

# Recommandations

## Les douleurs neuropathiques chroniques

Diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire



### Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

Valeria Martinez (Garches), Nadine Attal (Boulogne-Billancourt), Didier Bouhassira (Boulogne-Billancourt), Michel Lanteri-Minet (Nice), pour la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

## 1 INTRODUCTION

### 1.1. THÈME ET JUSTIFICATION DES RECOMMANDATIONS

Les présentes recommandations professionnelles concernant les douleurs neuropathiques ont été élaborées à la demande de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur 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 (cf. annexe).

Ces recommandations concernent essentiellement les douleurs neuropathiques chroniques (de durée au moins égale à 3 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 3 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 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 traitement de la douleur.

### 1.2. 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 Grades A, B ou C selon la méthode de l'ANAES 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'EFNS (*European Federation of the Neurological Society*) (Brainin et al., 2004).

### 1.3. 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 » (Treede et al., 2008),

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** (Bouhassira et al., 2008). Les douleurs neuropathiques ne sont donc pas l'exclusivité du neurologue et n'apparaissent pas seulement dans un contexte neurologique.

A 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 (Attal et al., 2008). L'objectif de ces recommandations pour la pratique clinique est de synthétiser 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.

## 2 DIAGNOSTIC

### 2.1. 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 sémiologie douloureuse particulière. En effet, la sémiologie 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 allodynie - douleur en réponse à une stimulation qui normalement ne provoque pas de douleur - au frottement, plus rarement allodynie ou hyperalgésie - augmentation de la réponse à

Tableau 1 - Principaux éléments cliniques orientant vers le diagnostic d'une douleur neuropathique.	
Contexte de survenue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésion ou maladie connue ou suspectée du système nerveux</li> <li>• Contexte particulier (post-opératoire, traumatique) pouvant s'accompagner d'une lésion nerveuse</li> <li>• 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</li> </ul>
Description des douleurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractéristiques particulières des douleurs spontanées continues (brûlure, froid douloureux) ou paroxystiques (décharges électriques)</li> <li>• Association à des douleurs provoquées (par le frottement, la pression, le froid ou le chaud) - l'allodynie au frottement et au froid étant plus caractéristique de ces douleurs</li> </ul>
Sensations positives non douloureuses associées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Engourdissement, fourmillements, picotements, démangeaisons</li> </ul>
Signes neurologiques négatifs dans la zone douloureuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit thermo-algique (piqûre, chaud, froid)</li> <li>• Autre déficit sensitif (tact, proprioception)</li> <li>• Déficit moteur</li> <li>• Autres (anomalies de réflexes...)</li> </ul>
Signes neurologiques positifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allodynie au frottement, à la pression, au froid, au chaud</li> </ul>
Aire douloureuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La douleur siège dans un territoire déficitaire systématisé compatible avec une lésion neurologique périphérique ou centrale</li> </ul>

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 (Bennett et al., 2007). Parmi eux, l'**outil DN4** (Douleur Neuropathique en 4 Questions) (Tableau 2) 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 (Bouhassira et al., 2005 ; Cruccu et al., 2009) (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 recommandations 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 débiter 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 2.2).

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).

## 2.2. 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 3**. Pour le diagnostic lésionnel, nous renvoyons le lecteur aux recommandations existantes (voir notamment : recommandations HAS 2007 pour le diagnostic de lésion nerveuse périphérique ; 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).

Tableau 2 - Douleur neuropathique en 4 questions.

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".		
<b>Question 1 - La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?</b>		
	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Question 2 - La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?</b>		
	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Question 3 - La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?</b>		
	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Question 4 - La douleur est-elle provoquée ou augmentée par ?</b>		
	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oui = 1 point	Non = 0 point	Score du patient : /10

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

### 3 ÉVALUATION

#### 3.1. 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

termes (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 (ANAES 1998), mais aussi quelques spécificités liées aux caractéristiques cliniques des douleurs neuropathiques.

#### 3.2. 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 4) (Crucchi et al.,

Tableau 3 - Principales étiologies des douleurs neuropathiques chez l'adulte en population générale.

#### CAUSES FRÉQUENTES

##### Etiologies 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 idiopathiques à petites fibres
- Neuropathies alcooliques
- Neuropathies toxiques et chimio-induites

##### Etiologies centrales

- Accident vasculaire cérébral
- Lésions médullaires traumatiques
- Sclérose en plaques

#### CAUSES PLUS RARES

##### Etiologies périphériques

- Neuropathies du VIH
- Neuropathies des maladies de système (lupus, PAN, Gougerot-Sjögren, amylose)
- Neuropathies carenciales ou métaboliques (autres que l'alcool)
- Neuropathies médicamenteuses
- Neuropathies génétiques (maladie de Fabry...)

##### Etiologies centrales

- Syringomyélie
- Autres lésions médullaires (tumeurs, lésions vasculaires...)
- Lésions cérébrales (autres que les AVC)

Tableau 4 - Éléments d'évaluation de la douleur neuropathique au cours de l'entretien dirigé par le médecin.

Contexte familial et social, antécédents, mode d'apparition de la douleur, traitement, attente du patient	- Interrogatoire
Localisation de la douleur	- Interrogatoire - Schéma
Douleur continue (intensité) au cours des dernières 24 heures	- EN/EVS/EVA Ou - Questionnaire concis sur les douleurs
Symptômes neuropathiques : - douleur paroxystique au cours des dernières 24 heures (intensité, fréquence des décharges électriques) - douleur provoquée (intensité, mode de déclenchement) - paresthésies/dysesthésis (intensité)	- EN/EVS/EVA - Nombre de paroxysmes par jour - Mode de déclenchement des douleurs provoquées (frottement, pression, froid) - Questionnaires spécifiques de symptômes (NPSI) (pour le spécialiste)
Impact fonctionnel sur l'activité générale, sur la marche, sur le travail habituel, le sommeil	- EN/EVS/EVA - Périmètre de marche - Questionnaire concis sur les douleurs
Impact de la douleur sur l'humeur/anxiété	- Questions ouvertes ou Questionnaire concis sur les douleurs - Autoquestionnaire HAD (pour le spécialiste)
Soulagement apporté par le traitement	- EN ou EVS de soulagement - Echelle d'impression clinique globale (catégorielle)
<p>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.</p> <p>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 ».</p> <p>EVS : échelle verbale simple utilisant des catégories ordonnées (absente, faible, modérée, forte, extrêmement forte).</p> <p>HAD : Questionnaire Hospital Anxiety and Depression.</p> <p>NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory.</p>	

2009 ; Attal et Bouhassira, 2009). Ces échelles peuvent être numériques, visuelles analogiques ou catégorielles (la plus utilisée étant l'échelle en 5 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 4 questions permettant d'évaluer l'intensité douloureuse au cours des dernières 24 heures (douleur moyenne, minimale, maximale) et au moment présent (Cleeland et Ryan, 1994). A défaut de pou-

voir 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* (Melzack, 1975) disponible en français (questionnaire douleur de Saint-Antoine [Boureau et al.,

1984, 1992]) ou sa forme abrégée (Melzack, 1987) ne sont pas spécifiques des douleurs neuropathiques (Cruccu et al., 2009). En revanche, certains auto-questionnaires comme le *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI) ont été spécifiquement validés dans la douleur neuropathique (Grade A) (Attal et Bouhassira, 2009 ; Cruccu et al., 2009). Le NPSI permet d'évaluer de façon quantifiée les différents symptômes douloureux qui peuvent aussi être regroupés en 5 dimensions (brûlure, douleur profonde, douleur paroxystique, douleurs provoquée, paresthésies/dysesthésies) (Bouhassira et al., 2004 ; Attal et al., 2008) et est sensible au changement. D'autres questionnaires ont également été développés dans ce but comme la *Neuropathic Pain Scale* (Galer et Jensen, 1997) (Grade A), alors que

d'autres (non traduits en français) ont été proposés pour évaluer les douleurs neuropathiques et non neuropathiques (Dworkin et al., 2009 ; Victor et al., 2007) (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 (Ware and Sherbourne, 1992 ; Ware et al., 1996), le questionnaire EruoQol (Brooks, 1996) ou le Questionnaire Concis sur les Douleurs (Cleeland et Ryan, 1992). Ce dernier inclut 7 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 (Coplan et al., 2004 ; Zelman et al., 2005). Pour l'évaluation des comorbidités anxio-dépressives des douleurs neuropathiques, de nombreuses échelles ont été utilisées telles que l'échelle de Beck, de Zung, la POMS (*Profile of Mood State*) ou l'échelle *Hospital Anxiety and Depression*, HAD (Cruccu et al., 2009) (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 (Zigmond et Snaith, 1983). Récemment, une échelle de qualité de vie (NeuPiQol, *Neuropathic Pain Impact on Quality of Life*) a été spécifiquement validée pour l'évaluation de la qualité de vie des patients souffrant de douleurs neuropathiques (Poole et al., 2009), 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 (Cruccu et al., 2009).

### 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 dou-

loueurs 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).

## 4 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 (Attal et al., 2006, 2009 ; Dworkin et al., 2007 ; Finnerup et al., 2005).

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

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 (Gilron et al., 2005, 2009).

- 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 (Gilron et al., 2005, 2009).

- Les traitements des douleurs neuropathiques ont une efficacité modérée, ce qui tient à l'effet placebo (Katz et al., 2008), 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 (ex : Ranoux et al., 2008 ; Edwards et al., 2006).

Les présentes recommandations s'appliquent aux traitements disponibles en France (éventuellement sous forme d'une procédure d'Autorisation Temporaire d'Utilisation). Le **Tableau 5** 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.

#### 4.1. TRAITEMENTS DONT L'EFFICACITÉ EST DÉMONTRÉE AVEC UN HAUT NIVEAU DE PREUVE (GRADE A)

##### 4.1.1. Traitements dont l'efficacité a été établie dans plusieurs étiologies (Tableau 6)

L'efficacité des **antidépresseurs tricycliques** et des **antiépileptiques gabapentine** et **prégabaline** est bien établie sur les douleurs neuropathiques d'étiologie variée (Grade A). Leur efficacité est démontrée notamment dans les douleurs neuropathiques du diabète, les douleurs post-zostériennes (Finnerup et al., 2005 ; Saarto et Wiffen, 2007 ; Freeman et al., 2008 ; Wiffen et al., 2005 ; Moore et al., 2009) et pour la prégabaline dans les douleurs centrales d'origine médullaire (Siddall et al., 2006 ; Vranken et al., 2008). Notons qu'il existe aussi des études négatives avec ces traitements (Attal et al., 2006 ; Khoromi et al., 2007 ; Gordh et al., 2008 ; Baron et al., 2009a). Les posologies des tricycliques varient considérablement selon les études (25-150 mg/jour) 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/jour est inconstamment efficace, alors que la

**Tableau 5 - Synthèse des traitements et libellé des Autorisations de Mise sur**

Traitements	Ndp
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>	
Amitriptyline	1
Imipramine	1
Clomipramine	1
Maprotiline	2
<b>Antidépresseurs ISRNA</b>	
Duloxétine	1
Venlafaxine	1
<b>Antiépileptiques</b>	
Gabapentine	1
Prégabaline	1
<b>Opiacés</b>	
Tramadol	1
Sulfate de morphine	1
Oxycodone	1
<b>Emplâtres de lidocaïne</b>	1

*\* Les opiacés forts ne constituent pas un traitement de première*

dose de 600 mg/jour s'accompagne du meilleur taux de réponse (Freeman et al., 2008). Les antidépresseurs tricycliques ont une efficacité démontrée sur la douleur continue et paroxystique (Grade A) (Attal et al., 2006) et, contrairement à une idée reçue, les antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) sont efficaces sur la

**médicamenteux de niveaux de preuve A ou B commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques le Marché (AMM).**

Grade de recommandation	AMM en analgésie chez l'adulte	Recommandation
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 <sup>re</sup> intention
A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 <sup>re</sup> intention
A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 <sup>re</sup> intention
B (présomption d'efficacité)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 <sup>de</sup> intention
A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique)	AMM douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte	Recommandé en 1 <sup>re</sup> intention (polyneuropathie douloureuse du diabète)
A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie sensitive)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 <sup>de</sup> intention
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 <sup>re</sup> intention
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 <sup>re</sup> intention
A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique y compris pour l'association avec le paracétamol)	AMM douleur modérée à intense	Recommandé en seconde intention ou en première intention si crises douloureuses ou douleur inflammatoire associées
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 (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents *
A (preuve scientifique d'efficacité dans la douleur post-zostérienne mais une étude multicentrique négative)	AMM douleur neuropathique post-zostérienne	Recommandé en 1 <sup>re</sup> intention dans la DPZ chez le sujet âgé présentant une allodynie chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués

*intention de la douleur chronique non cancéreuse. Ndp : Niveau de preuve*

douleur continue (Grade A) (Attal et al., 2006). L'effet de la prégabaline et des tricycliques sur l'allodynie mécanique au frottement est documenté par de rares études (Grade B) (Stacey et al., 2008 ; Attal et al., 2006 ; Rowbotham et al., 2005). 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 (Bansal et al., 2009 ; Gilron et al., 2009). 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 poso-

logies de chaque molécule selon deux études de niveau 1 (Gilron et al., 2005, 2009).

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) (O'Connor, 2009). 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 ( $\geq 75$  mg/jour). Certains tricycliques peuvent aussi améliorer le sommeil (amitriptyline).

Les antidépresseurs tricycliques ont de nombreux effets indésirables (Tableau 7) et doivent être utilisés très prudemment chez la personne âgée (Dworkin et al., 2007) ; 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 doses faibles (dès 25 mg/jour) 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/jour à 20 % pour 600 mg/jour pour la prégabaline (Freeman et al., 2008). Les posologies de ces traitements doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale. Dans une étude comparative, seuls deux effets indésirables différencient la gabapentine et la nortriptyline : la bouche sèche (plus fréquente avec la nortriptyline) et les troubles de concentration (plus fréquents avec la gabapentine) (Gilron et al., 2009). En revanche, une étude comparative entre amitriptyline et prégabaline a rapporté moins d'effets indésirables pour la prégabaline (25 % contre 65 % pour l'amitriptyline)

**Tableau 6 - Comparaison de coût journalier des traitements médicamenteux pour des posologies moyennes dans la douleur neuropathique.**

Molécules	Doses moyennes quotidiennes	Coût journalier Prix minimum (générique)- maximum (marque)
Gabapentine	1 800 mg (600 mg x 3)	1,70 à 2,73 euros/j
Prégabaline	300 mg (150 mg x 2)	2,29 euros/j
Duloxétine	60 mg	1,19 euros/j
Amitriptyline	75 mg	0,21 euros/j
Imipramine	75 mg	0,12 euros/j
Clomipramine	75 mg	0,32 à 0,44 euros/j
Tramadol	200 mg (50 mg x 4)	0,71 à 2,14 euros/j

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.

malgré des doses faibles d'amitriptyline (Bansal et al., 2009).

**En première intention**, la prescription en monothérapie d'un antidép-

resseur tricyclique (exemple : amitriptyline 25-150 mg/jour) ou d'un antiépileptique gabapentinoïde (gabapentine 1 200-3 600 mg/jour ou prégabaline 150-600 mg/jour) est recommandée dans le traite-

**Tableau 7 - Initiation, doses d'entretien et principaux effets indésirables**

	Dose initiale et paliers d'augmentation*	Doses moyennes et maximales *
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)
Duloxétine	30 à 60 mg Paliers de 30 à 60 mg	60-120 mg/j, 1-2 fois/j
Gabapentine	300 mg le soir (100 mg sujet âgé) Paliers de 100 mg (sujet âgé) à 300 mg	1 200-3 600 mg, 3 fois/j
Prégabaline	75-150 mg Paliers de 75 mg (25 mg sujet âgé)	300-600 mg, 2 fois/j en deux ou trois prises.
Lidocaïne emplâtre médicamenteux	1 à 3 patchs/j selon l'étendue de l'aire douloureuse	1-3 patchs/j, 12 h/j
Opiacés forts	10-30 mg, 2 fois/j (morphine retard) Titration avec morphine rapide/4h	Augmentation de la dose/48 à 72h, de 30 à 50 % Titration individuelle
Tramadol	50 mg, 1-2 fois/j Paliers de 50-100 mg	200-400 mg/j en 2 à 4 prises 300 mg/jour après 75 ans

\* Les posologies s'appliquent à l'adulte, pour l'enfant, mieux vaut s'adresser à un médecin algologue pédiatre.  
IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

ment 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 7).

L'efficacité des **opioïdes forts (oxycodone, morphine, méthadone)** est établie sur la douleur neuropathique périphérique notamment diabétique et post-zostérienne (Grade A) (Eisenberg et al. 2005 ; Attal et al. 2009). 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 (Portenoy et al. 2007).

**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 associa-**

tion (voir paragraphe 4.4.). Cette prescription doit s'entourer des précautions d'emploi usuelles des opiacés au long cours.

#### 4.1.2. Traitements dont l'efficacité a été établie dans un nombre restreint d'étiologies (Tableau 6)

L'efficacité de la **duloxétine** et de la **venlafaxine** retard est établie dans la polyneuropathie douloureuse du diabète (Grade A) (Kajdasz et al., 2007 ; Attal et al., 2009), mais seule la duloxétine possède une AMM dans le traitement de la douleur neuropathique du diabète. Une efficacité comparable à celle de la prégabaline a été suggérée pour la duloxétine tout au moins sur la base

### des traitements pharmacologiques recommandés dans la douleur neuropathique.

Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfices
- 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 uréthro-prostatique - Infarctus du myocarde récent - Abaissement du seuil épileptogène	- Amélioration de la dépression à doses $\geq 75$ mg/jour - Amélioration de l'insomnie (amitriptyline) - Prévention des attaques de panique (clomipramine)
- 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
- 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
- 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
Effets locaux : prurit, irritation, allergie	A appliquer sur peau saine	Pas d'effet systémique
- Nausées/vomissements, anorexie, constipation - Flou visuel, bouche sèche, somnolence - Fatigue, dysurie, prurit, troubles cognitifs	Précautions d'emploi propres aux morphiniques, pas en première intention	- Rapidité de l'effet - Efficacité sur la douleur nociceptive/inflammatoire
- 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

d'une méta-analyse subventionnée par le laboratoire (Quilici et al., 2009). Dans une étude comparative directe, le taux de réponse sous venlafaxine était moindre que sous tricycliques dans les polyneuropathies douloureuses (Sindrup et al., 2003). 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 (Rowbotham et al., 2003). 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) (Hollingshead et al., 2006 ; Freeman et al., 2007). Il n'améliore pas en revanche les comorbidités (troubles anxieux et dépressifs) associées à la douleur neuropathique (Norrbrink et al., 2009 ; O'Connor, 2009). Son avantage réside en 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) (Norrbrink et al., 2009) 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) (Attal et al., 2006).

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 (Khalik et al., 2007) et une étude européenne multicentrique récente était négative sur le critère primaire (Binder et al., 2009). 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 (Baron et al., 2009b). 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'à-coups 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.

#### 4.2. TRAITEMENTS DONT L'EFFICACITÉ EST DÉMONTRÉE AVEC UN NIVEAU DE PREUVE INTERMÉDIAIRE (GRADE B - PRÉSUMPTION 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 (Attal et al., 2006).

#### 4.3. 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 (Otto et al., 2008 ; Attal et al., 2006) et des **antiépileptiques bloqueurs des canaux sodiques ou potassiques (lamotrigine, topiramate, oxcarbazépine, lacosamide, lévétiracétam, zonisamide)** (refs in : Attal et al., 2009). L'utilisation de certains de ces

traitements par le spécialiste peut cependant être justifiée en cas d'échec des traitements de première et seconde intentions 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 (Attal et al., 2006).

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 (Attal et al., 2006). 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 (Attal et al., 2006).

#### 4.4. 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 traiter les douleurs paroxystiques notamment de la névralgie du trijumeau) (refs in : Cruccu et al., 2008). 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).

**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).

#### 4.5. TRAITEMENTS ÉMERGENTS

Récemment, l'efficacité à long terme (3 mois) d'applications uniques de **patches de capsaïcine à haute concentration (8 %)** sur la zone douloureuse (pendant 60 ou 90 mn) a été rapportée sur la douleur post-zostérienne et les neuropathies douloureuses du VIH (Backonja et al., 2009 ; Simpson et al., 2008 ; Noto et al., 2009). 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 en 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 (Ranoux et al., 2008 ; Yuen et al., 2009).

De même les **cannabinoïdes par voie sublinguale** (non disponibles en France) semblent prometteurs pour les douleurs neuropathiques réfractaires (Attal et al., 2006 ; Nurmikko et al., 2007).

Enfin, des **nouvelles formulations de la gabapentine** (gabapentine ER) mieux tolérées que la gabapentine sont en cours d'évaluation pour les douleurs neuropathiques (Irving et al., 2009).

#### 4.6. RECOMMANDATIONS ÉTABLIES APRÈS ACCORD PROFESSIONNEL

##### 4.6.1. Règles de prescription (accord professionnel) (Tableau 8)

**a.** Les règles de prescription sont similaires pour tous les traitements. Hormis les traitements topiques, **une titration est nécessaire** à cause d'une grande variabilité interindividuelle. Il est habituel de commencer par de faibles doses et d'augmenter progressivement par paliers

en fonction 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 6 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 :

- **Associer de préférence des classes thérapeutiques distinctes ou des traitements de mécanismes d'action complémentaires**, par exemple :
  - un antidépresseurs 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

**Tableau 8 - 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 ( $\geq 6$  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

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

• **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 ceci est possible.

**4.6.2. Information à donner aux patients (accord professionnel)**

(Tableau 9)

Les mécanismes de la douleur

neuropathique et les objectifs des traitements entrepris doivent être expliqués de façon simple et claire pour le patient.

**4.6.3. Demande d'avis spécialisé (accord professionnel)**

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

- **la nécessité d'un soulagement estimé comme urgente** en raison de l'intensité des douleurs ou de comorbidités psychiatriques sévères (dépression, anxiété importante) ;
- un échec de traitement bien conduit (Hansson et al., 2009) 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 morphine par jour (Dworkin et al., 2007) ;
- en cas de litiges et/ou de facteurs socioprofessionnels prédominants.

Tableau 9 - 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.
- Informer 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.

#### 4.7. RECOMMANDATIONS POUR LES TRAITEMENTS MÉDICAUX NON PHARMACOLOGIQUES

(Tableau 10)

**La neurostimulation transcutanée** est efficace sur la douleur neuropathique périphérique focale notamment les neuropathies diabétiques et les lésions nerveuses post-traumatiques (Grade B) (Cruccu et al., 2008).

**La stimulation magnétique transcrânienne** répétitive du cortex mo-

teur 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 (refs in : Yuan et al., 2009).

**La psychothérapie**, et en particulier **la thérapie cognitivo-comportementale** 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).

#### 4.8. 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 post-opératoires (Grade B) (Kumar et al., 2007 ; Cruccu et al., 2008), les meilleures indications étant représentées par une composante neuropathique (radiculalgie) persistante (Grade B) (Tableau 10). 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 les centres spécialisés (Grade B) (Cruccu et al., 2008 ; Lefaucheur et al., 2009).

**L'analgésie intrathécale** utilisant la **morphine**, la **clonidine**, ou plus récemment le **ziconotide**, peut être proposée en cas de douleur neuropathique réfractaire même

Tableau 10 - 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 transcutanée	2	B (présomption d'efficacité)	Recommandée dans la douleur neuropathique périphérique localisée
Neurostimulation médullaire	2	B (présomption d'efficacité)	Recommandée dans les lombosciatiques chroniques post-opératoires avec radiculalgie prédominante
Thérapie cognitivo-comportementale	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

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) (Kress et al., 2009).

Enfin, dans les douleurs d'avulsion plexique, la **DREZotomie** (*dorsal root entry zone*) peut être proposée par les centres spécialisés (Sindou et al., 2005) (Grade C). ■

## ► BIBLIOGRAPHIE

- ANAES. Reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Argumentaire, décembre 2008.
- Armstrong DG, Chappell AS, Le TK et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. *Pain Med* 2007 ; 8 : 410-8.
- Attal N, Bouhassira D. Stratégies d'évaluation des douleurs neuropathiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Elsevier-Masson, 2009 ; sous presse.
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 1153-69.
- Attal N, Cruccu G, Baron R et al. Treatment of neuropathic pain. 2009 revision. In : *Handbook of neurological management*, 2009, in press.
- Attal N, Fermanian C, Fermanian J et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008 ; 138 : 343-53.
- Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER et al. NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurology* 2009 ; 7 : 1106-2.
- Bansal D, Bhansali A, Hota D et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009 ; 26 : 1019-26.
- Baron R, Freynhagen R, Tolle T et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2009a, in press.
- Baron R, Mayoral V, Leijon G et al. 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* 2009b ; 27 : 1663-76.
- Brainin M, Barnes M, Baron JC et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces. Revised recommendations. *Eur J Neurol* 2004 ; 11 : 577-81.
- Bennett MI, Attal N, Backonja MM et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007 ; 127 : 199-203.
- Binder A, Bruxelles J, Rogers P et al. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. *Clinical Drug Investigation* 2009 ; 29 : 393-408.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H 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 : 29-36.
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008 ; 136 : 380-7.
- Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004 ; 108 : 248-57.
- Boureau F, Luu M, Doubrère JF, Gay C. Elaboration 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.
- Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain* 1992 ; 50 : 59-65.
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996 ; 37 : 53-72.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med (Singapore)* 1994 ; 23 : 129-38.
- Coplan PM, Schmader K, Nikas A 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.
- Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007 ; 14 : 952-70.
- Cruccu G, Sommer C, Anand P et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. 2009 revision. *Eur J Neurol*, in press.
- Cruccu G, Gronseth G, Alksne J et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008 ; 15 : 1013-28.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence based recommendations. *Pain* 2007 ; 132 : 237-51.
- Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005 ; 113 : 9-19.
- Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA 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.
- Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P et al. Basal heat pain thresholds predict opioid analgesia in patients with postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 1243-8.
- 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.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005 ; 118 : 289-305.
- 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.
- Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007 ; 23 : 147-61.
- 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.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1324-34.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009, in press.
- Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS et al. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. *Pain* 2008 ; 138 : 255-66.
- Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009 ; 122 (10 Suppl) : S13-21.
- Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 3 : CD003726.
- Irving G, Jensen M, Cramer M et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2009 ; 25 : 185-92.
- Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO et al. The pain quality assessment scale: assessment of pain quality in carpal tunnel syndrome. *J Pain* 2006a ; 7 : 823-32.
- Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D 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.
- Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH. Clinical outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology* 2008 ; 28 : 263-72.
- Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 18 : CD004846.
- 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.
- Kress HG, Simpson KH, Marchettini P et al. Intrathecal therapy: what has changed with the introduction of ziconotide. *Pain Pract* 2009 ; 9 : 338-47.
- Kumar K, Taylor RS, Jacques L et al. Spinal cord stimulation versus conventional management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007 ; 132 (1-2) : 179-88.
- Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P et al. Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 2009 ; 132 : 1463-71.
- Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009 ; 10 : 1205-16.
- Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987 ; 30 : 191-7.
- Melzack R. The MacGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975 ; 1 : 275-99.
- Moore RA, Straube S, Wiffen PJ et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 3 : CD007076.
- Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Invest Drugs* 2009 ; 10 : 702-10.
- Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007 ; 133 : 210-20.
- O'Connor AB. Neuropathic pain. Quality-of-life impact, costs and cost effecti-

## BIBLIOGRAPHIE

- veness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009 ; 27 : 95-112.
- Otto M, Bach FW, Jensen TS et al. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008 ; 139 : 275-83.
  - 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.
  - Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM 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.
  - 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.
  - 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.
  - Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 4 : CD005454.
  - Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006 ; 67 : 1792-800.
  - 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.
  - 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 : 1018-28.
  - Sindrup SH, Bach FW, Madsen C et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003 ; 60 : 1284-9.
  - Stacey BR, Barrett JA, Whalen E et al. 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).
  - Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Brit Med J* 2004 ; 329 : 253.
  - Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008 ; 70 : 1630-5.
  - Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1963-71.
  - Victor TW, Jensen MP, Gammaitoni AR et al. The dimensions of pain quality: factor analysis of the Pain Quality Assessment Scale. *Clin J Pain* 2008 ; 24 : 550-5.
  - Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008 ; 136 : 150-7.
  - Ware J Jr, 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.
  - Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 ; 30 : 473-83.
  - Wasner G, Kleinert A, Binder A et al. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor deprived skin. *J Neurol* 2005 ; 25 : 677-86.
  - Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 20 : CD005452.
  - Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 2 : CD006044.
  - Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009 ; 72 : 1473-8.
  - Zelman DC, Gore M, Dukes E et al. Validation of a modified version of the Brief Pain Inventory for painful diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage* 2005 ; 29 : 401-10.
  - Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983 ; 67 : 361-70.

## - Annexe -

## 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 (Neurochirurgie, Lille)  
BERTIN Philippe (Rhumatologie, Limoges)  
BOUHASSIRA Didier (Neurologue, Boulogne-Billancourt)  
BRUXELLE Jean (Anesthésiste-Réanimateur, Paris)  
ESCHALLIER Alain (Pharmacologie, Clermont-Ferrand)  
FLETCHER Dominique (Anesthésiste-Réanimateur, Garches)  
LAURENT Bernard (Neurologue, Saint-Etienne)  
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 Valeria (Anesthésiste-Réanimateur, rédactrice du draft, Garches)

**Membres :**  
ADAM Frédéric (Anesthésiste-Réanimateur, Boulogne-Billancourt)  
ALCHAAR Haïel (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 gériatrie, Marseille)  
SERRIE Alain (Anesthésiste-Réanimateur, Paris)  
SICHERE Patrick (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-RIBIERE Françoise (Nice)  
FILBET Marilène (Pierre Bénite)

**Médecine Générale (9) :**  
CHEMINET Jacques (Poitiers)  
CHVETZOFF Gisele (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, Vandoeuvre-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'Etoile)

**Neurochirurgie (2) :**  
MERTENS Patrick (Lyon)  
PERAGUT Jean-Claude (Marseille)

**Neurologie (9) :**  
BROCHET Bruno (Bordeaux)  
CLAVELOU Pierre (Clermont-Ferrand)  
CREAC'H Christelle (Saint-Etienne)  
DOUSSET Virginie (Bordeaux)  
GERAUD Gilles (Toulouse)  
GIRAUD Pierrick (Annecy)  
GOUJON Colette (Créteil)  
PEYRON Roland (Saint-Etienne)  
VALADE Dominique (Paris)

**Pédiatrie (3) :**  
FOURNIER-CHARRIÈRE Elisabeth (Le Kremlin-Bicêtre)

TOURNAIRE Barbara (Paris)  
WOOD Chantal (Paris)

**Pharmacologie (2) :**  
DUBRAY Claude (Clermont-Ferrand)  
PICKERING Gisele (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 DÉMARCHÉ ÉVALUATION

**Soins infirmiers (5) :**  
COULLET Pierre (Nice)  
GAUTIER Jean-Michel (Montpellier)  
LE GALL Jocelyne (Rennes)  
MEASSON Laïla (Lyon)  
MOREAUX Thierry (Paris)  
THIBAUT Pascale (Paris)

## SÉCRÉTARIAT ADMINISTRATIF

LAVALADE Pascaline (Nice)