostic étiologique. Les principales causes des douleurs neuropathiques de l'adulte sont résumées dans le Tableau 2. Pour le diagnostic lésionnel, nous renvoyons le lecteur aux recommandations existantes (voir notamment : les recommandations de la HAS 2007 pour le diagnostic de lésion nerveuse périphérique ; la conférence d'experts Sofmer 2007 pour le diagnostic, l'évaluation des douleurs des blessés médullaires).

En cas d'incertitude ou d'absence de diagnostic étiologique, le patient doit être adressé au spécialiste (accord professionnel).

Chez l'enfant, les étiologies en cause diffèrent de celles de l'adulte. Les pathologies tumorales, les lésions postopératoires et post-traumatiques prédominent.

Tableau 2 Principales étiologies des douleurs neuropathiques chez l'adulte en population générale.

Causes fréquentes

Étiologies périphériques

Radiculopathies

Radiculopathies (hernie discale, canal lombaire étroit, post-chirurgie du rachis...)

Mononeuropathies/plexopathies

Mononeuropathies post-chirurgicales ou post-traumatiques

Syndromes canaux (canal carpien notamment)

Douleurs post-zostériennes

Douleurs neuropathiques associées au cancer (par compression ou envahissement nerveux)

Plexopathies post-radiques

Polyneuropathies

Neuropathies du diabète

Polyneuropathies idiopathique à petites fibres

Neuropathies alcooliques

Neuropathies toxiques et chimio-induites

Étiologies centrales

Accident vasculaire cérébral

Lésions médullaires traumatiques

Sclérose en plaques

Causes plus rares

Étiologies périphériques

Neuropathies du VIH

Neuropathies des maladies de système (lupus, PAN, Gougerot Sjögren, amylose)

Neuropathies carencielles ou métaboliques (autre que l'alcool)

Neuropathies médicamenteuses

Neuropathies génétiques (maladie de Fabry...)

Étiologies centrales

Syringomyélie

Autres lésions médullaires (tumeurs, lésions vasculaires...)

Lésions cérébrales (autres que les AVC)

Tableau 3 Éléments d'évaluation de la douleur neuropathique au cours de l'entretien dirigé par le médecin.

<i>Contexte familial et social, antécédents, mode d'apparition de la douleur, traitement, attente du patient</i>	Interrogatoire
<i>Localisation de la douleur</i>	Interrogatoire Schéma
<i>Douleur continue (intensité) au cours des dernières 24 heures</i>	EN/EVS/EVA ou Questionnaire concis sur les douleurs
<i>Symptômes neuropathiques</i>	EN/EVS/EVA
<i>Douleur paroxystique au cours des dernières 24 heures (intensité, fréquence des décharges électriques)</i>	Nombre de paroxysmes par jour
<i>Douleur provoquée (intensité, mode de déclenchement)</i>	Mode de déclenchement des douleurs provoquées (frottement, pression, froid)
<i>Paresthésies/dysesthésis (intensité)</i>	Questionnaires spécifiques de symptômes (NPSI) (pour le spécialiste)
<i>Impact fonctionnel sur l'activité générale, sur la marche, sur le travail habituel, le sommeil</i>	EN/EVS/EVA Périmètre de marche Questionnaire concis sur les douleurs
<i>Impact de la douleur sur l'humeur/anxiété</i>	Questions ouvertes ou Questionnaire concis sur les douleurs Autoquestionnaire HAD (pour le spécialiste)
<i>Soulagement apporté par le traitement</i>	EN ou EVS de soulagement Échelle d'impression clinique globale (catégorielle)

EN : échelle numérique entre 0 et 10, les extrémités correspondant à l'absence de douleur et la douleur maximale imaginable, ou 0 % absence de soulagement, 100 % soulagement maximal ; EVA : échelle visuelle analogique, règlette de 100 mm de long, le patient indique le niveau de sa douleur en déplaçant un curseur le long de cette ligne. La valeur des extrémités est notifiée aux patients de façon écrite et verbale lors de son utilisation « pas de douleur » « douleur maximale imaginable » ; EVS : échelle verbale simple utilisant des catégories ordonnées (absente, faible, modérée, forte, extrêmement forte) ; HAD : questionnaire Hospital Anxiety and Depression ; NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory.

Évaluation

Objectifs de l'évaluation

L'évaluation d'une douleur neuropathique a pour principaux objectifs, comme pour toute douleur chronique, de mesurer sa sévérité et son retentissement. Elle doit permettre de suivre son évolution, de débiter un traitement symptomatique et d'en évaluer les résultats à court et à long terme (grade A). Cette évaluation comporte une large partie non spécifique, similaire à celle de la douleur chronique en général et qui a déjà fait l'objet de recommandations [8], mais aussi quelques spécificités liées aux caractéristiques cliniques des douleurs neuropathiques.

Outils d'évaluation

Les échelles unidimensionnelles de douleur, validées et faciles d'emploi, peuvent être utilisées pour évaluer les différents aspects de la douleur neuropathique et son retentissement (grade A) et sont recommandées en pratique clinique (Tableau 3) [7,9]. Ces échelles peuvent être numériques, visuelles analogiques ou catégorielles (la plus utilisée étant l'échelle en cinq catégories : douleur absente,

faible, modérée, forte, extrêmement forte). Il est recommandé d'utiliser une de ces échelles pour évaluer l'intensité globale de la douleur neuropathique, l'intensité des principaux symptômes et son retentissement. Le questionnaire concis sur les douleurs non spécifique mais validé dans la douleur neuropathique du diabète et du zona (version française du Brief Pain Inventory) (grade A), est intéressant à cet égard car il comporte quatre questions permettant d'évaluer l'intensité douloureuse au cours des dernières 24 heures (douleur moyenne, minimale, maximale) et au moment présent [10]. À défaut de pouvoir utiliser une échelle d'autoévaluation, les échelles comportementales doivent être utilisées pour l'évaluation de l'intensité chez la personne non communicante, en particulier chez le jeune enfant et la personne âgée (accord professionnel). Il est important au cours du suivi de toujours utiliser la même échelle. La répétition de ces échelles dans le temps a un intérêt pour suivre l'évolution sous traitement.

Pour évaluer spécifiquement l'intensité des symptômes douloureux, il peut être utile, notamment pour le spécialiste, de recourir à des questionnaires spécifiques.

Les questionnaires validés dans la douleur chronique comme le McGill Pain questionnaire [11] disponible en français (questionnaire douleur de Saint Antoine, [12, 13] ou sa forme abrégée [14]) ne sont pas spécifiques des douleurs neuropathiques [7]. En revanche, certains autoquestionnaires comme le Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) ont été spécifiquement validés dans la douleur neuropathique (grade A) [7, 9]. Le NPSI permet d'évaluer de façon quantifiée les différents symptômes douloureux qui peuvent aussi être regroupés en cinq dimensions (brûlure, douleur profonde, douleur paroxystique, douleurs provoquée, paresthésies/dysesthésies) [4, 15] et est sensible au changement. D'autres questionnaires ont également été développés dans ce but comme la Neuropathic Pain Scale [16] (grade A) alors que d'autres (non traduits en français) ont été proposés pour évaluer les douleurs neuropathiques et non neuropathiques [17, 18] (grade B dans les douleurs neuropathiques). Une évaluation plus spécifique des symptômes dans les douleurs neuropathiques a pour avantage d'être plus précise qu'une simple évaluation globale, notamment pour suivre un patient au cours du temps après mise en route d'un traitement. Ainsi, cette évaluation permet d'évaluer si les traitements mis en œuvre améliorent l'ensemble des symptômes douloureux (ce qui est rarement le cas) et de définir quel est le symptôme le plus gênant pour le patient (par exemple : une allodynie au frottement peut être plus gênante que la douleur spontanée notamment dans les douleurs post-zostériennes ou les lésions traumatiques). L'évaluation des symptômes douloureux peut aussi conditionner au départ le choix d'un traitement : par exemple, les emplâtres de lidocaïne ont surtout leur place chez les patients présentant une allodynie au frottement.

Pour évaluer le retentissement des douleurs neuropathiques, plusieurs échelles de qualité de vie et de retentissement émotionnel ont été largement utilisées, notamment l'échelle SF-36 ou sa forme abrégée SF-12 [19, 20], le questionnaire EruoQol [21] ou le questionnaire concis sur les douleurs [10]. Ce dernier inclut sept questions relatives au retentissement de la douleur (sur l'activité générale, le sommeil, les relations sociales, l'humeur, le goût de vivre, la marche, le travail habituel). Il est simple, rapide, sensible au changement et validé dans les douleurs neuropathiques du diabète et du zona [22, 23]. Pour l'évaluation des comorbidités anxiodépressives des douleurs neuropathiques, de nombreuses échelles ont été utilisées telles que l'échelle de Beck, de Zung, la Profile Of Mood State (POMS) ou l'échelle Hospital Anxiety and Depression (HAD) [7] (grade A). L'échelle HAD présente l'avantage d'évaluer à la fois l'intensité des symptômes anxieux et dépressifs mais il ne s'agit pas d'un outil diagnostique du trouble [24]. Récemment, une échelle de qualité de vie (Neuropathic Pain Impact on Quality of Life [Neu-PiQoL]) a été spécifiquement validée pour l'évaluation de la qualité de vie des patients souffrant de douleurs neuropathiques [25] mais n'est pas encore disponible en français.

Pour le suivi, outre les échelles déjà citées, les échelles catégorielles de soulagement (aggravation, pas de changement, soulagement faible, modéré, fort, complet) ou la mesure du pourcentage de soulagement (de 0% : pas de soulagement, à 100% : soulagement total) sont toutes deux très sensibles aux traitements des douleurs neuropathiques [7].

En pratique, pour évaluer l'intensité de la douleur neuropathique, nous recommandons l'utilisation d'une échelle catégorielle, numérique ou visuelle analogique (grade A). Il est important au cours du suivi de toujours utiliser la même échelle. Cette évaluation peut être au mieux complétée par des mesures de l'intensité des symptômes douloureux par les mêmes échelles (brûlure, décharge électrique...) ou par des questionnaires spécifiques tels que le NPSI (pour le spécialiste) (grade A). Nous recommandons d'utiliser le questionnaire concis sur les douleurs pour l'évaluation de l'impact des douleurs neuropathiques et le questionnaire HAD (grade A) ou des questions ouvertes pour l'évaluation des comorbidités anxieuse et dépressive des douleurs neuropathiques. Pour le suivi, nous recommandons l'utilisation d'une échelle de soulagement (grade A).

Traitement

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux antalgiques de palier 1 tels que le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. D'autres classes thérapeutiques doivent être envisagées. Les données scientifiques disponibles sur ces classes thérapeutiques concernent, pour l'essentiel, la douleur neuropathique chronique des polyneuropathies diabétiques et les douleurs post-zostériennes.

L'efficacité de ces traitements est modérée dans l'ensemble et semble globalement similaire pour la plupart des étiologies, mais il existe des exceptions comme les radiculopathies chroniques et les neuropathies du VIH qui semblent plus difficiles à soulager avec les traitements existants [26–29].

Le choix du traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques ne dépend pas de l'intensité des douleurs comme dans les douleurs nociceptives.

Le choix du traitement médicamenteux repose sur l'efficacité la mieux établie, sur le meilleur rapport bénéfice-sécurité d'emploi, sur une éventuelle action conjointe sur les comorbidités (anxiété, dépression, troubles du sommeil) mais les critères économiques peuvent aussi intervenir.

Il est cependant important de souligner les points suivants :

- la plupart des données d'efficacité ou de tolérance comparative entre les différents traitements émanent de méta-analyses qui sont inférieures aux comparaisons directes. Cependant, le nombre d'études comparatives directes est en augmentation depuis quelques années [30, 31] ;
- les recommandations thérapeutiques sont fondées sur des études utilisant pour la plupart une monothérapie, alors qu'en pratique, la plupart des patients reçoivent des associations thérapeutiques. Des données récentes de traitements en association deviennent disponibles pour

certaines classes thérapeutiques [30,31];

- les traitements des douleurs neuropathiques ont une efficacité modérée, ce qui tient à l'effet placebo [32] mais aussi à la difficulté de déterminer des prédicteurs de la réponse aux traitements sur la base des études existantes. Ainsi, il n'est pas exclu que certains traitements dont l'efficacité était considérée comme négative sur la base des études publiées puissent être efficaces sur un sous-groupe particulier de patients. Des prédicteurs de la réponse à certains traitements ont cependant parfois pu être identifiés dans certaines études monocentriques [33,34].

Les présentes recommandations s'appliquent aux traitements disponibles en France (éventuellement sous forme d'une procédure d'Autorisation Temporaire d'Utilisation). Le **Tableau 4** récapitule le niveau de preuve obtenu pour les classes thérapeutiques évaluées dans les douleurs neuropathiques ainsi que leur statut vis-à-vis de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Traitements dont l'efficacité est démontrée avec un haut niveau de preuve (grade A)

Traitements dont l'efficacité a été établie dans plusieurs étiologies

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques et des antiépileptiques gabapentine et prégabaline est bien établie sur les douleurs neuropathiques d'étiologie variée (grade A) (Tableau 5).

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques et des antiépileptiques gabapentine et prégabaline est démontrée notamment dans les douleurs neuropathiques du diabète, les douleurs post-zostériennes [29,35–38] et pour la prégabaline dans les douleurs centrales d'origine médullaire [39,40]. Notons qu'il existe aussi des études négatives avec ces traitements [26,41–43]. Les posologies des tricycliques varient considérablement selon les études (25–150 mg/j) sans net effet dose-réponse démontré du fait de larges variations inter-individuelles. En revanche, il existe une efficacité dose-dépendante établie pour la prégabaline : ainsi, la dose de 150 mg/j est inconstamment efficace alors que la dose de 600 mg/j s'accompagne du meilleur taux de réponse [36]. Les antidépresseurs tricycliques ont une efficacité démontrée sur la douleur continue et paroxystique (grade A) [26] et, contrairement à une idée reçue, les antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) sont efficaces sur la douleur continue (grade A) [26]. L'effet de la prégabaline et des tricycliques sur l'allodynie mécanique au frottement est documenté par de rares études (grade B) [26,44,45]. La gabapentine et la prégabaline ont la même efficacité que les tricycliques tout au moins sur la base de deux études comparatives monocentriques dans les douleurs neuropathiques du diabète et/ou du zona [31,46]. Enfin, l'association de la gabapentine avec des tricycliques ou des morphiniques est plus efficace que chacun des traitements seuls et permet une réduction des posologies de chaque molécule selon deux études de niveau 1 [30,31].

La prégabaline et la gabapentine sont également bénéfiques sur les troubles du sommeil et la prégabaline est efficace sur les troubles anxieux associés à la douleur (grade A) [47]. Les tricycliques ont une efficacité établie dans la dépression (pour tous) et l'anxiété (pour la clomipramine qui possède une AMM dans le traitement des attaques de panique), mais généralement à des doses plus élevées que celles utilisées pour le traitement de la douleur (≥ 75 mg/j). Certains tricycliques peuvent aussi améliorer le sommeil (amitriptyline).

Les antidépresseurs tricycliques ont de nombreux effets indésirables (Tableau 5) et doivent être utilisés très prudemment chez la personne âgée [28]; ils ne sont pas recommandés en cas de pathologie cardiaque ischémique, de glaucome à angle étroit et d'adénome de prostate. Leur sécurité d'emploi est donc jugée plus faible que celle de la gabapentine et la prégabaline (accord professionnel). Cependant, ces traitements peuvent être efficaces à faibles doses (dès 25 mg/j) et à moindre coût par rapport aux antiépileptiques. Les effets indésirables de la prégabaline et de la gabapentine sont dépendants de la dose, y compris la prise de poids : les taux d'arrêt thérapeutique pour effets indésirables vont d'aucun pour 150 mg/j à 20% pour 600 mg/j pour la prégabaline [36]. Les posologies de ces traitements doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale. Dans une étude comparative, seuls deux effets indésirables différenciaient la gabapentine et la nortriptyline : la bouche sèche (plus fréquente avec la nortriptyline) et les troubles de concentration (plus fréquents avec la gabapentine) [31]. En revanche, une étude comparative entre amitriptyline et prégabaline a rapporté moins d'effets indésirables pour la prégabaline (25% contre 65% pour l'amitriptyline) malgré des doses faibles d'amitriptyline [46].

En première intention, la prescription en monothérapie d'un antidépresseur tricyclique (exemple : amitriptyline 25–150 mg/j) ou d'un antiépileptique gabapentinoïde (gabapentine 1200–3600 mg/j ou prégabaline 150–600 mg/j) est recommandée dans le traitement de la douleur neuropathique. Le choix entre ces classes thérapeutiques est fonction du contexte, des comorbidités associées, de leur sécurité d'emploi et de leur coût (moindre pour les tricycliques) (Tableau 6).

L'efficacité des opioïdes forts (oxycodone, morphine, méthadone) est établie sur la douleur neuropathique périphérique, notamment diabétique et post-zostérienne (grade A) [27,48]. Les doses nécessaires pour obtenir cette efficacité sont souvent élevées et nécessitent une titration individuelle. La prescription des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses ne doit être proposée qu'après échec des autres traitements disponibles en s'entourant des précautions d'emploi usuelles de l'utilisation des morphiniques au long cours (accord professionnel, mise au point de l'Afssaps 2004). Le risque d'abus a été estimé à 2,6% dans une étude systématique au long cours chez des patients suivis de près [49].

Tableau 4 Synthèse des traitements médicamenteux de niveau de preuve A ou B commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques et libellé des autorisations de mise sur le marché (AMM).

Traitements	Ndp	Grade de recommandation	AMM en analgésie chez l'adulte	Recommandation
<i>Antidépresseurs tricycliques</i>				
Amitriptyline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies, études négatives dans la douleur neuropathique du VIH)	AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention
Imipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 ^{re} intention
Clomipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 ^{re} intention
Maprotiline	2	B (présomption d'efficacité)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 ^{de} intention
<i>Antidépresseurs ISRNA</i>				
Duloxetine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique)	AMM douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention (polyneuropathie douloureuse du diabète)
Venlafaxine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie sensitive)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 ^{de} intention
<i>Antiépileptiques</i>				
Gabapentine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans les neuropathies douloureuses du diabète)	AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention
Prégabaline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans la radiculopathie lombosacrée et la douleur après AVC)	AMM douleur neuropathique périphérique et centrale de l'adulte	Recommandé en 1 ^{re} intention

Tableau 4 (Suite)				
Traitements	Ndp	Grade de recommandation	AMM en analgésie chez l'adulte	Recommandation
<i>Opiacés</i>				
Tramadol	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique y compris pour l'association avec le paracétamol)	AMM douleur modérée à intense	Recommandé en 2 nd e intention ou en 1 ^{re} intention si crises douloureuses ou douleur inflammatoire associée
Sulfate de morphine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en particulier douleur d'origine cancéreuse	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents ^a
Oxycodone	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur chronique d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents ^a
Emplâtres de lidocaïne	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la douleur post-zostérienne mais une étude multicentrique négative)	AMM douleur neuropathique post-zostérienne	Recommandé en 1 ^{re} intention dans la DPZ chez le sujet âgé présentant une allodynie chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués
Ndp : niveau de preuve.				
^a Les opiacés forts ne constituent pas un traitement de première intention de la douleur chronique non cancéreuse.				

Tableau 5 Initiation, doses d'entretien et principaux effets indésirables des traitements pharmacologiques recommandés dans la douleur neuropathique.

	Dose initiale et paliers d'augmentation ^a	Doses moyennes et maximales ^a	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfices
Imipramine Amitriptyline Clomipramine	10–25 mg le soir Paliers de 5 mg (sujet âgé) à 25 mg	75–150 mg/j, 1–2 fois/j max. : 300 mg/j (imipramine)	Dysurie, bouche sèche Hypotension orthostatique, céphalées Troubles de l'accommodation Constipation, sueurs, prise de poids Somnolence, vertiges, troubles cognitifs Troubles cardiovasculaires (rythme, conduction)	Glaucome à angle fermé Obstacle urétrorprostatique Infarctus du myocarde récent Abaissement du seuil épileptogène	Amélioration de la dépression à doses \geq 75 mg/j, amélioration de l'insomnie (amitriptyline), prévention des attaques de panique (clomipramine)
Duloxétine	30–60 mg Paliers de 30–60 mg	60–120 mg/j, 1–2 fois/j	Nausées/vomissements, constipation, anorexie Bouche sèche, impression vertigineuse Somnolence, insomnie, sueurs, fatigue	Insuffisance hépatique HTA non contrôlée	Amélioration de la dépression et de l'anxiété généralisée
Gabapentine	300 mg le soir (100 mg sujet âgé) Paliers de 100 mg (sujet âgé) à 300 mg	1200–3600 mg, 3 fois/j	Somnolence, asthénie, impression vertigineuse Nausées, anorexie, sécheresse de la bouche Céphalées, œdèmes périphériques Prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine. Réduire les doses chez la personne âgée	Amélioration des troubles du sommeil
Prégabaline	75–150 mg Paliers de 75 mg (25 mg sujet âgé)	300–600 mg, 2 fois/j en deux ou trois prises	Somnolence, asthénie, impression vertigineuse Nausées, anorexie, sécheresse de la bouche Céphalées, œdèmes périphériques Prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine Réduire les doses chez la personne âgée	Amélioration des troubles du sommeil et de l'anxiété généralisée

	Dose initiale et paliers d'augmentation ^a	Doses moyennes et maximales ^a	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfiques
Lidocaïne emplâtre médicamenteux	1–3 patchs/j selon l'étendue de l'aire douloureuse	1–3 patchs/j, 12 h/j	Effets locaux : prurit, irritation, allergie	À appliquer sur peau saine	Pas d'effet systémique
Opiacés forts	10–30 mg, 2 fois/j (morphine retard) Titration avec morphine rapide/4 h	Augmentation de la doses/48–72 h, de 30–50 % Titration individuelle	Nausées/vomissements, anorexie, constipation Flou visuel, bouche sèche, somnolence Fatigue, dysurie, prurit, troubles cognitifs	Précaution d'emploi propres aux morphiniques, pas en première intention	Rapidité de l'effet Efficacité sur la douleur nociceptive/inflammatoire
Tramadol	50 mg, 1–2 fois/j Paliers de 50–100 mg	200–400 mg/j en 2 à 4 prises 300 mg/j après 75 ans	Vertige, nausées/vomissements, constipation, somnolence Céphalées, sécheresse de la bouche, dysurie Clairance de la créatinine < 30 ml/h	Précautions d'emploi en cas d'association avec IRS, IRSNA et ADT Abaissement du seuil épileptogène	Rapidité de l'effet Efficacité sur la douleur nociceptive/inflammatoire

AVK : antivitamines K ; IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase ; ADT : antidépresseur tricyclique ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
^a Les posologies s'appliquent à l'adulte, pour l'enfant, mieux vaut s'adresser à un médecin algologue pédiatre.

La prescription d'opiacés forts est recommandée dans le traitement de la douleur neuropathique chronique (non cancéreuse) après échec des traitements de première intention utilisés en monothérapie et le cas échéant en association (voir l'item e de la section Règles de prescription [accord professionnel]). Cette prescription doit s'entourer des précautions d'emploi usuelles des opiacés au long cours.

Traitements dont l'efficacité a été établie dans un nombre restreint d'étiologies

L'efficacité de la duloxétine et de la venlafaxine est établie dans la polyneuropathie douloureuse du diabète (grade A) [27,50], mais seule la duloxétine possède une AMM dans le traitement de la douleur neuropathique du diabète (Tableau 5). Une efficacité comparable à celle de la prégabaline a été suggérée pour la duloxétine tout au moins sur la base d'une méta-analyse subventionnée par le laboratoire [51]. Dans une étude comparative directe, le taux de réponse sous venlafaxine était moindre que sous tricycliques dans les polyneuropathies douloureuses [52]. Ces traitements sont également efficaces sur la dépression et sur l'anxiété généralisée. Les effets indésirables sont dominés par des troubles gastro-intestinaux, mais des modifications cliniquement significatives ont été rapportées dans 5% des cas sous venlafaxine dans une étude contrôlée, ce qui doit inciter à la prudence en cas d'utilisation de doses élevées notamment chez le sujet âgé [45]. La duloxétine n'est pas recommandée en cas de pathologie hépatique sévère et, comme tous les antidépresseurs, n'est pas recommandée en cas d'hypertension artérielle non stabilisée.

L'efficacité du tramadol y compris en association avec le paracétamol, a été établie essentiellement dans les polyneuropathies sensitives (grade A) [53,54]. Il n'améliore pas en revanche les comorbidités (troubles anxieux et dépressifs) associées à la douleur neuropathique [47,55]. Son avantage réside dans son action sur les douleurs par excès de nociception, d'où son intérêt dans la prise en charge des douleurs dites « mixtes » (associant une composante neuropathique et par excès de nociception). Le tramadol n'est pas

dénué d'effets indésirables (43% d'arrêt thérapeutique pour effets indésirables dans une étude récente chez les blessés médullaires) [55] et peut notamment entraîner une confusion chez le sujet âgé. La prudence est également de règle en cas d'association avec les antidépresseurs agissant sur la recapture de la sérotonine ou mixtes (risque de syndrome sérotoninergique) [26].

L'efficacité des emplâtres de lidocaïne a été établie essentiellement sur la douleur post-zostérienne chez des patients présentant une allodynie au frottement (grade A) et ce traitement dispose d'une AMM européenne dans cette indication. Cependant, le gain thérapeutique par rapport au placebo est faible [56] et une étude européenne multicentrique récente était négative sur le critère primaire [57]. L'avantage des emplâtres de lidocaïne est lié à leur excellente tolérance (absence d'effets indésirables systémiques) par rapport à des traitements systémiques tels que la prégabaline [58]. Les emplâtres de lidocaïne ne doivent pas être utilisés sur peau lésée (par exemple, à la phase aiguë de l'éruption du zona). Ces traitements ne sont à ce jour disponibles que dans les pharmacies hospitalières et ne peuvent être initiés que par un médecin hospitalier avec renouvellement possible en médecine de ville.

La duloxétine est recommandée en première intention dans la polyneuropathie douloureuse du diabète. La venlafaxine n'est pas proposée en première intention compte tenu de l'absence d'AMM en France.

Le tramadol est recommandé en première intention dans les douleurs neuropathiques associées à une forte composante nociceptive associée à ces douleurs (accord professionnel) et en cas d'accès douloureux.

Les emplâtres de lidocaïne dont l'efficacité est modeste par rapport au placebo, mais dont la tolérance est bonne, sont recommandés en première intention dans la douleur post-zostérienne chez les sujets âgés souffrant d'allodynie au frottement et chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués.

Tableau 6 Comparaison de coût journalier des traitements médicamenteux pour des posologies moyennes dans la douleur neuropathique. Les prix mentionnés dans le tableau sont les prix publics remboursés à 65% par la caisse d'assurance maladie à la date de novembre 2009.

Molécules	Doses moyennes quotidiennes	Coût journalier Prix minimum (générique)—maximum (marque)
Gabapentine	1800 mg (600 mg × 3)	1,70–2,73 euros/j
Prégabaline	300 mg (150 mg × 2)	2,29 euros/j
Duloxétine	60 mg	1,19 euros/j
Amitriptiline	75 mg	0,21 euros/j
Imipramine	75 mg	0,12 euros/j
Clomipramine	75 mg	0,32–0,44 euros/j
Tramadol	200 mg (50 mg × 4)	0,71–2,14 euros/j

Traitements dont l'efficacité est démontrée avec un niveau de preuve intermédiaire (grade B - présomption d'efficacité)

Il existe une présomption d'efficacité (grade B) pour l'antidépresseur maprotiline dans les douleurs neuropathiques, pour l'antiépileptique valproate de sodium et le topique local capsaïcine dans les douleurs post-zostériennes (disponible en Autorisation Transitoire d'Utilisation nominative) et pour le cannabinoïde dronabinol (disponible en Autorisation Transitoire d'Utilisation nominative) dans les douleurs de la sclérose en plaques [26].

Traitements dont l'inefficacité est démontrée avec un haut niveau de preuve (grade A) ou un niveau de preuve intermédiaire (grade B)

Plusieurs traitements ont été évalués dans les douleurs neuropathiques avec une efficacité le plus souvent modeste ou négative dans ces douleurs. Il s'agit notamment des antidépresseurs sérotoninergiques qui sont surtout efficaces chez les patients déprimés [26,59] et des antiépileptiques bloqueurs des canaux sodiques ou potassiques (lamotrigine, topiramate, oxcarbazépine, lacosamide, lévétiracetam, zonisamide) [27]. L'utilisation de certains de ces traitements par le spécialiste peut cependant être justifiée en cas d'échec des traitements de première et seconde intention en l'absence d'alternative disponible compte tenu d'effets positifs parfois obtenus dans certaines indications : c'est notamment le cas pour la lamotrigine dont l'efficacité a été suggérée dans les douleurs centrales et les douleurs neuropathiques du VIH [26]. Concernant la carbamazépine, bien que ce produit dispose d'une AMM en France pour le traitement des douleurs neuropathiques, son efficacité n'a été suggérée que par des études anciennes de niveau 3 [26]. En outre, ce traitement est souvent mal toléré et comporte un grand nombre d'interactions médicamenteuses. Il n'y a donc pas lieu de le recommander désormais dans le traitement des douleurs neuropathiques (hormis le cas particulier de la névralgie faciale), compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques mieux tolérées et plus efficaces. Enfin, les neuroleptiques, les benzodiazépines (lorazépam, diazépam) et certains antagonistes glutamatergiques (mémantine, riluzole) ont fait la preuve de leur inefficacité dans les douleurs neuropathiques [26].

Traitements dont l'efficacité n'est pas établie (grade C)

De nombreux traitements restent largement utilisés en matière de douleur neuropathique, malgré l'absence de preuve de leur efficacité. C'est notamment le cas du clonazépam, très prescrit dans cette indication en France mais inconnu dans les autres pays pour cette indication. L'utilisation de ce traitement dans les douleurs neuropathiques est vraisemblablement liée à son efficacité sédatrice et anxiolytique et à sa facilité d'utilisation (en gouttes le plus souvent) mais concernant les douleurs proprement dites, cette utilisation ne repose pas sur une efficacité établie par des études contrôlées (seules quelques études ouvertes anciennes avaient suggéré son efficacité pour trai-

ter les douleurs paroxystiques notamment de la névralgie du trijumeau) [60]. En outre, il s'agit d'une benzodiazépine avec un risque potentiel de dépendance au long cours.

Il n'y a pas lieu de recommander le clonazépam dans le traitement des douleurs neuropathiques du fait de l'absence de preuve d'efficacité dans ces douleurs et du risque potentiel de dépendance au long cours. Si ce traitement à faibles doses est peu coûteux et peut avoir un bénéfice sur les troubles du sommeil ou l'anxiété associés à la douleur, il en est de même d'autres traitements démontrés efficaces dans les douleurs neuropathiques (dont certains sont également peu coûteux comme les tricycliques).

Traitements émergents

Récemment, l'efficacité à long terme (trois mois) d'applications uniques de patches de capsaïcine à haute concentration (8%) sur la zone douloureuse (pendant 60 ou 90 minutes) a été rapportée sur la douleur post-zostérienne et les neuropathies douloureuses du VIH [61–63].

Les patches de capsaïcine viennent d'obtenir une AMM européenne pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques, mais ne sont pas encore disponibles en France. L'intérêt de ces traitements réside dans leur faible risque d'effets indésirables systémiques et leur durée d'efficacité prolongée. Cependant, l'application initiale souvent très douloureuse nécessite une surveillance du patient de préférence en hôpital de jour pendant l'application et l'utilisation de traitements antalgiques. Enfin, les effets à très long terme d'applications répétées de capsaïcine sur la perception ne sont pas non plus clairement établis.

D'autres traitements pharmacologiques potentiellement intéressants sont représentés par la toxine botulinique A dont deux études ont rapporté l'intérêt au long cours après une série d'applications sous-cutanées dans les douleurs de mononeuropathie, notamment traumatique et la neuropathie douloureuse du diabète [33,64]. De même, les cannabinoïdes par voie sublinguale (non disponibles en France) semblent prometteurs pour les douleurs neuropathiques réfractaires [26,65]. Enfin, des nouvelles formulations de la gabapentine (gabapentine ER) mieux tolérées que la gabapentine sont en cours d'évaluation pour les douleurs neuropathiques [66].

Recommandations établies après accord professionnel

Règles de prescription (accord professionnel) (Tableau 7)

- les règles de prescription sont similaires pour tous les traitements. Hormis les traitements topiques, une titration est nécessaire à cause d'une grande variabilité

Tableau 7 Règles de prescription des médicaments dans la douleur neuropathique.**Mise en route du traitement**

Initiation à doses faibles puis augmentation des posologies par paliers selon la tolérance et l'efficacité pour les traitements systémiques (titration)

Durée du traitement

Traitement pendant plusieurs mois (≥ 6 mois)
Réévaluation de la tolérance et de l'efficacité à la fin de la titration puis de façon régulière
Réduction progressive possible des posologies au bout de 6 à 8 mois de traitement efficace à doses stables

Prise en charge des troubles associés

Traitement spécifique de l'anxiété, de la dépression ou des troubles du sommeil si le traitement des douleurs est insuffisant ou si ces troubles associés sont jugés suffisamment intenses

Traitement des autres types de douleurs souvent associées aux douleurs neuropathiques selon l'étiologie

interindividuelle. Il est habituel de commencer par de faibles doses et d'augmenter progressivement par paliers en fonctions de l'efficacité et de la tolérance (accord professionnel) ;

- b. une évaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance est nécessaire. Il est recommandé de revoir le patient au cours du premier mois de traitement afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance (accord professionnel) ;
- c. la titration doit se poursuivre, si la tolérance le permet jusqu'aux doses maximales reconnues comme efficaces avant de parler d'échec du traitement. Un traitement ainsi débuté et efficace doit être poursuivi pendant plusieurs mois (au moins six mois) (accord professionnel) ;
- d. en cas d'échec complet ou d'effets secondaires importants d'un médicament de première intention, il est légitime de le substituer contre un traitement de classe thérapeutique différente d'efficacité également démontrée (accord professionnel) ;
- e. en cas d'efficacité partielle d'un traitement de première intention, une association médicamenteuse peut être proposée entre médicaments de première intention (accord professionnel). Les associations recommandées doivent respecter les règles suivantes :
 - o associer de préférence des classes thérapeutiques distinctes ou des traitements de mécanismes d'action complémentaire, par exemple :
 - un antidépresseur tricyclique (imipramine, amitriptyline, clomipramine) et un antiépileptique (gabapentine ou prégabaline),
 - un antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine) et un antiépileptique (gabapentine ou prégabaline),
 - un opiacé (tramadol) et un antiépileptique (gabapentine ou prégabaline),

Tableau 8 Informations à donner aux patients.**Nature de l'information**

Les symptômes douloureux présents sont causés par une lésion des fibres nerveuses

Les antalgiques usuels (paracétamol, AINS, dextropropoxyphène) sont peu ou pas efficaces dans ce type de douleur

Les molécules prescrites sont souvent utilisées dans d'autres indications mais ont une activité analgésique propre (antidépresseurs, antiépileptiques)

Elles sont prescrites pour leur activité analgésique
Les traitements proposés ont une efficacité souvent partielle sur la douleur

Informé du bénéfice attendu et des effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves
Le délai d'action peut être retardé (plusieurs jours à plusieurs semaines)

L'efficacité peut être variable sur les divers symptômes douloureux

Le traitement ne doit pas être interrompu trop tôt en cas d'efficacité

Les traitements administrés par voie orale doivent impérativement être arrêtés progressivement pour éviter un risque de sevrage brutal à l'arrêt

La plupart des effets indésirables surviennent au cours de l'augmentation des doses mais beaucoup sont réversibles

Les traitements sont à prendre de façon systématique
Plusieurs traitements successifs peuvent être nécessaires avant d'aboutir à un résultat satisfaisant

- un traitement topique (emplâtres de lidocaïne) et un traitement systémique (antidépresseur, antiépileptique, ou opiacé) ;

- o tenir compte du risque de certaines associations médicamenteuses. Ainsi, il est conseillé d'éviter d'associer le tramadol avec les antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), ou d'associer deux antidépresseurs de la même classe ;

- f. le traitement de la douleur neuropathique ne doit pas surseoir à une prise en charge des autres symptômes tels qu'une douleur d'un autre type associée, et des troubles de l'humeur ou des troubles du sommeil. De même, ce traitement ne doit pas dispenser d'un traitement de la cause, si cela est possible.

Information à donner aux patients (accord professionnel)

Les mécanismes de la douleur neuropathique et les objectifs des traitements entrepris doivent être expliqués de façon simple et claire pour le patient (Tableau 8).

Demande d'avis spécialisé (accord professionnel)

Le médecin généraliste doit adresser le patient aux spécialistes dans les situations suivantes :

Tableau 9 Synthèse des arguments scientifiques de niveau de preuve B pour les traitements non médicamenteux évalués dans les douleurs neuropathiques.

Traitements	Niveau de preuve scientifique	Grade de recommandation	Recommandation
Neurostimulation transcutané	2	B (présomption d'efficacité)	Recommandée dans douleur neuropathique périphérique localisée
Neurostimulation médullaire	2	B (présomption d'efficacité)	Recommandée dans les lombosciatiques chroniques postopératoires avec radiculalgie prédominante
Thérapie cognitivocomportementale	2	B (présomption d'efficacité)	Peut être proposée
Acupuncture	2	B (présomption d'efficacité dans la douleur post-zostérienne)	Peut être proposée dans la douleur post-zostérienne

- la nécessité d'un soulagement estimée comme urgente en raison de l'intensité des douleurs ou de comorbidités psychiatriques sévères (dépression, anxiété importante) ;
- un échec de traitement bien conduit [67] se définissant par :
 - l'échec de plusieurs classes thérapeutiques différentes du fait d'une inefficacité aux doses maximales tolérées ou d'effets indésirables,
 - l'efficacité modeste (< 30% d'effet sur la douleur) d'une association médicamenteuse ;
- un abus médicamenteux ;
- un échec d'une initiation de traitement par morphiniques à des doses de 120 mg d'équivalent de morphine par jour [28] ;
- en cas de litiges et/ou de facteurs socioprofessionnels prédominants.

Recommandations pour les traitements médicaux non pharmacologiques

La neurostimulation transcutanée est efficace sur la douleur neuropathique périphérique focale, notamment les neuropathies diabétiques et les lésions nerveuses post-traumatiques (grade B) [60] (Tableau 9).

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive du cortex moteur n'est pas encore utilisable en routine mais semble efficace tout au moins à court terme dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales [64].

La psychothérapie, et en particulier la thérapie cognitivocomportementale, peut être proposée dans la prise en charge de la douleur neuropathique en cas de comorbidité anxieuse et de difficulté d'ajustement à la douleur (grade B).

Il existe une présomption d'efficacité de l'acupuncture dans la douleur post-zostérienne (grade B).

Recommandations pour les traitements invasifs des douleurs neuropathiques

La neurostimulation médullaire peut être proposée après échec des traitements médicamenteux bien conduits dans les lomboradiculalgies chroniques postopératoires (grade B) [60,68], les meilleures indications étant représentées par

une composante neuropathique (radiculalgie) persistante (grade B) (Tableau 9). Dans les autres types de douleur neuropathique périphérique, les preuves sont encore insuffisantes (grade C).

Dans les douleurs neuropathiques centrales et plexiques, incluant les douleurs de membre fantôme, réfractaires aux traitements médicamenteux, la stimulation du cortex moteur peut être proposée par des centres spécialisés (grade B) [60,69].

L'analgésie intrathécale utilisant la morphine, la clonidine, ou plus récemment le ziconotide, peut être proposée en cas de douleur neuropathique réfractaire même si les preuves de l'efficacité de ces traitements sont faibles dans les douleurs neuropathiques proprement dites (grade B pour la morphine intrathécale dans les douleurs chroniques ; grade C pour la morphine et la clonidine dans les douleurs neuropathiques ; grade A pour le ziconotide dans les douleurs chroniques réfractaires) [70].

Enfin, dans les douleurs d'avulsion plexique, la DREZotomie (*dorsal root entry zone*) peut être proposée par des centres spécialisés [71] (grade C).

Annexe 1. Composition du comité d'organisation du groupe de travail et du groupe de lecture.

Comité d'organisation

Président

LANTERI-MINET Michel-Neurologue - Nice

Membres

ATTAL Nadine-Neurologue - Boulogne-Billancourt
 BLOND Serge-Neurochirurgien - Lille
 BERTIN Philippe-Rhumatologue - Limoges
 BOUHASSIRA Didier-Neurologue - Boulogne-Billancourt
 BRUXELLE Jean-Anesthésiste-réanimateur - Paris
 ESCHALIER Alain-Pharmacologue - Clermont-Ferrand
 FLETCHER Dominique-Anesthésiste-réanimateur - Garches
 LAURENT Bernard-Neurologue - Saint-Étienne
 SERRIE Alain-Anesthésiste-réanimateur - Paris

Groupe de travail**Coordination**

LANTERI-MINET Michel-Neurologue - Nice

Cellule de rédaction

ATTAL Nadine-Neurologue - Boulogne-Billancourt
 BOUHASSIRA Didier-Neurologue - Boulogne-Billancourt
 MARTINEZ Valéria-Anesthésiste-réanimateur - rédactrice
 du draft - Boulogne-Billancourt

Membres

ADAM Frédéric-Anesthésiste-réanimateur - Boulogne-Billancourt
 ALCHAAR Haiel-Neurologue - Nice
 ESTEBE Jean-Pierre-Anesthésiste-réanimateur - Rennes
 MICK Gérard-Neurologue - Voiron
 PIONCHON Paul-Odontologiste - Clermont-Ferrand
 RACHIERU Petronela-Onco-hématologue/orientation
 pédiatrie - Angers
 RADAT Françoise-Psychiatre - Bordeaux
 RAMBAUD Loïc-Neurologue - Saint-Genis Laval
 RAT Patrice-Médecin généraliste/orientation gérontologie - Marseille
 SERRIE Alain-Anesthésiste-réanimateur - Paris
 SICHERE Patrick Sichère-Rhumatologue - Paris
 VERGNE-SALLE Pascale-Rhumatologue - Limoges

Groupe de lecture**Anesthésie-réanimation (10)**

ALIBEU Jean-Pierre - Grenoble
 ANNEQUIN Daniel - Paris
 BALLY Jacques - Fort-de-France (Martinique)
 BALP Laurent - Lons-Le-Saunier
 BOUJU Philippe - Aulnay-Sous-Bois
 BRASSEUR Louis - Boulogne-Billancourt
 CANTAGREL Nathalie - Toulouse
 KONG A SIOU Didier - Montpellier
 PERONNET Denis - Macon
 WONG FAT Richard - Papeete Tahiti

Gériatrie (3)

BLOCH Frédéric - Paris
 CAPRIZ-RIBIÈRE Françoise - Nice
 FILBET Marilène - Pierre-Bénite

Médecine générale (9)

CHEMINET Jacques - Poitiers
 CHVETZOFF Gisèle (orientation oncologie) - Lyon
 DELORME Thierry - Paris
 DELORME-MORIN Claire - Bayeux
 KARCHER Patrick - Schiltigheim
 ROUSSEL Philippe - Marseille
 SORIOT Vincent - Abbeville
 TEYSSIER Ravo - Aubenas

VUILLEMIN Nicole (orientation oncologie) - Vandœuvre-Les-Nancy

Médecine interne (1)

SOREL Marc - Nemours

Médecine physique et réadaptation fonctionnelle (5)

HEURLEY Gilbert - Hyères
 MOREL-FATIO Michel - Coubert
 SERGENT Jean-Loup - Ajaccio
 VEYS Bruno - Berck-sur-Mer
 VOLCKMANN Pierre - Marcy-l'Étoile

Neurochirurgie (2)

MERTENS Patrick - Lyon
 PERAGUT Jean-Claude - Marseille

Neurologie (9)

BROCHET Bruno - Bordeaux
 CLAVELOU Pierre - Clermont-Ferrand
 CREAC'H Christelle - Saint-Étienne
 DOUSSET Virginie - Bordeaux
 GERAUD Gilles - Toulouse
 GIRAUD Pierric - Annecy
 GOUJON Colette - Créteil
 PEYRON Rolland - Saint-Étienne
 VALADE Dominique - Paris

Pédiatrie (3)

FOURNIER-CHARRIÈRE Elisabeth - Le Kremlin-Bicêtre
 TOURNIAIRE Barbara - Paris
 WOOD Chantal - Paris

Pharmacologie (2)

DUBRAY Claude - Clermont-Ferrand
 PICKERING Gisèle - Clermont-Ferrand

Psychiatrie/Psychologie (4)

LESTRADE Cécile - Toulouse
 SERRA Eric - Amiens
 BIOY Antoine - Le Kremlin-Bicêtre
 DEFONTAINE-CATTEAU Marie-Claude - Lille

Rhumatologie (8)

BERA-LOUVILLE Anne - Lille
 BODIN Michel - Griselles
 DUPLAN Bernard - Aix-Les-Bains
 MECHTOUF Kamel - Toulon
 MILLETRE-BERNARDIN Marina - Nice
 PERROT Serge - Paris
 POUPLIN Sophie - Rouen
 TREVES Richard - Limoges

Pour la partie démarche évaluation

Soins infirmiers (5)

COULLET Pierre - Nice
 GAUTIER Jean-Michel - Montpellier
 LE GALL Jocelyne - Rennes
 MEASSON Laïlla - Lyon
 MOREAUX Thierry - Paris
 THIBAUT Pascale - Paris
 Secrétariat administratif : Pascaline LAVALADE - Nice.

Références

- [1] Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations. *Eur J Neurol* 2004;11:577–81.
- [2] 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;70:1630–5.
- [3] Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–7.
- [4] Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008;138:343–53.
- [5] Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
- [6] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. TO19 - Développement et validation d'un outil d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques. *Pain* 2004;114:29–36.
- [7] Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, R Baron, L Garcia-Larrea, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *E J Neurol* 2009 [in press].
- [8] Anaes. Reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. *Argumentaire* 2008.
- [9] Attal N, Bouhassira D. *Stratégies d'évaluation des douleurs neuropathiques*. Elsevier Masson SAS, Paris, Neurologie, 17-035-A-68, 2010.
- [10] Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129–38.
- [11] Melzack R. The Mac Gill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:275–99.
- [12] Boureau F, Luu M, Doubrère JF, Gay C. Élaboration d'un questionnaire d'auto-évaluation de la douleur par liste de qualificatifs. Comparaison avec le McGill Questionnaire de Melzack. *Thérapie* 1984;39:119–29.
- [13] Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain* 1992;50:59–65.
- [14] Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30:191–7.
- [15] Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Al-Chaar M, Gautron M, Boureau F, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004;108:248–57.
- [16] Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997;48:332–8.
- [17] Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain* 2009;144:35–42.
- [18] Victor TW, Jensen MP, Gammaitoni AR, Gould EM, White RE, Galer BS. The dimensions of pain quality: factor analysis of the Pain Quality Assessment Scale. *Clin J Pain* 2008;24:550–5.
- [19] Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
- [20] Ware Jr J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220–33.
- [21] Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53–72.
- [22] Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004;5:344–56.
- [23] Zelman DC, Gore M, Dukes E, Tai KS, Brandenburg N. Validation of a modified version of the Brief Pain Inventory for painful diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:401–10.
- [24] Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- [25] Poole HM, Murphy P, Nurmikko TJ. Development and preliminary validation of the NePIQoL: a quality-of-life measure for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:233–45.
- [26] Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.
- [27] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. Treatment of neuropathic pain. In: *Handbook of neurological management*. 2009 [in press].
- [28] 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.
- [29] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289–305.
- [30] 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;352:1324–34.
- [31] Gilron I, Baley JM, Tu D, Holdern DR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009 [in press].
- [32] Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH. Clinical outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology* 2008;28:263–72.
- [33] Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin a induces direct analgesic effects in neuropathic pain: a double blind placebo controlled study. *Ann Neurol* 2008;64:274–83.
- [34] Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P, Max MB, Raja S. Basal heat pain thresholds predict opioid analgesia in patients with postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 2006;104:1243–8.
- [35] Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD005454.

- [36] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy; findings from seven randomized controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448–54.
- [37] Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD005452.
- [38] Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007076.
- [39] Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792–800.
- [40] Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, Van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008;136:150–7.
- [41] Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130:66–75.
- [42] Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, Arnér S, Biber B, Boivie J, et al. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. *Pain* 2008;138:255–66.
- [43] Baron R, Freynhagen R, Tolle T, Cloutier C, Léon T, Murphy T, et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2009 [in press].
- [44] Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008;9:1006–17 [class I].
- [45] Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697–706.
- [46] Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009;26(10):1019–26.
- [47] O'Connor AB. Neuropathic pain. Quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95–112.
- [48] Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043–52.
- [49] Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, Cleeland CS, Yang K, Friedman M, et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007;23:287–99.
- [50] 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.
- [51] Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine versus pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009;9:6.
- [52] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60(8):1284–9.
- [53] Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726.
- [54] Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:147–61.
- [55] Norrbrink Budh C, Kowalski J, Lungeberg T. A comprehensive pain management programme comprising educational, cognitive and behavioural interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. *J Rehabil Med* 2006;38:172–80.
- [56] Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD004846.
- [57] Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Böster I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. *Clin Drug Investig* 2009;29:393–408.
- [58] Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Stergelwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Op* 2009;27:1663–76.
- [59] Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brøsen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139:275–83.
- [60] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013–28.
- [61] Simpson DM, Brown S, Tobias J, NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305–13.
- [62] Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:702–10.
- [63] Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Man Jr B, Rauck R, et al. NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2009;7, 1106–1102.
- [64] Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473–8.
- [65] 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;133:210–20.
- [66] Irving G, Jensen M, Cramer M, Wu J, Chiang Y-K, Tark M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2009;25:185–92.
- [67] Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009.
- [68] Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007;132(1–2):179–88.
- [69] Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P, Bruckert R, Lepetit H, Créange A, et al. Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 2009;132:1463–71.
- [70] Kress HG, Simpson KH, Marchettini P, Ver Donck A, Varrassi G. Intrathecal therapy: what has changed with the introduction of ziconotide. *Pain Pract* 2009;9:338–47.
- [71] 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.