

Les Douleurs Neuropathiques: Avancées cliniques et thérapeutiques

Nadine ATTAL

INSERM E-332

*Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur
Hôpital Ambroise Paré, 92100 Boulogne - Billancourt*

**Journée d'information sur les traumatismes médullaires
Rungis, le 2 décembre 2005**

Définition

*Douleurs liées à une lésion ou un
dysfonctionnement du système
nerveux*

DOULEURS PAR EXCES DE NOCICEPTION

lésions : articulations,
muscles, viscères, peau

étiologies : cancer, trauma,
infection, dégénératives,
brûlures ...



Paracétamol
AINS
Opioides faibles
Opioides forts

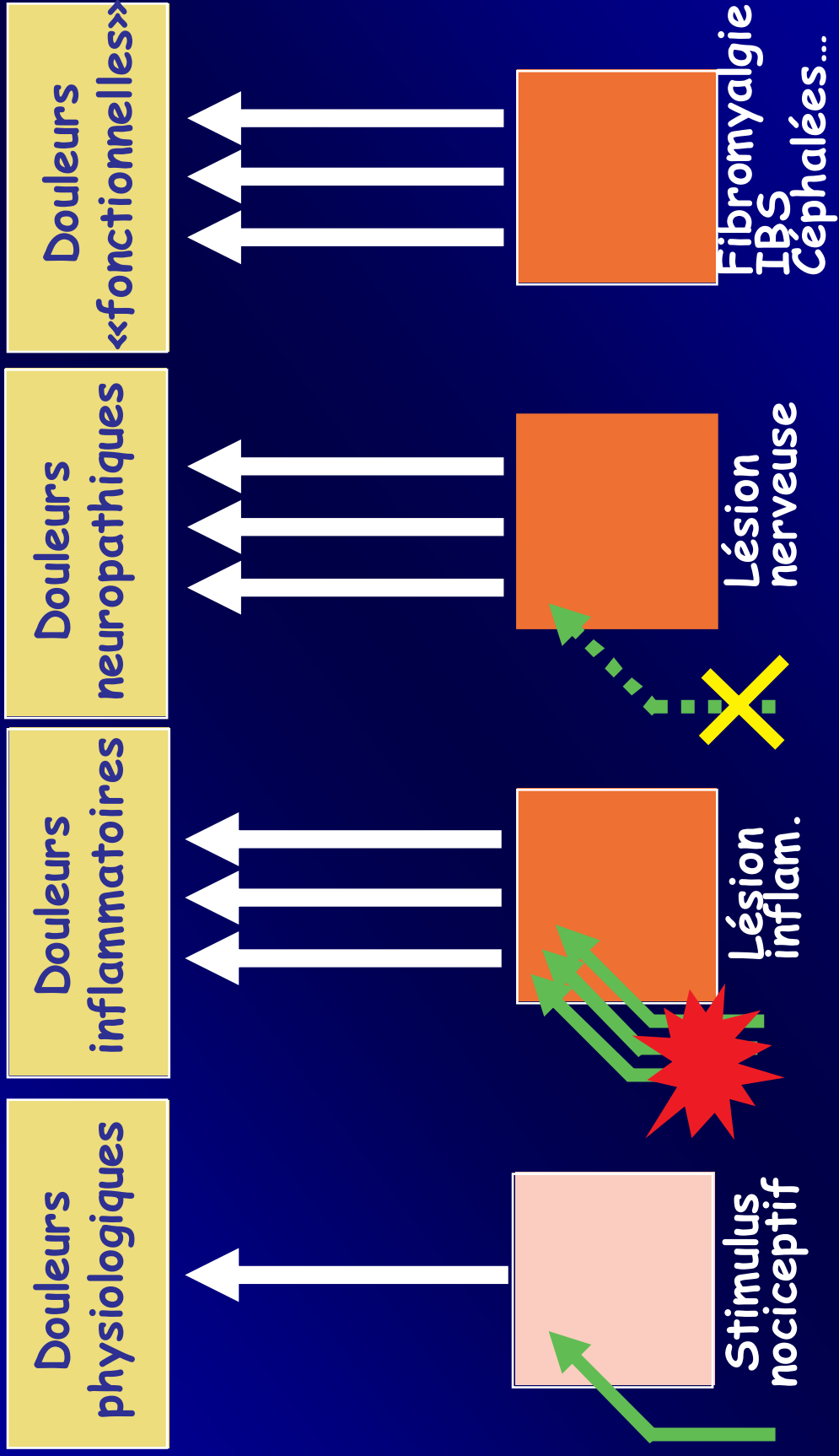
DOULEURS NEUROPATHIQUES

lésions : périphériques,
médullaires, cérébrales

étiologies : diabète, zona,
VIH, AVC, SEP, trauma,
maladies dégénératives...



Antidépresseurs
Antiépileptiques



Principales étiologies

Neuropathies périphériques:

- Diabète, Zona, Traumatisme, Toxique...

Lésions centrales :

- AVC, Traumatisme médullaire, SEP...

Douleurs mixtes (inflammatoires + composantes neuropathiques) :

- Cancer, Hernie discale...

Une Prévalence Elevée

Zona	→	10%
PN Diabète	→	20-30%
AVC	→	8%
Lésions médullaires	→	35-40 %
Sclérose en plaque	→	25-30%
Parkinson	→	30%?

Prévalence en population générale ?

Caractéristiques cliniques

Symptômes positifs

- Douleurs
- Paresthésies
- Dysesthésies

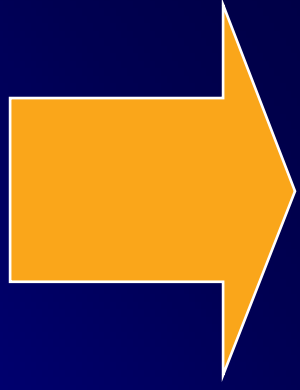
Signes négatifs

- Déficits neurologiques :
SENSITIF ++
Moteur
Cognitif...

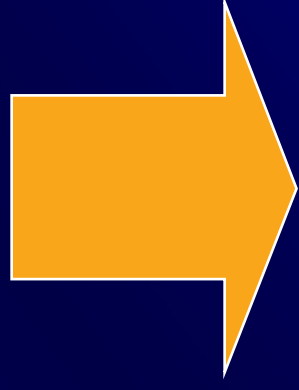


PAS DE CRITERE DIAGNOSTIQUE

Avancées diagnostiques
Diagnostic sur la sémiologie



Analyse des Descripteurs



Sélection des plus discriminants

Les mots de la douleur neuropathique



Décharges électriques



Fourmillements



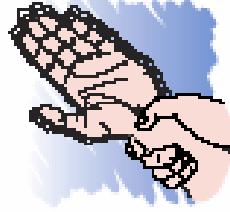
Brûlure



Sensation de froid
de la ureux.



Picolements



Engourdissement



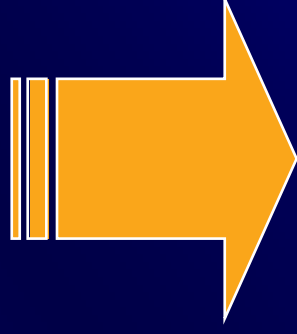
Démangeaisons

Diagnostic des douleurs neuropathiques

(Etude VALIDON)

160 patients: 89 douleurs neuropathiques
71 douleurs non neuropathiques

- comparaison des symptômes
- comparaison des signes



Développement d'un nouvel outil diagnostique:
DN4

(Bouhassira, Attal et al. Pain 2005)

Questionnaire initial

Q1- La douleur présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- 1- Brûlures
- 2- Sensation de serrement
- 3- Sensation de froid douloureux
- 4- Décharges électriques
- 5- Élançements

Q2- La douleur est associée dans le même territoire à un ou plusieurs des symptômes suivants :

- 6- Fourmillements
- 7- Picotements
- 8- Démangeaisons
- 9- Engourdissement

Q3- La douleur siège dans une région où l'examen peut mettre en évidence une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- 10- Hypoesthésie au tact (effleurement au moyen d'un pinceau)
- 11- Hypoesthésie à la piqûre (stimulations légères au moyen d'un poil de von Frey n° 13)
- 12- Hypoesthésie au chaud (stimulations au moyen du rouleau thermique chaud)
- 13- Hypoesthésie au froid (stimulations au moyen du rouleau thermique froid)

Q4- La douleur peut être provoquée ou augmentée dans la zone douloureuse par :

- 14- Le frottement (effleurement au moyen d'un pinceau)
- 15- La pression (pression digitale n'entraînant pas de douleur du côté sain)
- 16- Le contact avec le froid (application du rouleau thermique froid sans mouvement)
- 17- Le contact avec le chaud (application du rouleau thermique chaud sans mouvement)

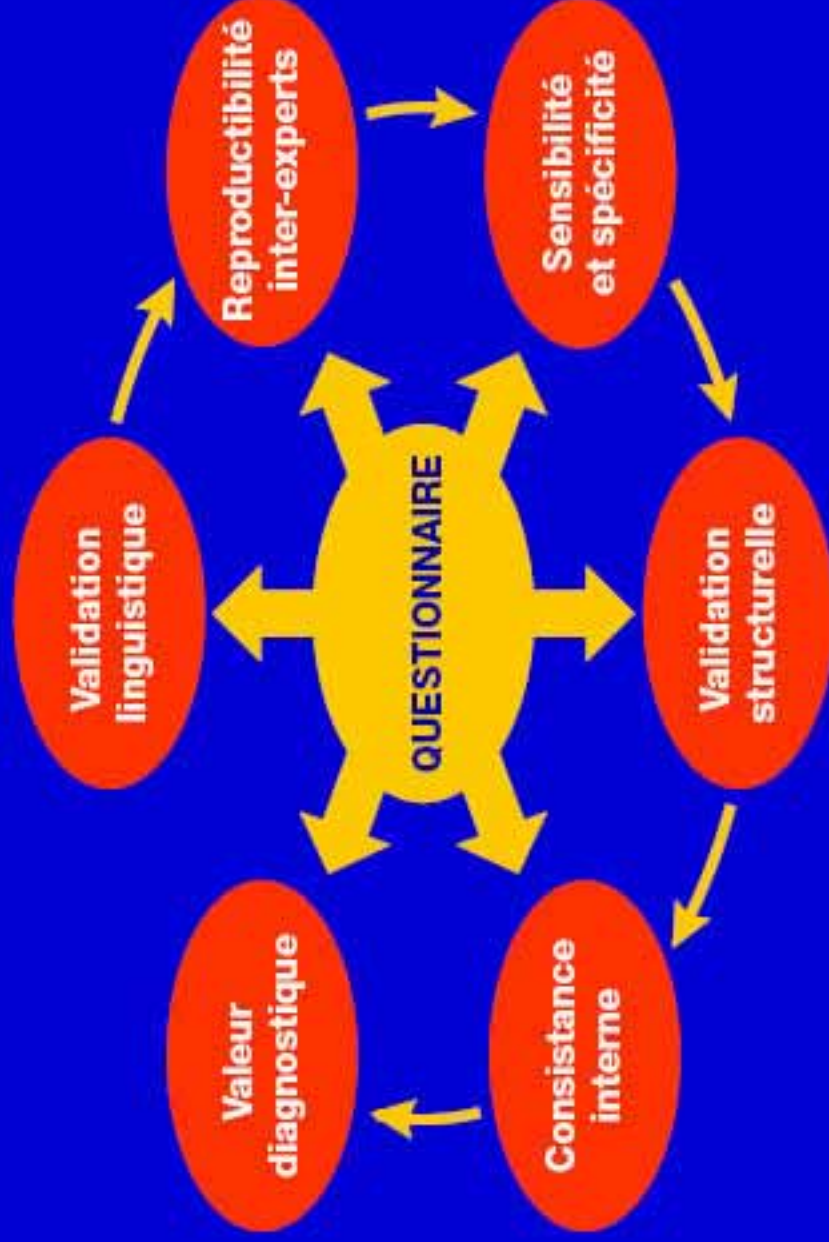
Comparaison des symptômes («descripteurs»)

	Douleurs Neuropath. (%)	Douleurs Non neuropath. (%)
« brûlures »	68 ***	30
« étai »	49	38
« froid douloureux »	26 *	10
« décharges élec. »	65 ***	17
« élancements »	76	65
« fourmillements »	60 ***	16
« picotements »	66 ***	17
« démangeaisons »	66 ***	30
« engourdissement »	66 ***	30

Comparaison des signes cliniques

	Douleurs Neuropath. (%)	Douleurs Non neuropath. (%)
« hypoesthésie chaud »	70 ***	6
« hypoesthésie froid »	67 ***	4
« hypoesthésie tact »	65 ***	6
« hypoesthésie piquûre »	70 ***	10
« allodynie chaud »	21 ***	4
« allodynie froid »	28 ***	4
« allodynie frottement »	42 ***	5
« allodynies pression »	46	45

Schéma de validation





Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant 1 seule case pour chaque item

INTERROGATOIRE DU PATIENT

1 La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes

- 1- brûlure Oui Non
- 2- sensation de froid douloureux Oui Non
- 3- décharges électriques Oui Non

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

- 4- fourmillements Oui Non
- 5- picotements Oui Non
- 6- démangeaisons Oui Non
- 7- engourdissement Oui Non

EXAMEN DU PATIENT

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

- 8- hypoesthésie au tact Oui Non
- 9- hypoesthésie à la piqûre Oui Non

4 La douleur est-elle provoquée ou augmentée par 10- le frottement

- Oui Non

Score du patient

/10



Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

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 - Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMEN DU PATIENT

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire ou 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"/>

Score du Patient : /10

Score = 4/10

Spécificité: 90%
Sensibilité: 83%



Applications de DN4

1) Faciliter le dépistage et le
daignostic des DN



- **Pratique quotidienne**
- **Etudes cliniques**
- **Traductions multiples en cours**

Applications de DN4

2) Etudes Epidémiologiques



STOP-NEP:
"Study of Prevalence of Neuropathic Pain"



**1ère étude de ce type
au niveau international**



Score = 3/7

Spécificité: 81%
Sensibilité: 78%



Questionnaire DN4 – Interrogatoire

Répondre aux 2 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

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 - Ptosements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 - Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score du Patient :

17

Applications de DN4

3) Formation et Information (Médecins, Patients)

"J'ai la désagréable sensation d'avoir sous la peau une armée d'insectes."



EST-CE UNE DOULEUR NEUROPATHIQUE ?
Le Groupe d'experts français sur les Douleurs Neuropathiques et Pfizer mettent à votre disposition DN4*, nouveau questionnaire d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques. Simple, rapide et spécifique, il ne comporte que 4 questions représentant 10 items à cocher. Pour plus d'informations, consultez www.pfizer.fr/DN4 ou appelez [0160 050 050](tel:0160 050 050).

DN4

* Marque de l'Institut Charles de Médecine et des Neurosciences de l'Université de la Méditerranée (UMI 1013) de Marseille. LA VIE, LES PAINS, LES MÉDECINS, LES PATIENTS.

"J'ai la sensation d'être une ligne à haute tension par temps d'orage."



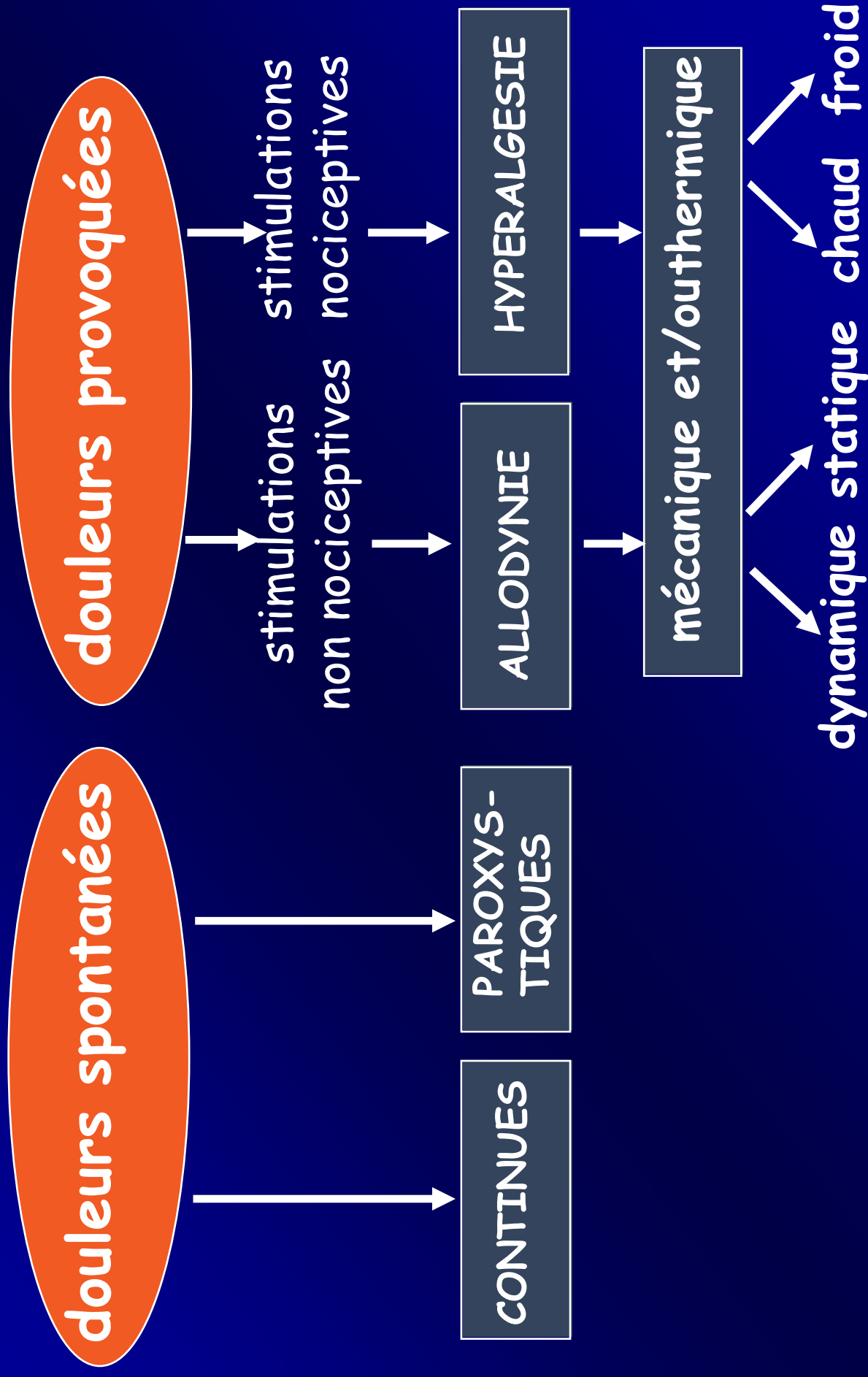
EST-CE UNE DOULEUR NEUROPATHIQUE ?
Le Groupe d'experts français sur les Douleurs Neuropathiques et Pfizer mettent à votre disposition DN4*, nouveau questionnaire d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques. Simple, rapide et spécifique, il ne comporte que 4 questions représentant 10 items à cocher. Pour plus d'informations, consultez www.pfizer.fr/DN4 ou appelez [0160 050 050](tel:0160 050 050).

DN4

* Marque de l'Institut Charles de Médecine et des Neurosciences de l'Université de la Méditerranée (UMI 1013) de Marseille. LA VIE, LES PAINS, LES MÉDECINS, LES PATIENTS.

Evaluation des Douleurs Neuropathiques

Sémiologie des douleurs neuropathiques



Nouvelles méthodes d'évaluation clinique



- Evaluation quantitative des troubles sensitifs
- Questionnaires spécifiques des douleurs neuropathiques

Études chez les patients syringomyéliques



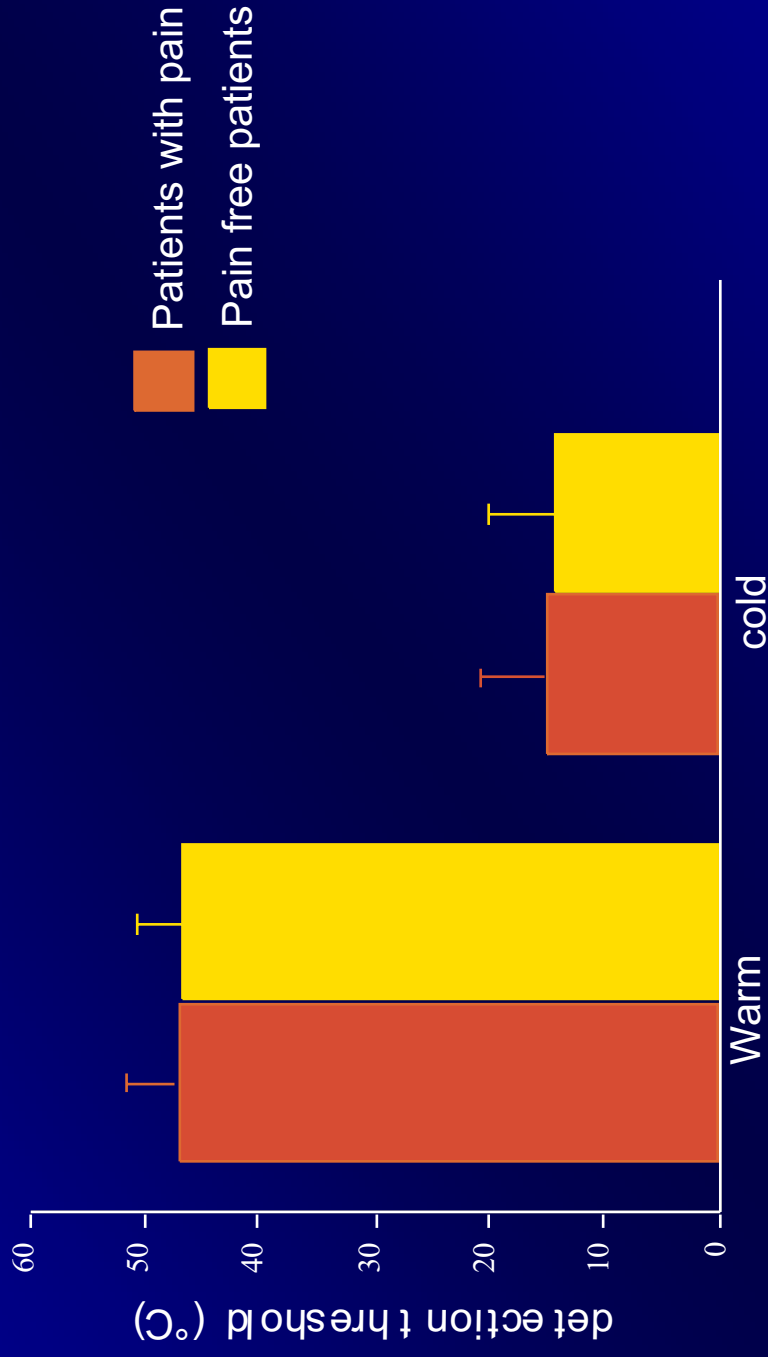
Cavité intramédullaire

Lésion sélective ou préférentielle des voies spinothalamiques



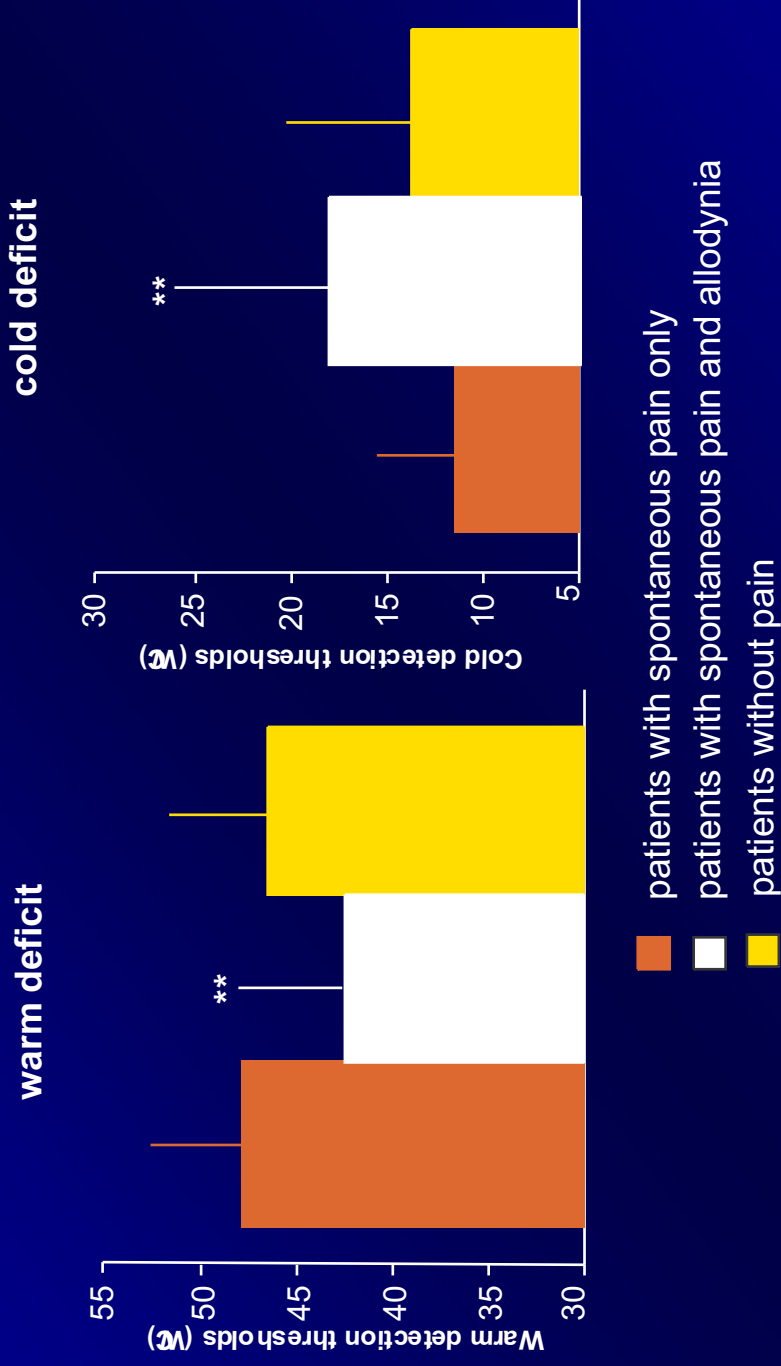
Déficits thersomensoriels d'étendue et d'importance variable

Déficits thermiques similaires entre patients douloureux et non douloureux



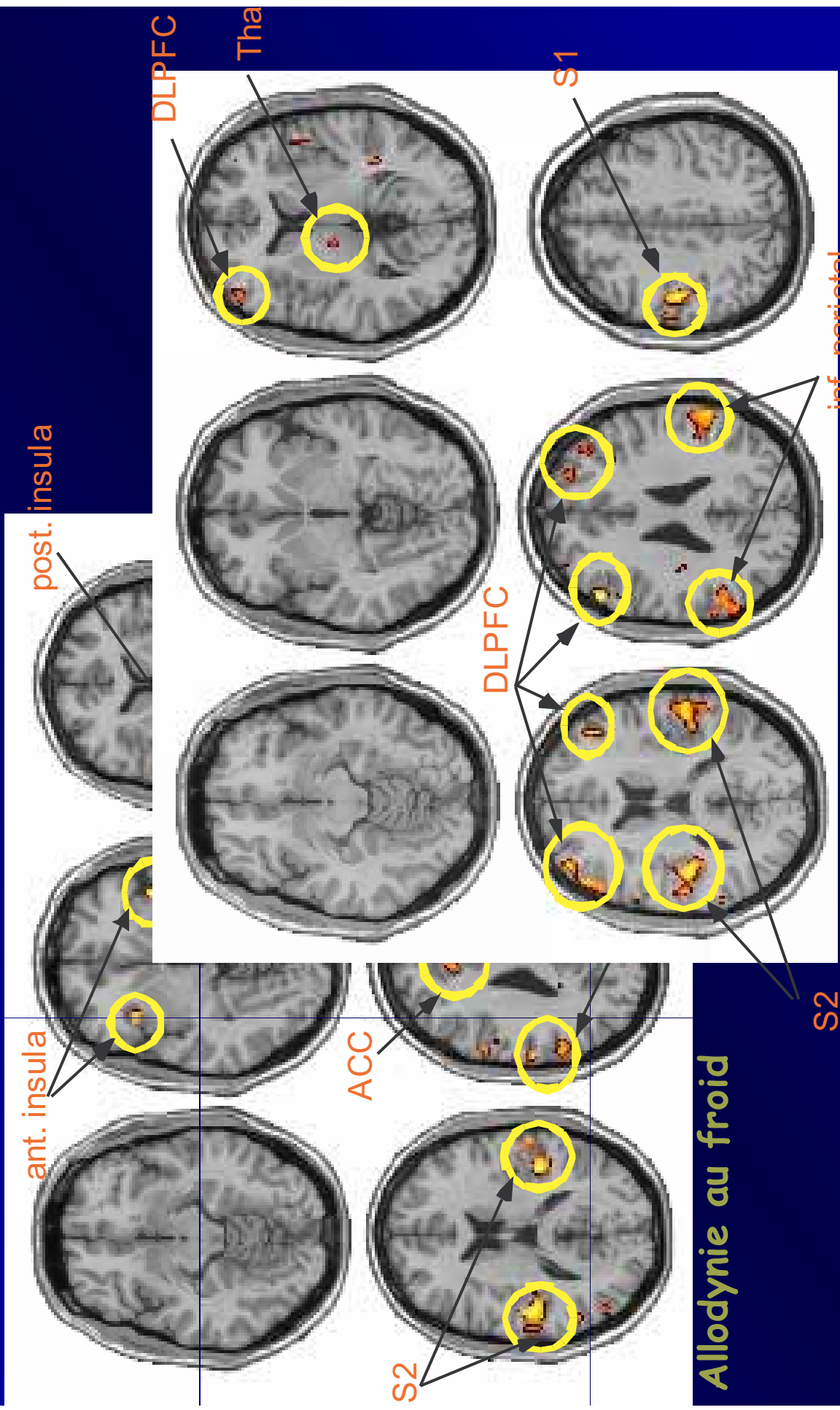
Pas de relation simple entre l'étendue et l'importance des déficits thermiques

Différents patterns de déficit chez les patients syringomyéliques



Hétérogénéité des patients douloureux
en terme de mécanismes

Etude en IRM fonctionnelle



Allodynie au froid

Allodynie au frottement

Nouvelles méthodes d'évaluation clinique

- Evaluation quantitative des troubles sensitifs
- Questionnaires spécifiques des douleurs neuropathiques



Questionnaire d'Evaluation des DN ("NPSI")

- 176 patients (douleurs périphériques ou centrales)
 - Validité de contenu (avis d'expert)
 - Validité d'apparence
 - Validité de construit (analyse factorielle)
 - Fidélité test-retest
 - Sensibilité au changement

Résultats:

Auto-questionnaire de 10 items permettant d'évaluer
5 composantes des douleurs neuropathiques

(Bouhassira, Attal et al. Pain 2004)

Questionnaire Douleurs Neuropathiques

Douleurs spontanées superficielles

« brûlures »

Douleurs spontanées profondes

« compression » « étai »

Douleurs paroxystiques

« décharges électriques » « coup de couteau »

Douleurs évoquées Allodynies/hyperalgésie

« frottement » « pression » « froid »

Paresthésies/Dyesthésies

« picotements » « fourmillements »

1/ Evaluation des douleurs spontanées continues

Q1/. Votre douleur est-elle comme une brûlure ?

Aucune brûlure	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Brûlure maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q2/. Votre douleur est-elle comme un étai ?

Aucun étai	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Etai maximal imaginable
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------

Q3/. Votre douleur est-elle comme une compression ?

Aucune compression	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Compression maximale imaginable
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------------------

Q4/. **Au cours des derniers 24 heures**, vos douleurs spontanées ont été présentes:

Veillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

- En permanence
- Entre 8 et 12 heures
- Entre 4 et 7 heures
- Entre 1 et 3 heures
- Moins d'1 heure

/
 /
 /
 /
 /

2/ Evaluation des douleurs spontanées paroxystiques

Q5/. Avez-vous des crises douloureuses comme des d'charges électriques ?

Aucune d'charge électrique	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D'charge électrique maximale imaginable
----------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

Q6/. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Aucun coup de couteau	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Coup de couteau maximal imaginable
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------------------

Q7/. Au cours des derniers 24 heures, combien de ces crises douloureuses avez-vous ?

Veillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

- Plus de 20
- Entre 11 et 20
- Entre 6 et 10
- Entre 1 et 5
- Pas de crise douloureuse

3/ Evaluation des douleurs provoquées

Q8/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q9/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q10/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le **contact** avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

4/ Evaluation des paresthésies/dyesthésies

Q11/. Avez-vous des picotements ?

Aucun picotement	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Picotement maximal imaginable
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------------

Q12/. Avez-vous des fourmillements ?

Aucun fourmillement	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Fourmillement maximal imaginable
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------------------------

5/ Résultats

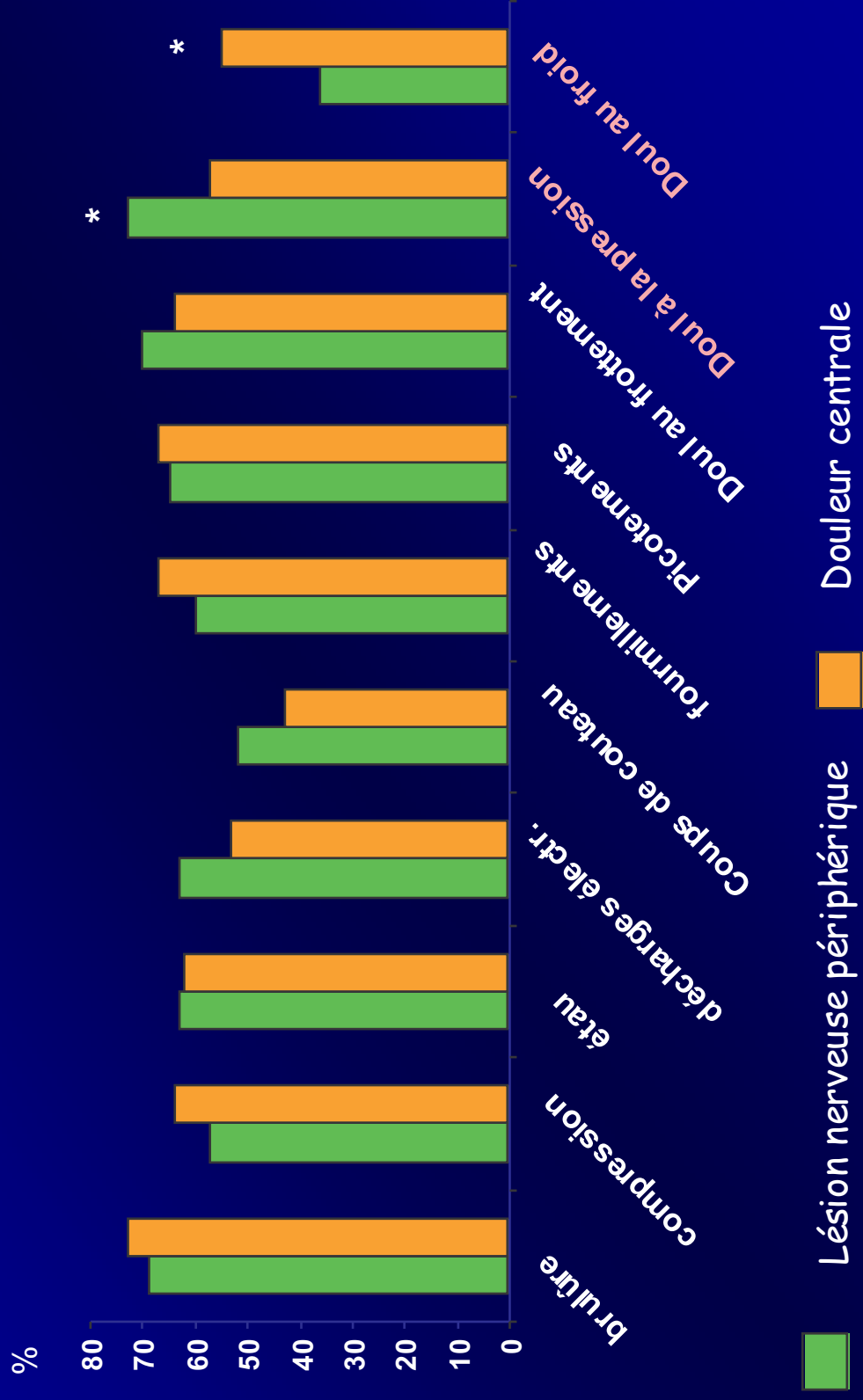
RESULTATS

<u>SCORE TOTAL</u>		<u>SOUS-SCORES</u>
1 \$	Q1 =	BRULURES (Douleurs spontanées superficielles): Q1=/10
2 \$	(Q2+Q3) =	CONSTRICTION (Douleurs spontanées profondes): (Q2+Q3)/ 2 =/10
3 \$	(Q5+ Q6) =	DOULEURS PAROXYSTIQUES: (Q5+ Q6)/ 2 =/10
4 \$	(Q8+Q9+Q10) =	DOULEURS EVOQUEES: (Q8+Q9+Q10) /3=/10
5 \$	(Q11+Q12) = _____	PARESTHESIES/DYSESTHESIES: (Q11+Q12)/2 = /10
	(1+2+3+4+5) =/100	

Application des questionnaires spécifiques

- Evaluation clinique standardisée
- Etudes épidémiologiques
- Etudes pharmacologiques sur de
larges cohortes de patients

Comparaison DN périphériques/centrales



Avancées thérapeutiques

Principaux traitements efficaces sur les douleurs neuropathiques

Antidépresseurs

Amitriptyline
Imipramine*
Clomipramine*
Venlafaxine (polyneuropathies)
Duloxétine (diabète)*

Bupropion

Antiépileptiques

Carbamazépine (diabète)*
Lamotrigine
Gabapentine*
Prégabaline*

Anesthésiques locaux Opiacés

Oxcarbazépine (diabète)
Lidocaine (patches, iv)
Oxycodone, morphine
Méthadone
Tramadol

Capsaïcine Cannabinoïdes

Dronabinol (SEP)
Sativex (SEP)

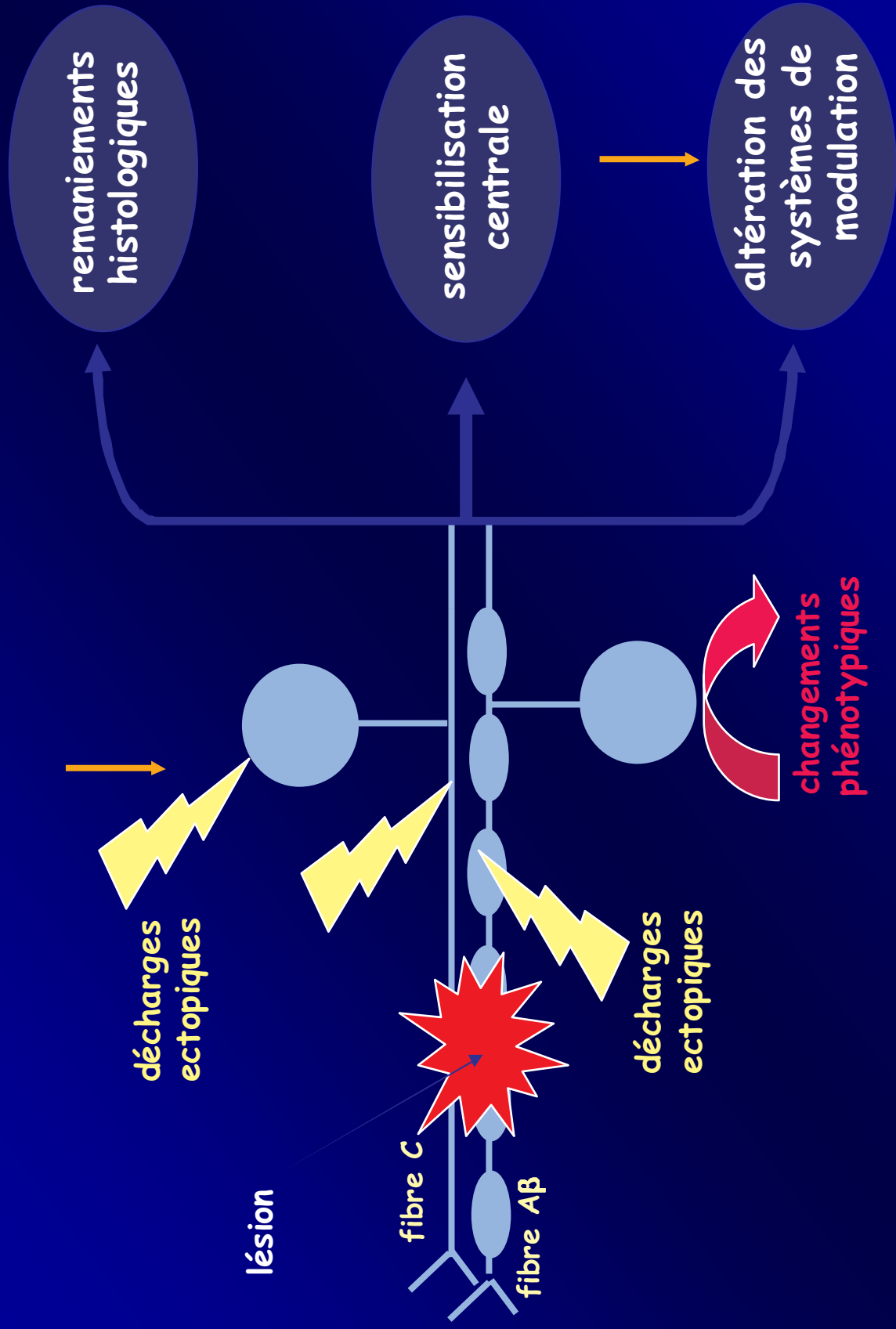
* AMM

Avancées thérapeutiques

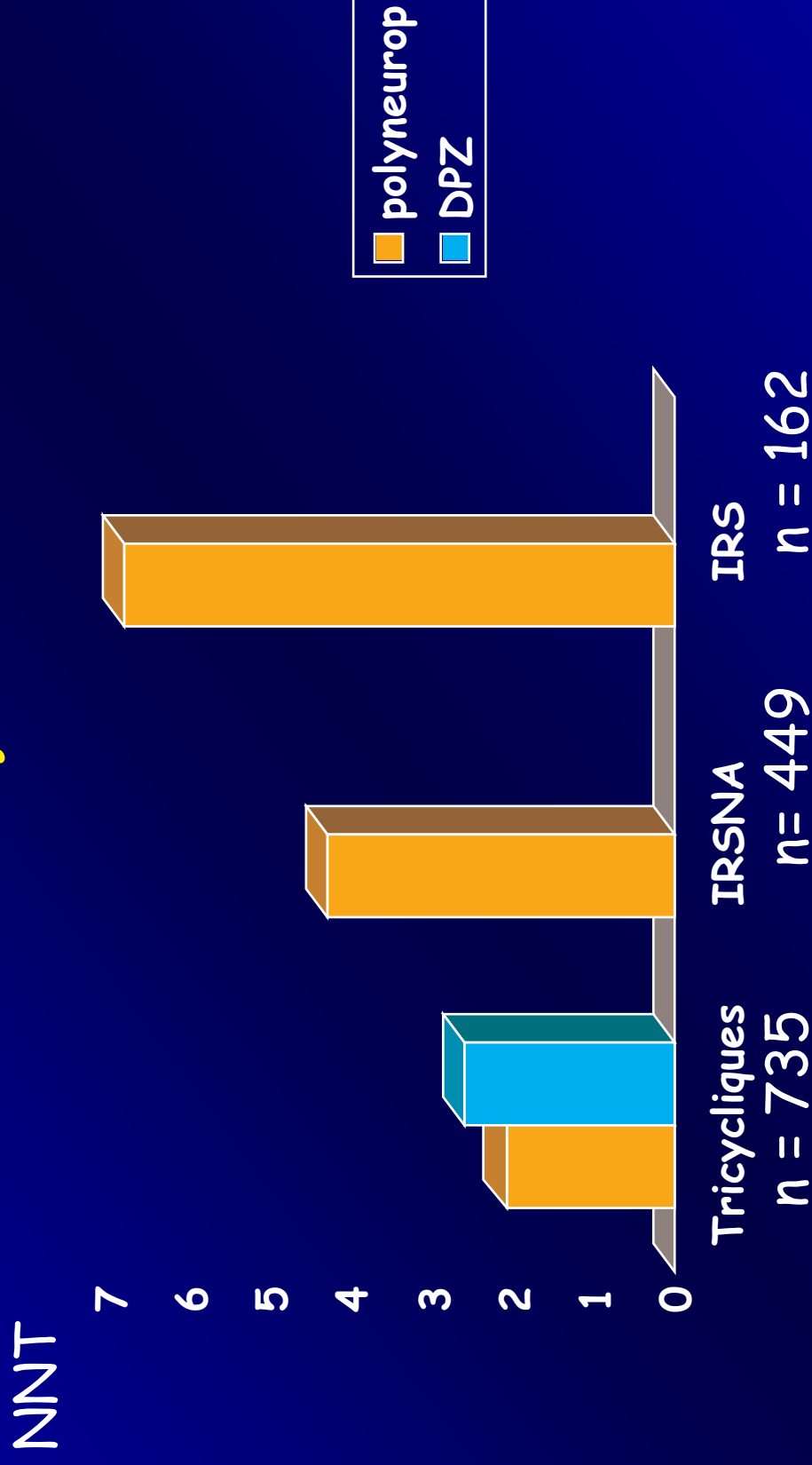


- Molécules récentes mieux tolérées
- Approche thérapeutique plus innovante par symptômes et mécanismes

Les antidépresseurs



Effacité des antidépresseurs



Sindrup et al, 2005 (modifié)



Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy ☆

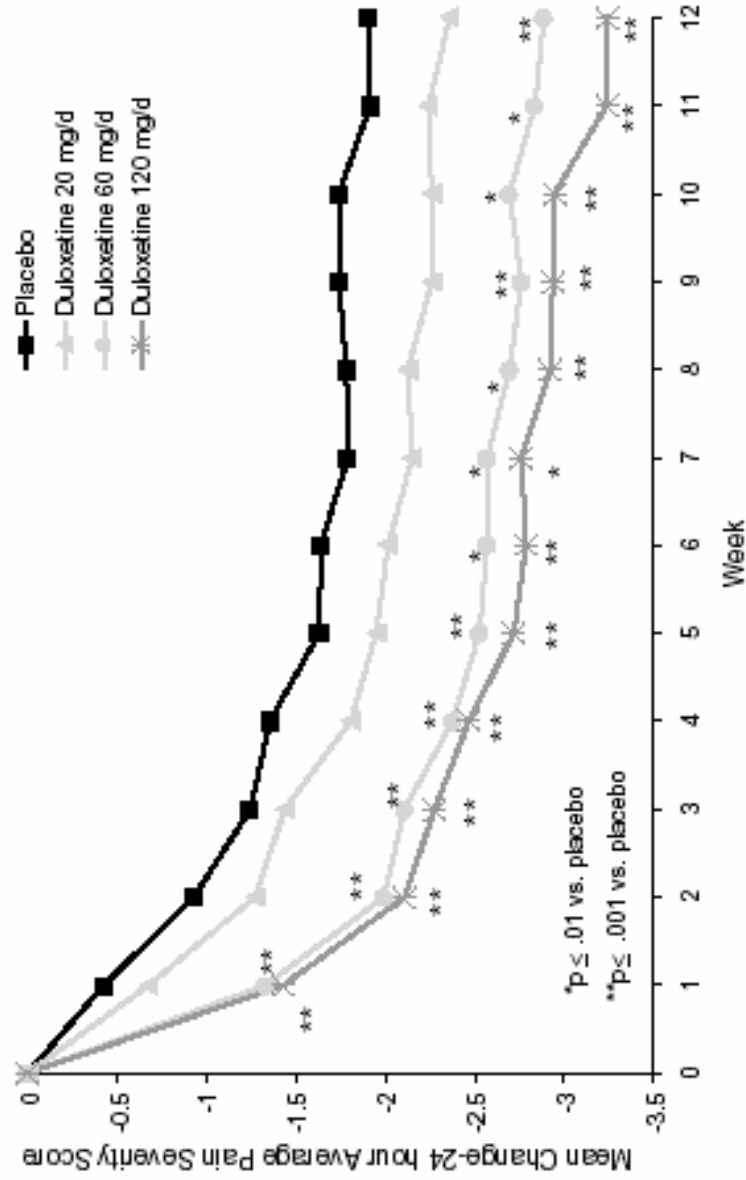
David J. Goldstein^a, Yili Lu^b, Michael J. Detke^{b,c,d,*}, Thomas C. Lee^b, Smriti Iyengar^b

^aPRN Consulting and Department of Pharmacology and Toxicology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

^bLilly Corporate Center, Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN 46285, USA

^cDepartment of Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

^dDepartment of Psychiatry, McLean Hospital, Belmont, MA and Harvard Medical School, Boston, MA, USA



Les antiépileptiques

Canaux Na⁺
Carbazepine
Oxcarbazepine
Phénytoïne
Lamotrigine

décharges
ectopiques

lésion

fibre C

fibre A β

décharges
ectopiques

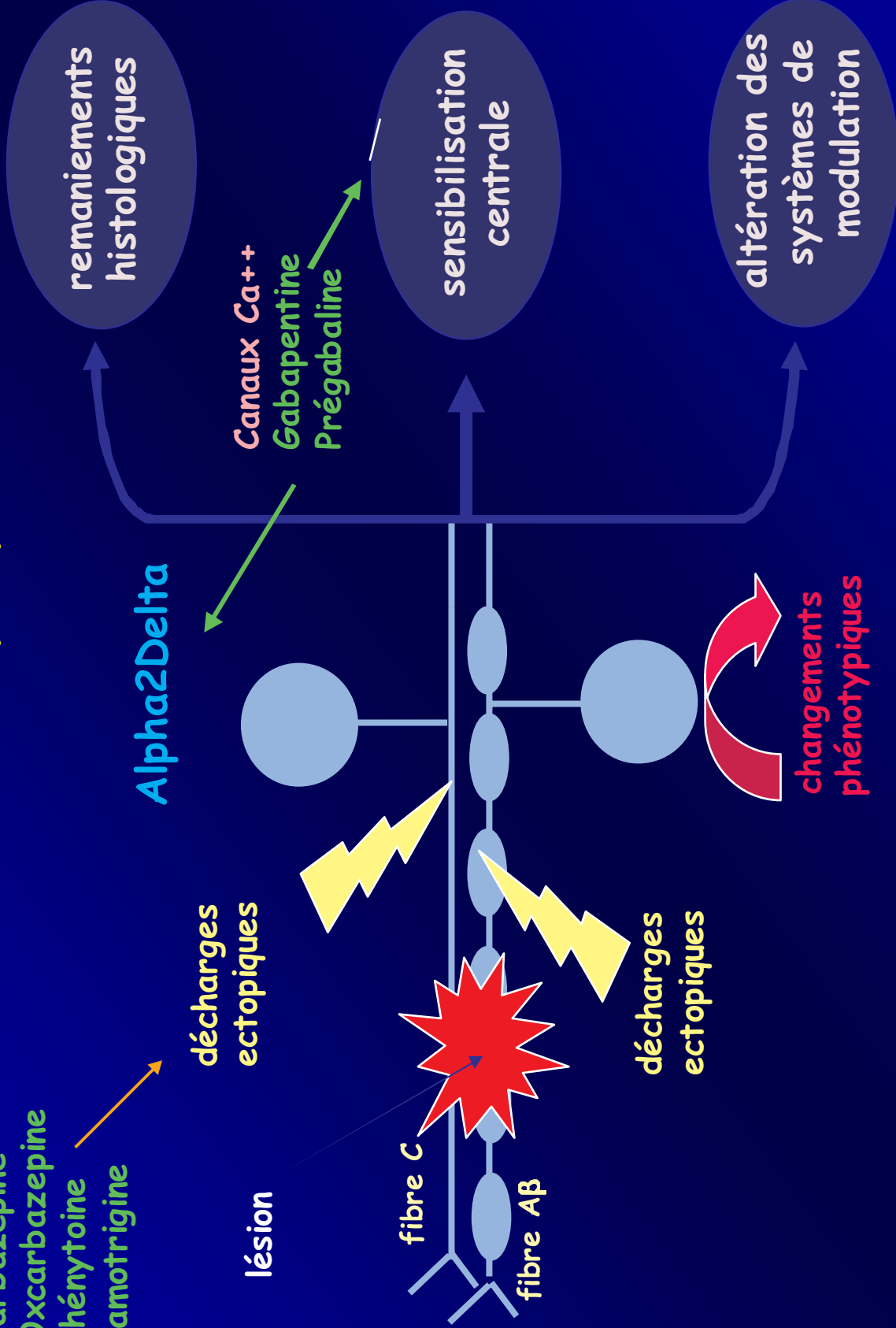
changements
phénotypiques

remaniements
histologiques

Canaux Ca⁺⁺
Gabapentine
Prégabaline

sensibilisation
centrale

altération des
systèmes de
modulation



Bloqueurs des canaux sodiques et douleur centrale



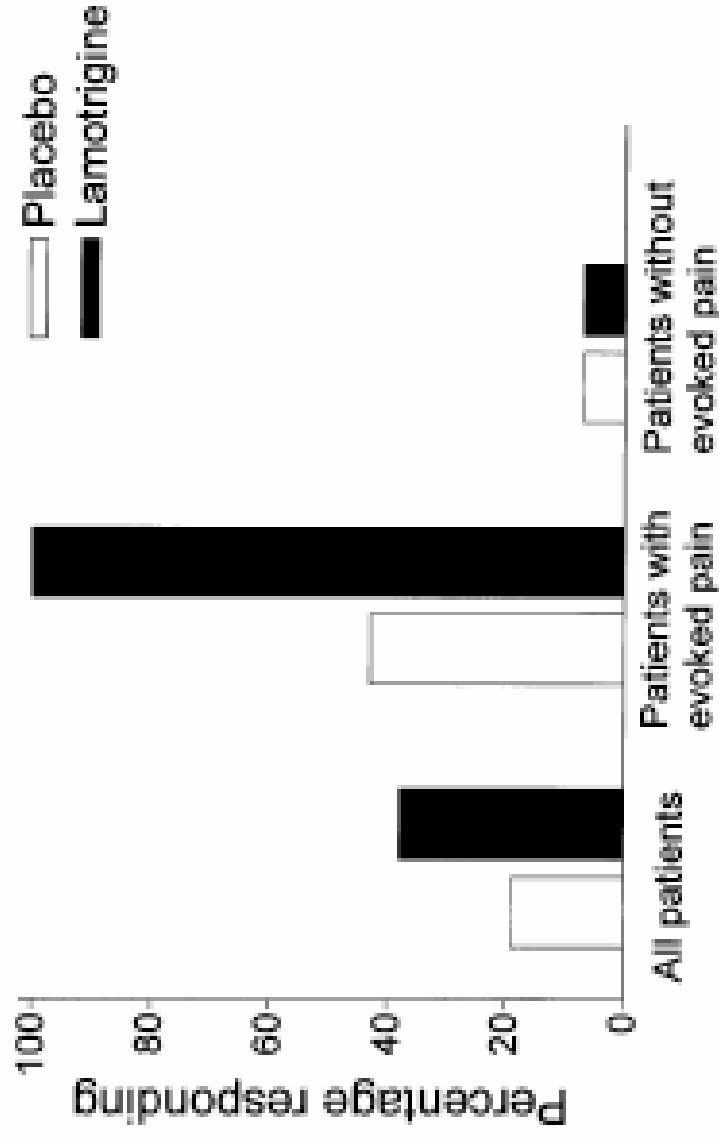
PAIN

Pain 96 (2002) 375–383

www.elsevier.com/locate/pain

Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial

Nanna B. Finnerup^{a,*}, Søren H. Sindrup^b, Flemming W. Bach^a,
Inger Lauge Johannesen^c, Troels S. Jensen^a



Gabapentine et prégabaline

Efficacité établie dans un grand nombre de douleurs neuropathiques

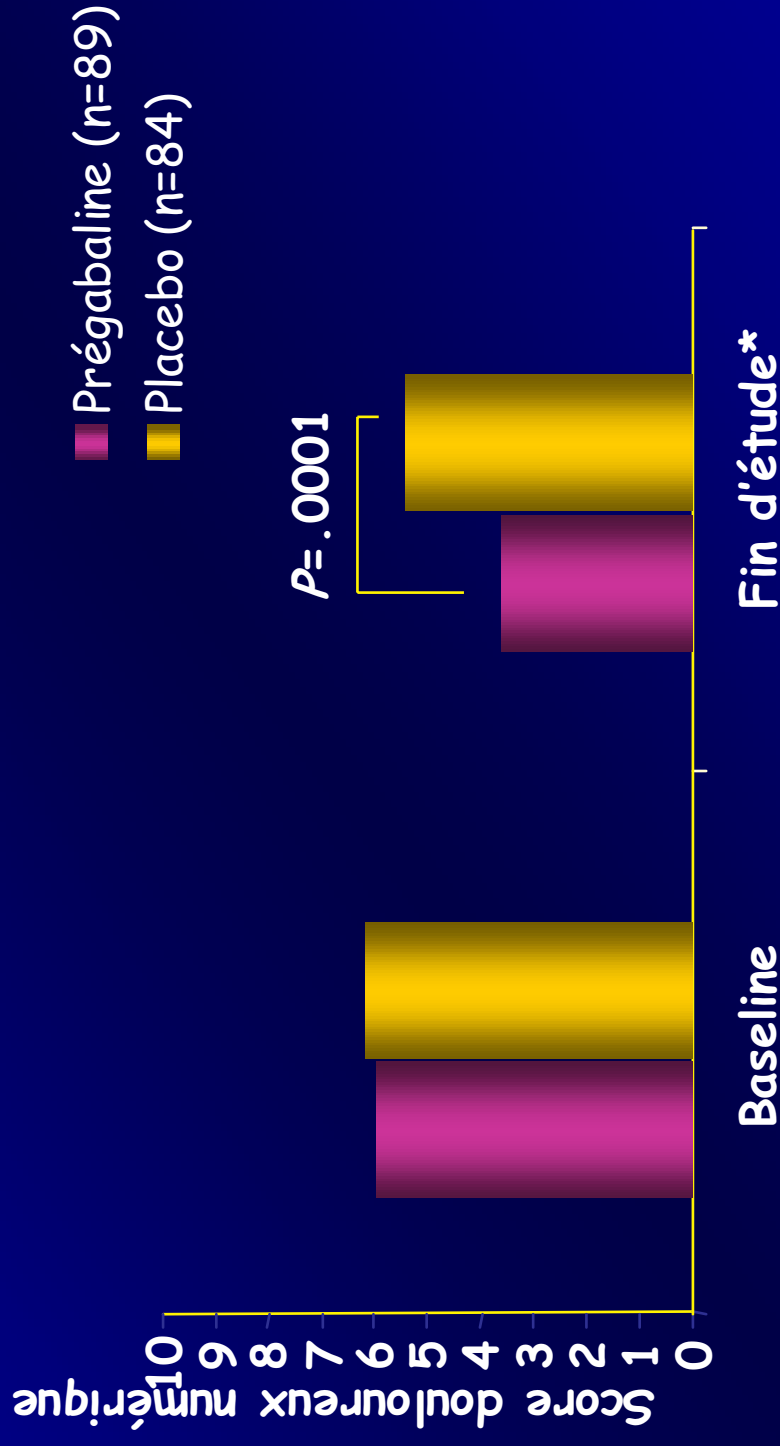
Gabapentine
(1200 - 3600 mg/jour)

Douleur neuropathique du diabète
Douleur post-zostérienne (AMM)
Douleurs neuropathiques variées
Douleur fantôme
Douleur du Guillain-Barré
Douleur centrale d'origine médullaire

Prégabaline
(150 - 600 mg/jour)

Douleur neuropathique du diabète
Douleur post-zostérienne
Douleur centrale d'origine médullaire

Prégabaline et douleur post-zostérienne



Dworkin RH et al. *Neurology*. 2003;60:1274-1283.

Les opiacés sont-ils efficaces sur les douleurs neuropathiques ?

Non

Arner and Meyerson, 1988
Kupers et al, 1991
Max et al, 1988
Eide et al, 1994



**Pas de titration
Doses modérées**

Oui

Rowbotham et al, 1991
Jadad et al, 1992
Dellemijn and Vanneste, 1994
Watson and Babul, 1998
Attal et al, 2002
Raja et al, 2002
Watson et al, 2002
Gimbel et al, 2003
Rowbotham et al, 2003



**Titration
Doses fortes**



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED 1812 • ISSN 0028-4793 • WWW.NEJM.ORG

Owned, published, and © copyrighted, 2003, by the MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY

Volume 348(13)

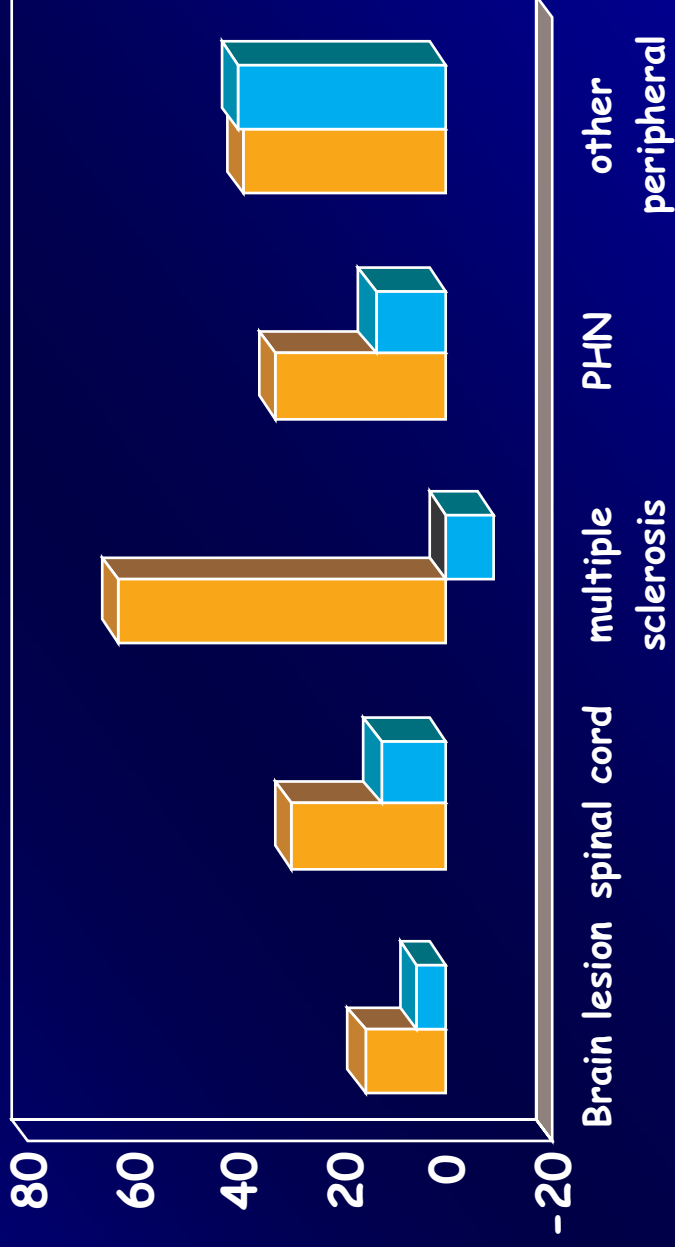
27 March 2003

pp 1223-1232

Oral Opioid Therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain [Original Articles]

Rowbotham, Michael C.; Twilling, Lisa; Davies, Pamela S.; Reisner, Lori; Taylor, Kirk; Mohr, David.

% réduction de la douleur (n = 81)



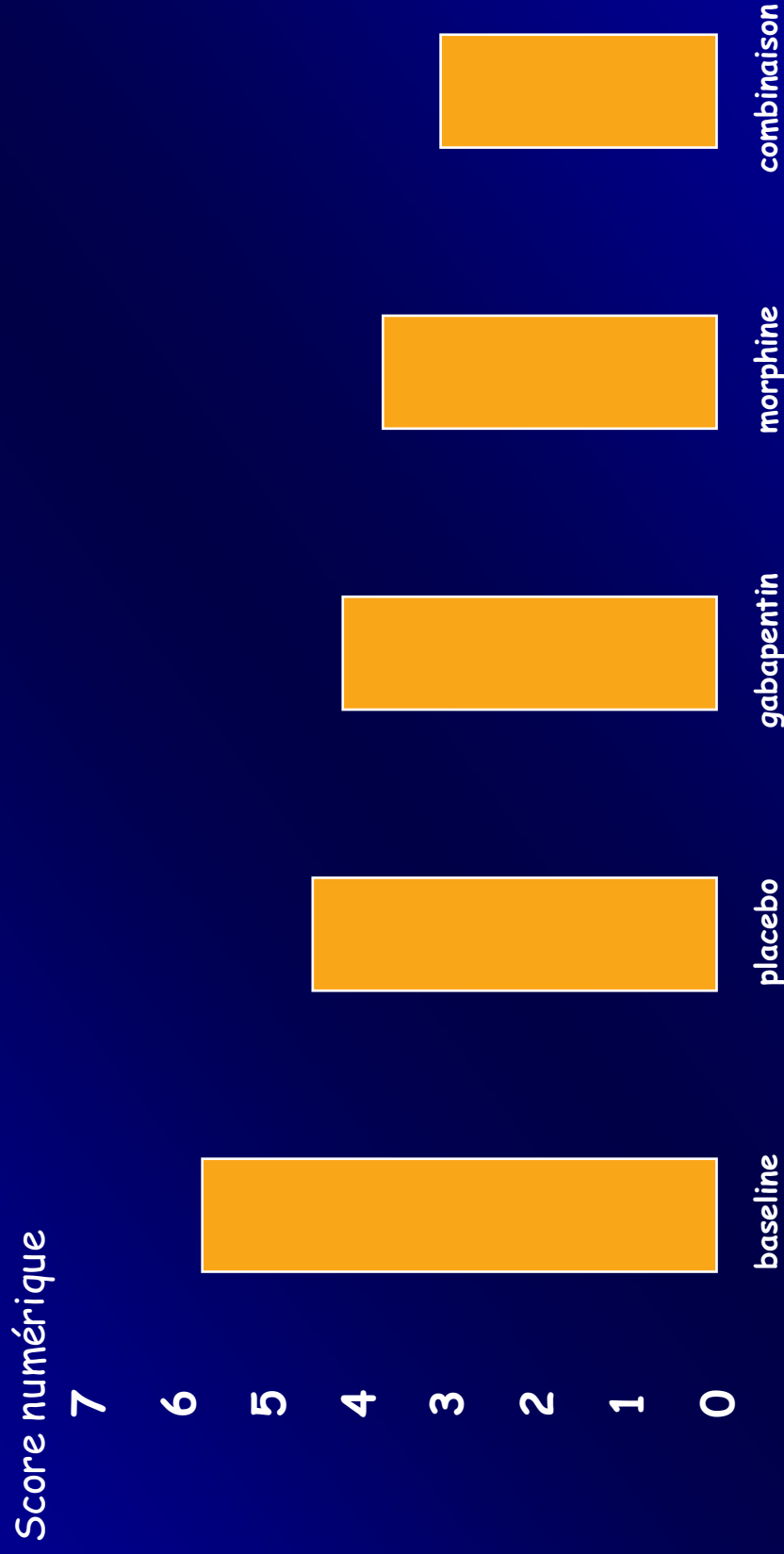
■ High strength 8.9 mg/jour
■ Low strength 2.7 mg/jour

Cannabinoïdes

- Dronabinol : résultats contradictoires
(*Svendsen et al, BMJ, 2004; Attal et al, E J Pain, 2003*)
- Spray de cannabinoïdes (Sativex) :
intérêt potentiel sur les douleurs de
la SEP (douleurs centrales, spasticité)
Rog et al, Neurology, 2005

Combinaison de traitements

Effet additif entre gabapentine et morphine



D'après Gilron et al, NEJM, 2005

Avancées thérapeutiques

- Molécules récentes mieux tolérées
- Approche thérapeutique plus rationnelle



Approche thérapeutique par mécanismes

Woolf CJ, Decosterd I

Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients.

Pain 1999; S141-S147

Woolf CJ, Max MB

Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development.

Anesthesiology 2001; 95: 241-9

Finnerup N, Jensen TS

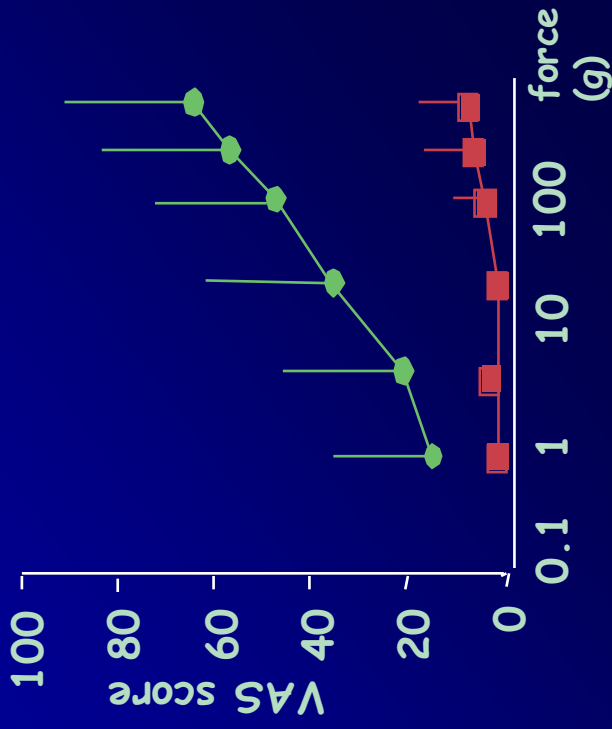
A mechanism-based classification of neuropathic pain : critical analysis

Nature Clinical Practice, in press

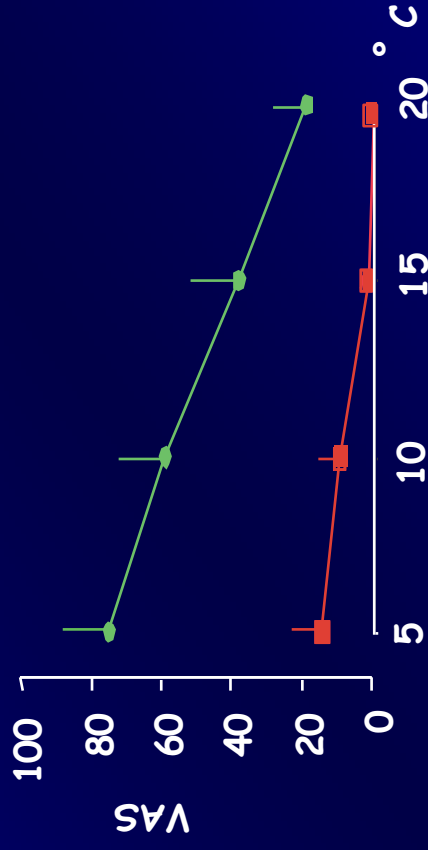
Effets distincts de la lidocaïne iv sur l'hyperalgésie

Attal et al, Neurology, 2004

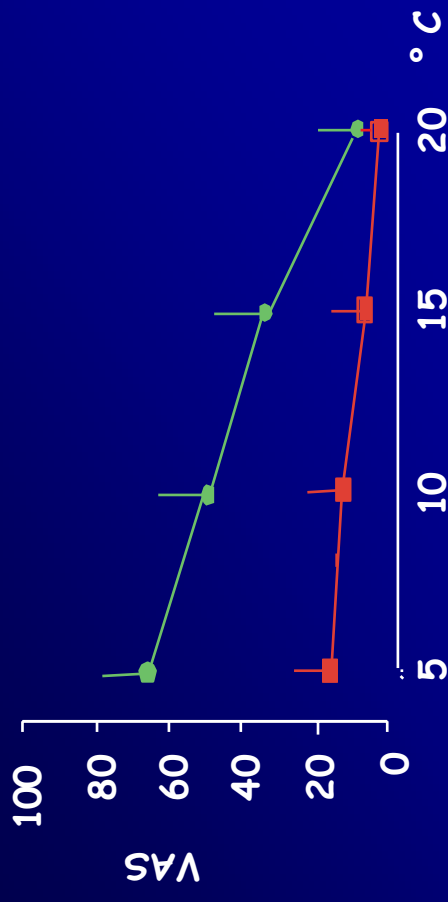
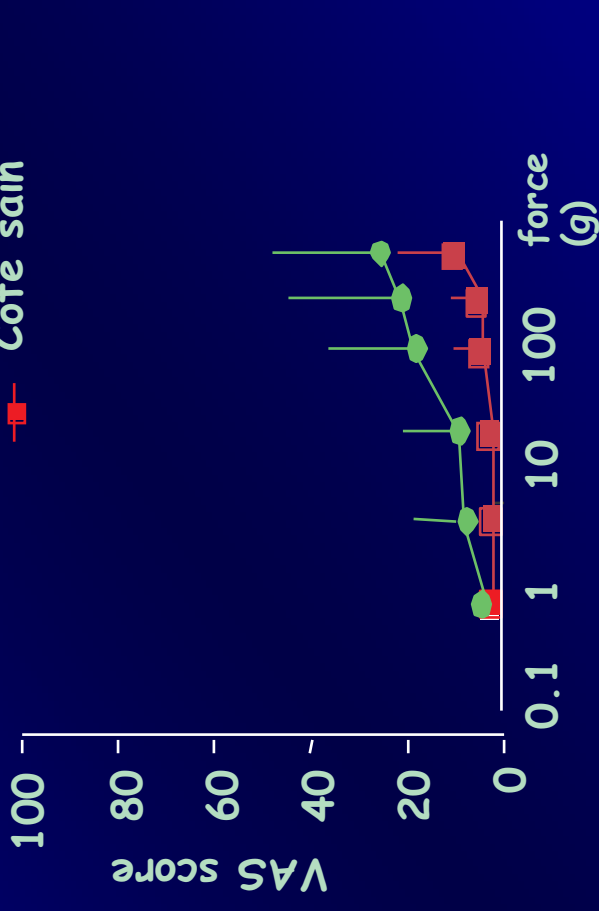
Hyperalgésie mécanique



Hyperalgésie au froid



● Coté douloureux
■ Coté sain



Recommandations thérapeutiques pour la douleur neuropathique

- *Méta-analyses
Finnerup et al Pain 2005*
- *« Recommendations » américaines
Dworkin et al, Arch Neurol, 2003*
- *Recommandations Européennes (EFNS)
Attal, Cruccu, Hanpaa, Hansson, Jensen, Nurmiikko, Sindrup,
Wiffen, Eur. J Neurol, in press*

Conclusion

Les principales avancées cliniques et thérapeutiques

- Meilleure reconnaissance des douleurs neuropathiques
- Evaluation plus standardisée
- Traitements mieux tolérés avec meilleure sécurité d'emploi

Les défis

- Traitements agissant sur de nouvelles cibles et plus efficaces
- Meilleure identification des répondeurs aux traitements