

Douleur neuropathique: Quels sont les médicaments les plus efficaces?

Monika Kirsch, Tobias Ries Gisler, Tobias Schneider

La douleur neuropathique a un impact significatif sur la qualité de vie des patients atteints (1) Mais quels médicaments sont les plus efficaces et devraient être utilisés dans le traitement?

La revue systématique avec méta-analyse de Finnerup et ses collègues (2015) a examiné cette question (2). Sur la base de leur recherches, les recommandations internationales et les lignes directrices S2 pour le traitement de la douleur neuropathique ont été révisées (3, 4). Raison suffisante pour examiner de plus près la recherche dans cet article.

La douleur neuropathique est souvent mal gérée (5). Cela peut être dû à un manque de précision diagnostique, à des médicaments relativement inefficaces, mais aussi à des connaissances insuffisantes sur l'utilisation de thérapies efficaces et leur utilisation appropriée dans la pratique clinique. Des recommandations factuelles pour le traitement médicamenteux sont donc essentielles. En 2015, Finnerup et ses collègues ont publié une revue systématique de la littérature et une méta-analyse dans le cadre de leur recherche en tant que Neuropathic Pain Special Interest Group (groupe d'intérêt spécial sur la douleur neuropathique) (NeuPSIG) de l'International Association for the Study of Pain (l'Association internationale pour l'étude de la douleur) (ISAP). Ils ont étudié les médicaments efficaces pour traiter la douleur neuropathique. Cela a entraîné un certain nombre de changements pertinents pour la pratique qui ont été mis en œuvre dans les principales lignes directrices fondées sur des données probantes pour le traitement de la douleur neuropathique ces dernières années (3, 4). Cet article vise à illustrer les travaux de Finnerup et de ses collègues et à résumer les recommanda-

tions actuelles dans la prise en charge de la douleur neuropathique.

Méthode

Les auteurs ont recherché, dans les bases de données scientifiques, des études randomisées, contrôlées et en double aveugle qui incluaient des patients adultes. Ils ont également pris en compte des travaux non publiés - dite littérature grise. Les études datent de la période 1966 - 2013. Des formes d'application orales, sublinguales, oropharyngées, intranasales, topiques, sous-cutanées, intradermiques et une méthode pour fumer ont été évaluées. Pour être inclus dans l'enquête, les traitements devaient être effectués pendant au moins trois semaines. En revanche, les approches invasives n'ont pas été étudiées.

Afin de n'inclure que des travaux de haute qualité dans son évaluation, l'équipe a vérifié les articles trouvés à l'aide de l'échelle de qualité d'Oxford.

En plus d'une évaluation générale, les approches thérapeutiques possibles ont également été évaluées pour leur efficacité. L'échelle GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development

Collectez des points e-log
Questions sur www.siga-fsia.ch/fr/mitglieder/e-log

and Evaluation), internationalement reconnue, a été utilisée à cette fin (6).

Les auteurs ont décrit une réduction de 50% de la douleur avec le paramètre Numbers Needed to Treat (NNT) pour une recommandation thérapeutique. Le NNT définit le nombre de patients qui doivent être traités avec un médicament afin d'obtenir une réduction de 50% de la douleur. Par exemple, un NNT de 4 signifie que chaque 4^e patient a une réduction de la douleur de 50%.

Résultats

Sur un total de 1634 articles trouvés, 229 se sont qualifiés pour continuer à être traités. Sur ces 229 articles, se trouvaient 196 travaux publiés et 33 non publiés. Une analyse d'efficacité basée sur le NNT a pu être calculée chez 212 au total. Le NNT le plus bas et donc le meilleur résultat est obtenu par les antidépresseurs tricycliques avec 3,6. Le tramadol (4,6) et les opioïdes forts (4,3) ont également montré un faible NNT. Pour l'utilisation des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine noradrénaline (IRSN), (par ex. la Duloxetine), un NNT de 6,4 a été calculé, 7,7 pour la prégabaline, 7,2 pour la gabapentine et

10,6 pour la capsaïcine topique (tableau 1).

Pour un grand nombre d'autres substances actives, aucun NNT n'a pu être calculé soit parce que le nombre d'études était trop faible, soit en raison de la mauvaise qualité des études. De plus, aucune évaluation de l'efficacité n'a pu être effectuée pour les thérapies combinées. Les auteurs ne donnent donc pas d'évaluation pour les principes actifs suivants: crèmes de capsaïcine, carbamazépine, clonidine, lamotrigine, kétamine, oxcarbazépine, antidépresseurs ISRS, tapentadol, topiramate et zonisamide et lacosamide topique.

En raison des résultats moins prometteurs d'études isolées sur les cannabinoïdes et les valproates, les auteurs ont jugé l'utilisation de ces principes actifs de manière critique.

Sur la base des données évaluées, les auteurs n'ont pas été en mesure de faire une recommandation exclusive pour le traitement avec un médicament spécifique pour des symptômes spécifiques. À l'aide de calculs statistiques supplémentaires, ils ont pu montrer que l'efficacité des traitements individuels dans les études respectives était estimée à environ 10% trop bonne qu'elle ne le serait dans la réalité clinique (biais de publication).

Discussion

Sur la base de cette méta-analyse, les auteurs recommandent l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques, d'IRSN, de prégabaline et de gabapentine comme médicaments de premier choix. L'utilisation de patchs de lidocaïne et de capsaïcine ainsi que de tramadol est recommandée comme deuxième option, alors que seule une faible recommandation est donnée pour l'utilisation d'opioïdes très puissants et de toxine botulique-A.

L'avis des auteurs, basé sur l'évaluation GRADE, diffère donc des recommandations thérapeutiques précédentes. Ces dernières suggéraient les ATC, la prégabaline, la gabapentine et les patchs de lidocaïne comme premier choix pour la douleur neuropathique (7, 8). Désormais, les IRSN sont également proposés comme premier choix. Les patchs à la lidocaïne ne sont plus le premier choix car la qualité

Medicaments	Nombre d'études	Nombre de participants	NNT
Antidépresseurs tricycliques (ATC)	15	948	3.6
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine noradrénaline (IRSN)	10	2 541	6.4
Pregabaline	25	5 940	7.7
Gabapentine	14	3503	7.2
Capsaicin 8 % patchs	6	2 073	10.6
Opiode faible (Tramadol)	6	741	4.7
Opiode fort (Oxycodone)	7	838	4.3

* Intervalle de

actuelle des preuves était médiocre. En raison de l'excellent profil de sécurité, de la très bonne acceptation clinique et de la préférence chez de nombreux patients, l'utilisation de patchs est toujours recommandée pour les douleurs neuropathiques périphériques. En effet, les options thérapeutiques topiques sont particulièrement appropriées comme thérapie adjuvante pour une douleur neuropathique périphérique facilement localisable.

Les opioïdes puissants ne sont désormais recommandés que comme troisième choix. Cet ajustement, par rapport aux recommandations précédentes, est principalement dû à l'augmentation des prescriptions d'opioïdes et aux expériences de surdoses, d'abus, de toxicomanie et de taux de mortalité alarmants (9).

Les patchs de capsaïcine et les cannabinoïdes hautement concentrés ont été pris en compte pour la première fois. En raison de la haute qualité des preuves, des fortes exigences imposées à l'expérience des cli-

niens et des problèmes de sécurité possibles lors d'une utilisation à long terme, les patchs de capsaïcine ont été recommandés comme traitement de deuxième choix pour la douleur neuropathique périphérique. Les auteurs ont expliqué l'évaluation critique des cannabinoïdes sur la base de résultats de recherche négatifs, d'abus potentiels et de risques douteux pour la santé mentale à long terme.

La méta-analyse souligne que les lignes directrices pour le traitement de la douleur neuropathique doivent être faites en permanence sur la base des découvertes scientifiques actuelles. Cette analyse est principalement basée sur la réduction de la douleur rapportée subjectivement, sans négliger la sécurité, la tolérabilité et les paramètres économiques. La pierre d'achoppement de cette méta-analyse est que toutes les entités qui sont cachées derrière la douleur neuropathique ont été standardisées dans une analyse, bien que les mécanismes physiopathologiques et les mesures thérapeutiques qui en dé-

95% IC*	Recommandation (GRADE)	Effets secondaires possibles
(3.0–4.4)	Fort – Thérapie de premier Choix	Sédation, étourdissements, hypotension, fatigue, prise de poids
(5.2–8.4)	Fort – Thérapie de premier Choix	Nausées, bouche sèche, somnolence, maux de tête
(6.5–9.4)	Fort – Thérapie de premier Choix	Sédation, somnolence, œdèmes périphériques, prise de poids
(5.9–9.1)	Fort – Thérapie de premier Choix	Sédation, somnolence, œdèmes périphériques, prise de poids
(7.4–19)	Faible – Traitement de deuxième intention des douleurs neuropathiques périphériques	Douleur, rougeur
(3.6–6.7)	Faible – Traitement de deuxième intention	Sédation, étourdissements, maux de tête, constipation, nausées, démangeaisons
(3.4–5.8)	Faible – Traitement de troisième intention	Sédation, étourdissements, maux de tête, constipation, nausées, démangeaisons

Tableau 1 Résumé des médicaments les plus fréquemment utilisés

confiance: définit la plage dans laquelle la valeur «vraie» du paramètre est avec une certaine probabilité de 95%.

coulent puissent différer. De plus, les médicaments administrés par voie intraveineuse ou neuroaxiale n'ont pas été inclus.

Conclusion

Les recommandations de Finnerup et al. sont des guides pour la sélection d'une pharmacothérapie efficace pour les patients souffrant de douleurs neuropathiques. Cependant, le bon médicament doit être trouvé pour chaque patient, en tenant compte des plaintes individuelles, du profil de risque et des effets secondaires attendus. En plus de l'objectif thérapeutique de réduire la douleur, d'autres objectifs tels que l'amélioration de la qualité du sommeil, le maintien de l'activité sociale, la capacité de travail et donc la qualité de vie doivent être recherchés. Même si la thérapie médicamenteuse se trouve au premier plan lors de douleurs neuropathiques, les options de traitement non médicamenteuses ne doivent pas être oubliées. Le traitement par stimulation nerveuse électronique transcutanée (TENS) montre de bons effets. L'éducation du patient, le soutien psychologique et les mesures physiques sont d'autres éléments du traitement. Les options de

thérapie interventionnelle peuvent être utiles dans certains cas. Pour l'équipe de traitement interprofessionnelle, il est important d'offrir aux patients une aide avec laquelle ils peuvent s'autoréguler et faire quelque chose pour soulager leur douleur.

Contact:

Monika Kirsch, PhD, RN.

Experte en soins, service de traitement de la douleur,
Hôpital universitaire de Bâle
monika.kirsch@usb.ch

Tobias Ries Gisler, MScN RN.

Expert dipl. en soins d'anesthésie EPD ES
Associé de recherche BFH
tobias.ries@bfh.ch

Tobias Schneider, Dr.

Chef de clinique en thérapie de la douleur,
Hôpital universitaire de Bâle
tobias.schneider@usb.ch

Références:

- Langley PC, Van Litsenburg C, Cappelletti JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ.* 2013;16(1):85-95.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
- Schlereth T. et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie [cited 04.06.2020]. Online: www.dgn.org/leitlinien: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, [cited 04.06.2020].
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132(3):237-51.
- Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain.* 2013;154(5):690-9.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol.* 2003;60(11):1524-34.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113-e88.
- Ruppen W, Schneider T. [Opioid crisis: What now? A pain specialist's point of view]. *Ther Umsch.* 2020;77(1):3-9.