

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Aurélie NOBLET

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2017

**Intérêt du Qutenza dans la prise en charge des
douleurs neuropathiques**

Président : Pr Sylvie PLESSARD, PU-PH de Chimie Thérapeutique

Membres du jury : Pr Julien Nizard, PUA-PH Chef du Centre Fédératif Douleur, Soins palliatifs et de Support
Dr Edwige DE CHAUVIGNY Praticien hospitalier Centre de Traitement et d'Evaluation de la Douleur
Dr Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH Pharmacologie clinique
Dr Marylène GUERLAIS, Praticien attaché Pharmacologie Clinique
Dr Jacqueline THOBY-HEMERY, Pharmacien d'officine

Remerciements

A **Mme le Professeur Sylvie Piessard**, qui me fait l'honneur de présider ce jury.

A **Mr le Professeur Julien Nizard**, qui m'a proposé de mener cette thèse. De mon stage dans votre service, je me souviendrai de votre accueil chaleureux et de l'intérêt que vous portiez à notre intégration au sein de votre équipe.

A **Mme le Docteur Edwige De Chauvigny**, qui a su se rendre disponible pour me guider et m'apporter de précieux conseils que ce soit dans le lancement de l'étude comme dans la rédaction de cette thèse.

A **toute l'équipe du CETD** qui m'a beaucoup appris sur la façon d'aborder les patients. Je considère que mon passage au CETD a vraiment marqué un tournant dans ma pratique officinale et j'espère me souvenir toute ma carrière de votre manière d'aborder tous les sujets avec les patients, même les plus difficiles, avec simplicité et empathie.

A Mesdames les Docteurs **Caroline Victorri-Vigneau** et **Marylène Guerlais**, qui ont gentiment accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A **Mme le Docteur Jacqueline Thoby-Hemery**, de m'avoir fait passer un super stage de fin d'étude et d'avoir accepté de faire partie de mon jury malgré mon départ. J'espère garder le même dynamisme et la même envie d'apprendre que vous tout au long de ma carrière. Je n'oublierai pas le temps que vous avez su m'accorder et tacherai de me rendre disponible à mon tour si mon emploi du temps me le permet.

A **Caroline, Emmanuelle, Annabelle, Stéphanie et Virginie** pour tous ses bons moments passés à la pharmacie, en formation, en sortie, les samedis et pendant mon stage. Gardez votre dynamisme et vos sourires et comme promis je passerai vous dire bonjour bientôt...

A **Mr et Mme Guillard, Manuela, Anne et Emmanuelle**, pour votre accueil chaleureux au sein de votre équipe. J'espère que les années à venir seront à l'image de ses premiers mois passés à vos côtés.

A **Marie, Mathilde, Alexine, Anne, Alice, Charles, Jérôme, Christopher, Alexandre et Bertan**, toute cette équipe de **Pause Détente** qui m'a fait passé des années de fac inoubliables, trop de souvenirs me reviennent à la rédaction de ce petit mot, je vous laisse vous en remémorer les plus fous... à très bientôt !

A **ma belle-famille**, qui a su accepter mes absences pendant la P1. Jamais la dernière pour passer de bons moments heureusement on s'est largement rattrapé depuis...

A **mes beaux-parents**, toujours disponibles et prêts à soutenir ses étudiants préférés.. Ses saisons à la Bernerie passées à vos côtés sont les meilleurs souvenirs de mes débuts à l'officine. Un grand merci.

A **mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins**, nos emplois du temps sont tellement chargés qu'on en oublie presque de se voir. Heureusement, certaines dates nous réunissent pour passer du temps ensemble. Vivement les prochains !

A **mon frère, Thoto**, nos années « chiens et chats » sont maintenant, je te laisse seul enfant à la maison, petit veinard, profite-en bien mais ne t'inquiètes pas, ma thèse est maintenant presque terminée et j'espère bien pouvoir gagner la prochaine partie de Dixit... Tes études sont pour toi aussi bientôt terminées et tu peux être fier de toi, en tous cas moi je le suis.

A **mes parents**, merci pour tout, pour tout ce que vous avez fait et faites encore aujourd'hui pour moi. Vous avez toujours répondu présents pendant ses 6 années. Je ne vous remercierai jamais assez parce que vous m'avez transmis le goût du travail et si j'en suis là c'est avant tout grâce à vous. Je vous aime.

A **Quentin**, toujours présent, le bac, la P1, la vie étudiante, nos derniers stages, notre entrée dans la vie active... On a partagé tous ses moments ensemble et ton soutien m'a été plus que précieux. Avec toi ses années de fac sont passées si vite. Heureusement nous sommes deux pour nous remémorer tous ses bons souvenirs. Je te dédie le point final de ces études. Je t'aime.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
I – Introduction et états des connaissances concernant les douleurs neuropathiques	9
1- Définition	10
2- Epidémiologie	11
3- Physiopathologie	11
3.1 Mécanismes périphériques :	12
3.2 Mécanismes centraux	12
4- Etiologies	14
5- Diagnostic	15
5.1 Séméiologie clinique	15
5- Traitements	20
7.1 Traitements pharmacologiques spécifiques	20
7.2 Traitements non pharmacologiques	27
6- Contexte actuel	29
9.1 Difficulté de prise en charge	29
9.2 Coût pour la société	29
II – Qutenza[®] : patch cutané à haute concentration de Capsaïcine	29
1- Le principe actif : la capsaïcine	30
2- Présentation de la spécialité pharmaceutique	30
3- Son mécanisme d'action en lien avec le récepteur TRPV1	30
3.1 Le récepteur TRPV1	30
3.2 TRPV1 et potentiel antalgique	31
4- Indications	31
5- Utilisation en pratique	32
5.1 Spécialité pharmaceutique réservée à l'usage hospitalier	32
5.2 Protocole d'utilisation	32
5.3 Informations à donner au patient	34
6- Résultats des études cliniques	34
6.1 Résultats des études cliniques comparatives	34
6.2 Avis des commissions de la Transparence	35
6.3 Profil de sécurité d'emploi	36

6.4 Données de tolérance à plus long terme	37
7- Questionnement	38
7.1 Efficacité suite à des applications répétées	38
7.2 Intérêt dans d'autres types de douleurs	38
7.3 Lien entre l'ancienneté des douleurs neuropathiques et l'effet du Qutenza [®]	38
7.4 Viabilité économique	38
III – Etude de l'utilisation du Qutenza au Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de Nantes	38
1- Type d'étude	38
2- Méthodologie et objectifs de l'étude	39
2.1 Objectif principal	39
2.2 Objectifs secondaires	39
2.3 Inclusion des patients	39
2.4 Protocole d'application du Qutenza [®]	40
2.5 Recueil des données	40
2.6 Critères étudiés	41
3- Résultats	42
3.1 Profil des patients	42
3.2 Caractéristiques des douleurs du panel	43
3.7 Résultats concernant l'efficacité du traitement	46
3.8 Effets secondaires relevés et tolérance	58
4- Discussion	59
4.1 Interprétation des résultats	59
4.2 Aspects méthodologiques et limites de l'étude	64
IV- Conclusion et perspectives	65
Bibliographie	66

LISTE DES ABREVIATIONS

AAE : Acide Aminé Excitateur
AD : Antidépresseur
AE : Antiépileptique
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor
DN : Douleur Neuropathique
DNP : Douleur Neuropathique Périphérique
CETD : Centre de Traitement et d'Évaluation de la Douleur
ECG : Electrocardiogramme
EN : Echelle Numérique
ETP : Education Thérapeutique du Patient
HAS : Haute Autorité de Santé
HDJ : Hospitalisation de jour
IASP : International Association for the Study of Pain
NMDA : Acide N-méthyl-D-Aspartique
NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SFETD : Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
TRP : Transient Potencial Receptor
TRPV1 : Transient Potencial Vanilloid Receptor
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : SCHEMA DE LA THEORIE DE LA PORTE – GATE CONTROL	13
FIGURE 2 : QUESTIONNAIRE DN4	18
FIGURE 3 : QUESTIONNAIRE NPSI	19
FIGURE 4 : ALGORITHME DE RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE NON CANCEREUSE (24)	21
FIGURE 5: CAPSAÏCINE OU ACIDE 8-METHYL-NON-6-ENOÏQUE	30
FIGURE 6 : EXEMPLES D'APPLICATION DU PATCH TIREES DE LA BROCHURE ASTELLAS DE CONSEILS D'UTILISATION DU QUTENZA	33
FIGURE 7 : PHOTOS RESUMANT LES DIFFERENTES ETAPES A SUIVRE POUR L'APPLICATION D'UN QUTENZA TIREES DE LA BROCHURE ASTELLAS DE CONSEIL D'UTILISATION DU QUTENZA	33
FIGURE 8 : GRAPHIQUE PRESENTANT LE SEXE DES PATIENTS INCLUS.....	42
FIGURE 9 : GRAPHIQUE PRESENTANT L'AGE DES PATIENTS INCLUS.....	42
FIGURE 13 : GRAPHIQUE PRESENTANT LE NOMBRE DE CURE(S) EFFECTUEE(S) CHEZ LES PATIENTS INCLUS.....	43
FIGURE 10 : GRAPHIQUE PRESENTANT LE SCORE DN4 DES PATIENTS INCLUS.....	44
FIGURE 11 : GRAPHIQUE PRESENTANT LA PART D'ALLODYNIE PRESENTE OU NON CHEZ LES PATIENTS INCLUS.....	44
FIGURE 12 : GRAPHIQUE PRESENTANT LES PROPORTIONS DES ETIOLOGIES DES DOULEURS DES PATIENTS INCLUS	45
FIGURE 22 : PART DES DIFFERENTES LOCALISATIONS DES DOULEURS DES PATIENTS INCLUS.....	45
FIGURE 14 : GRAPHIQUE PRESENTANT L'EN RAPPORTEE PAR LES PATIENTS AVANT L'APPLICATION ETUDIEE	46
FIGURE 15 : GRAPHIQUE PRESENTANT LA REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU SOULAGEMENT DE LA DOULEUR COTE EN POURCENTAGE SUITE A LA CURE	47
FIGURE 16 : GRAPHIQUE PRESENTANT L'EFFICACITE DU PATCH PRECEDANT LORSQUE LA CURE ETUDIEE A AMENE AU MOINS 80% DE SOULAGEMENT	47
FIGURE 17: GRAPHIQUE PRESENTANT L'EFFICACITE DU PATCH PRECEDANT LORSQUE LA CURE ETUDIEE N'A PAS AMENE PLUS DE 30% D'AMELIORATION	48
FIGURE 18 : GRAPHIQUE PRESENTANT LE SOULAGEMENT DES DOULEURS EN POURCENTAGE SUITE A LA CURE ETUDIEE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'UNE DOULEUR POST-OPERATOIRE	48
FIGURE 19 : GRAPHIQUE PRESENTANT LE SOULAGEMENT DES DOULEURS EN POURCENTAGE SUITE A LA CURE ETUDIEE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'UNE DOULEUR POST-OPERATOIRE	49
FIGURE 20: GRAPHIQUE PRESENTANT LE SOULAGEMENT DES DOULEURS COTE EN POURCENTAGE DES PATIENTS SOUFFRANT D'UNE DOULEUR POST-TRAUMATIQUE.....	49
FIGURE 21 : GRAPHIQUE PRESENTANT LE SOULAGEMENT DES DOULEURS COTE EN POURCENTAGE DES PATIENTS SOUFFRANT D'UNE DOULEUR POST-TRAUMATIQUE.....	49
FIGURE 23 : GRAPHIQUES PRESENTANT LE SOULAGEMENT DES DOULEURS EN POURCENTAGE EN FONCTION DU SCORE DN4 DES PATIENTS.....	51
FIGURE 24 : GRAPHIQUE PRESENTANT LA PROPORTION DE PATIENTS PRESENTANT UNE ALLODYNIE.....	51
FIGURE 25: GRAPHIQUE PRESENTANT LA DUREE DE L'EFFET RAPPORTEE PAR LES PATIENTS SUITE A LA CURE EN JOURS.....	51
FIGURE 26 : GRAPHIQUE PRESENTANT LA DUREE D'EFFET DE LA CURE ETUDIEE QUAND LA DUREE DE L'EFFET DE LA CURE PRECEDENTE ETAIT COMPRISE ENTRE 60 ET 90 JOURS	52
FIGURE 27 : GRAPHIQUE PRESENTANT LA DUREE DE L'EFFET DU QUTENZA CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'UNE DOULEUR SUR LE PIED	52
FIGURE 28 : GRAPHIQUE PRESENTANT LA DUREE D'EFFET DE LA CURE ETUDIEE POUR LES PATIENTS SOUFFRANT D'UNE DOULEUR SUR LES AUTRES PARTIES DU CORPS	53
FIGURE 29 : GRAPHIQUE PRESENTANT LA DUREE DE L'EFFET DE LA CURE ETUDIEE QUAND LE DN4 EST INFERIEUR A 4	53
FIGURE 30 : GRAPHIQUE PRESENTANT LA DUREE DE L'EFFET DE LA CURE ETUDIEE QUAND LE DN4 EST INFERIEUR A 4	53
FIGURE 31 : GRAPHIQUES PERMETTANT LA COMPARAISON ENTRE LA DUREE DE L'EFFET QUAND IL Y A ALLODYNIE OU NON	54
FIGURE 32 : GRAPHIQUES PERMETTANT LA COMPARAISON ENTRE LA VALEUR DE L'EN AVANCEE PAR LE PATIENT AVANT ET A TROIS MOIS DE LA CURE	55
FIGURE 33 : GRAPHIQUE PRESENTANT L'EN DES PATIENTS PRESENTANT UNE DOULEUR COTEE ENTRE 6 ET 8 AVANT L'APPLICATION DU PATCH	55
FIGURE 34 : GRAPHIQUE PRESENTANT L'EN DES PATIENTS COTANT LEUR DOULEUR ENTRE 3 ET 5 AVANT L'APPLICATION DU PATCH...	56
FIGURE 35 : GRAPHIQUE PRESENTANT L'EVOLUTION DE L'EN TROIS MOIS APRES L'APPLICATION ETUDIEE.....	56
FIGURE 36 : GRAPHIQUE PRESENTANT L'EVOLUTION GENERALE DU NPSI TROIS MOIS APRES L'APPLICATION ETUDIEE.....	57
FIGURE 37 : GRAPHIQUE PRESENTANT LES RAISONS MOTIVANT LA DECISION DE METTRE UN TERME AU TRAITEMENT PAR QUTENZA..	57
FIGURE 38 : GRAPHIQUE PRESENTANT LE NOMBRE DE DECISIONS D'ARRET DES APPLICATIONS FAUTE D'EFFICACITE EN FONCTION DE LA LOCALISATION	58

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : RESUME DES CARACTERISTIQUES RESPECTIVES DE LA DOULEUR AIGUË ET CHRONIQUE.....	11
TABLEAU 2 : PRINCIPALES ETIOLOGIES A L'ORIGINE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES	14
TABLEAU 3 : PROPORTIONS DES ETIOLOGIES DES DOULEURS NEUROPATHIQUES RENCONTREES DANS UNE ETUDE ANGLAISE	15
TABLEAU 4 : COMPARAISON DES SYMPTOMES EVOQUANT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES AUX AUTRES TYPES DE DOULEURS	16
TABLEAU 5 : PRINCIPAUX ELEMENTS CLINIQUES ORIENTANT VERS UNE DOULEUR NEUROPATHIQUE	16
TABLEAU 6 : PROPORTIONS DES DIFFERENTS SIGNES CLINIQUES PRESENTS A L'EXAMEN DES DOULEURS NEUROPATHIQUES COMPAREES AUX AUTRES TYPES DE DOULEUR	17
TABLEAU 7: NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 2015	23
TABLEAU 8 : INITIATION, DOSES D'ENTRETIEN ET PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES RECOMMANDES DANS LES DOULEURS NEUROPATHIQUES SELON LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE DE LA SFETD	24
TABLEAU 9 : RESULTATS DE LA REEVALUATION DU SMR, DE L'ASMR ET DE LA PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU QUTENZA A LA DEMANDE DU LABORATOIRE RENDUS PUBLIQUES LE 5 OCTOBRE 2016	36
TABLEAU 10 : NOMBRE DE PATIENTS EN FONCTION DU NOMBRE DE CURE(S) REÇUES.....	43
TABLEAU 11 : ETIOLOGIES DES DOULEURS DES PATIENTS INCLUS	44
TABLEAU 12: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU POURCENTAGE D'AMELIORATION DE LA DOULEUR RESSENTIE	47
TABLEAU 13: EFFICACITE EN POURCENTAGE DE SOULAGEMENT SUIVANT LA LOCALISATION DE LA DOULEUR	50
TABLEAU 14 : SOULAGEMENT DES DOULEURS COTE EN POURCENTAGE SUITE A LA CURE EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'ALLODYNIE	51

I – Introduction et états des connaissances concernant les douleurs neuropathiques

La loi du 4 mars 2002 énonçait « le soulagement de la douleur comme droit fondamental de toute personne » (1). Suite à cela en 2004 le ministère de la Santé a fait de la lutte contre la douleur une priorité de santé publique, répondant avant tout à un « objectif humaniste, éthique et de dignité de l'homme ». (2) La douleur chronique impacte la qualité de vie de par les changements qu'elle peut entraîner sur le quotidien du patient : incapacité, handicap, troubles de l'humeur, troubles du sommeil... Des réglementations spécifiques concernant la douleur chronique sont sorties en 1991 alors que bien avant cela déjà, des structures de prise en charge de la douleur chronique avaient vu le jour sans l'aide de textes juridiques. C'est en 1998 que le premier programme national de lutte contre la douleur a prévu la mise en place de structures multidisciplinaires pour l'évaluation et le traitement de la douleur chronique dans les établissements de santé(3). Dans les années qui ont suivi, la prise en charge de la douleur n'a cessé de progresser, elle est devenue plus structurée en partie grâce aux deux autres plans nationaux qui ont été mis en place entre 2000 et 2010.

Le Code de la Santé publique mentionne cette obligation d'évaluation et de prise en charge de la douleur par l'article L 710-3-1. Celui-ci stipule que « *Les établissements de santé, publics ou privés, et les établissements médico-sociaux mettent en œuvre les moyens propres à prendre en charge la douleur des patients qu'ils accueillent et à assurer les soins palliatifs que leur état requiert, quelles que soient l'unité et la structure de soins dans laquelle ils sont accueillis.* ». Cet article n'en oublie pas la formation des professionnels de santé par un complément qui établit que « *Les centres hospitaliers et universitaires assurent, à cet égard, la formation initiale et continue des professionnels de santé et diffusent, en liaison avec les autres établissements de santé publics ou privés participant au service public hospitalier, les connaissances acquises, y compris aux équipes soignantes, en vue de permettre la réalisation de ces objectifs en ville comme dans les établissements.* ». (4)

La douleur est définie par l'IASP comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en terme d'un tel dommage* ». La douleur n'est pas vécue de la même manière par chacun d'entre nous. Ainsi, c'est la considération de l'étiologie de la douleur et de son impact sur la vie quotidienne du patient qui permettra une prise en charge optimale. Cela implique une forte capacité d'adaptation de la part des soignants.

La douleur est un symptôme commun, motif fréquent de consultation en médecine général. L'étude ECOGEN menée entre novembre 2011 et avril 2012 a consisté en partie à relever les motifs de consultation en médecine générale de 20781 patients. 36%, c'est la proportion de patients âgés de plus de 5 ans ayant consulté pour au moins un motif douloureux dans cette étude (Bouhassira D. et al.) (5). Près de 7% de la population souffre de douleur chronique avec les caractéristiques d'une douleur neuropathique, soit un quart des patients douloureux chroniques (5). Elle est souvent sous-estimée et sous-traitée car encore mal connue des soignants. La DN est observée dans des situations pathologiques très différentes auxquelles les professionnels de santé se trouvent souvent confrontés.

Le patch de capsaïcine à forte dose apparait comme un traitement innovant des DN. Cette thèse a pour objet l'étude observationnelle et rétrospective des cas de patients traités par Qutenza® de décembre 2015 à mars 2016 au sein du CETD de Nantes.

1- Définition

En 1994, la DN est définie par l'IASP comme « une douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». La douleur dite neuropathique remplace l'ancienne appellation qui était « douleur de désafférentation » utilisée jusqu'alors.

En 2011, la définition de la DN a été modifiée et on parle maintenant de « douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel » (Treede R-D et al.) (6). La lésion et/ou le dysfonctionnement peuvent être d'origine périphérique (nerfs, racines, ganglions, plexus...) ou centrale (moelle épinière, cerveau...) et concernent directement les systèmes nociceptifs.

Il existe différentes catégories de douleurs :

- Nociceptive : la plus commune, signal d'alarme pour l'individu elle est liée à une stimulation excessive du SNP à l'origine de la transmission d'un message douloureux.
- Neuropathique : liée cette fois à une lésion du SNP ou du SNC
- Sensorielle : causée par une pathologie psychologique avérée qui s'exprime parfois par des douleurs variables selon les patients.
- Idiopathique : d'origine inconnue, on y classe les syndromes fibromyalgiques, le syndrome du côlon irritable, l'algodystrophie, les algies vasculaires de la face et encore bien d'autres...

Ces douleurs sont pour la grande majorité des douleurs chroniques. Des recommandations de bonnes pratiques professionnelles ont mis un cadre autour de l'appellation douleur chronique en énonçant certains principes. La douleur chronique est un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. Les différences notables entre la douleur chronique et la douleur aiguë sont récapitulées dans le tableau 1. La douleur est qualifiée de chronique lorsqu'elle est composée de plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Persistance ou récurrence de la douleur
- Douleur présente depuis plus de 3 mois et d'une durée en tout cas supérieure à ce qui est habituel au vu de la cause initiale
- Une réponse insuffisante au traitement
- une détérioration progressive et significative des capacités fonctionnelles et réactionnelles du patient au vu de la douleur. Ces activités quotidiennes en sont impactées.

Ces recommandations notent aussi les manifestations qui peuvent accompagner la douleur chronique : composante psychopathologique, demande insistante de recours aux médicaments ou de procédures médicales invasives par le patient ou encore d'une difficulté pour lui à s'adapter à la situation (7).

De manière générale, par son rôle d'alerte la douleur aiguë est utile pour l'individu alors que la douleur chronique est péjorative dans l'atteinte qu'elle peut porter sur la qualité de vie et le bien-être du sujet.

	DOULEUR AIGUË	DOULEUR CHRONIQUE
DUREE	Moins de 3 mois	Plus de 3 mois
ETIOLOGIE	Signal d'alarme : Symptôme d'une lésion sous-jacente	Douleur-maladie : - évolutive (avant tout maligne) - séquellaire, peu (ou pas) évolutive, non maligne : lésion post-traumatique, lombalgie, lésion nerveuse...
FINALITE	Utile et protectrice pour l'organisme	Perte de l'utilité physiologique Destructrice pour l'individu

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques respectives de la douleur aiguë et chronique(8)

2- Epidémiologie

Selon l'enquête handicap santé 2008, parmi les personnes de 16 ans ou plus, près de 3 sur 10 déclarent éprouver des douleurs modérées à sévères (32% des femmes pour 24 % des hommes). Sans grande surprise, la prévalence des douleurs chroniques augmente avec l'âge. Elle passe de 1 patient sur 10 dans la tranche des 16-24 ans, à la moitié des 65-84 ans, pour atteindre les deux tiers des plus de 85 ans (9). Les limitations d'activités professionnelles ou domestiques causées par les douleurs sont en moyenne retrouvées chez 6% des 25-64 ans et 83% chez les plus de 85 ans (2). Chez la personne âgée la douleur chronique peut entraîner une accélération de la perte d'autonomie, des troubles du sommeil de l'anxiété, une dépression, une dénutrition...

Datant de 2004, l'étude STOPNEP (Bouhassira D. et al.)(5) s'est penchée sur la prévalence des douleurs chroniques et neuropathiques dans la population générale. Elle a montré que 32% de la population française éprouvait une douleur quotidienne depuis plus de 3 mois. Sur ces 32%, 21.7% présentaient des DN, soit 6.9% de la population générale. Selon cette même étude, la femme et la personne âgée de plus de 50 ans seraient plus touchées par les DN. De plus, les arrêts de travail seraient 5 fois plus fréquents que dans la population générale et cela sans compter sur la consommation importante de soins dans ces populations (10). 14, c'est le nombre moyen de consultations par an réalisées par des patients douloureux chroniques (Breivik H. et al.) (11).

Une étude britannique a montré que l'âge moyen des sujets atteints de DN était de 52.9 ans (Torrance N. et al.) (12).

3- Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une DN se différencient de ceux provoquant les douleurs les plus communes appelées douleurs nociceptives. Ces dernières sont le plus souvent liées à une inflammation périphérique causée généralement par un traumatisme mécanique. Dans ce cas il y a activation des voies de la douleur via les récepteurs périphériques ou les terminaisons libres tissulaires qui sont à l'origine d'une libération de substances algogènes. Le système nerveux n'est pas atteint et généralement ces douleurs répondent bien aux traitements antalgiques.

Dans la DN, ce n'est pas une inflammation initiale qui cause la douleur mais l'existence d'une lésion périphérique. Des modèles animaux ont permis d'identifier les mécanismes périphériques et centraux capables d'engendrer une hyperexcitabilité des systèmes nociceptifs après une lésion nerveuse. L'hyperexcitabilité signifie que les systèmes nociceptifs touchés deviennent beaucoup plus sensibles à la stimulation douloureuse et/ou non douloureuse et beaucoup plus enclins à engendrer des messages douloureux vers le SNC. La lésion nerveuse est capable d'engendrer des modifications à la fois périphériques et centrales à l'origine de l'auto-entretien de cette douleur.

La physiopathologie des douleurs neuropathiques étant complexe, elles sont difficiles à diagnostiquer et à traiter.

3.1 Mécanismes périphériques (13) :

La première conséquence de la lésion nerveuse est l'apparition de décharges électriques anormales au sein des nerfs lésés. Cela concerne les fibres de petits calibres qui véhiculent la douleur (A δ et C). Ces décharges sont dites ectopiques. En effet elles ne surviennent pas au niveau de terminaisons nerveuses mais peuvent apparaître au niveau des corps cellulaires localisés dans les ganglions rachidiens mais aussi au niveau de tronc nerveux ou de plaques de démyélinisation sur les axones de gros calibre.

Les canaux ioniques situés sur ses fibres verraient leur répartition et leur expression changer suite à cette lésion. Ce sont majoritairement des canaux sodiques qui seraient à l'origine de ces décharges anormales par ces changements d'organisation. Dans une moindre mesure des canaux potassiques ou des récepteurs TRP peuvent aussi être impliqués.

Par ailleurs, une diminution du seuil d'activation des récepteurs nociceptifs entraîne une augmentation de la réponse aux stimulations. Des modifications métaboliques au sein des neurones seraient à l'origine d'une modification de la synthèse de certains neuropeptides liés à la transmission des messages nociceptifs comme la substance P par exemple ou d'autres cytokines pro-inflammatoires.

Des « court-circuits » entre des fibres de petit calibre (A δ et C) véhiculant habituellement la douleur et des fibres non-nociceptives de gros calibre (alpha et beta) entraîneraient la transmission de messages nociceptifs par ces dernières pour une stimulation qui n'est en réalité pas douloureuse. En situation pathologique, ces fibres de gros calibre se mettraient à synthétiser des neuropeptides pro-nociceptif comme la substance P capable d'activer les fibres de petits calibres responsables du message douloureux.

3.2 Mécanismes centraux

Les mécanismes périphériques décrits ci-dessus ne permettent pas d'expliquer certains symptômes par eux-mêmes. C'est le cas de l'allodynie. C'est une douleur déclenchée par une stimulation normalement non douloureuse comme le frottement voir l'effleurement dans certains cas. Tous les patients n'en sont pas atteints mais pour ceux chez qui on retrouve ce symptôme il semblerait que le traitement central de l'information véhiculé par les fibres de gros calibres soit altéré. Une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs médullaires (donc une diminution de leur seuil d'activation associée à une activation spontanée) pourrait en être à l'origine.

Des investigations menées ces dernières années montrent que les acides aminés excitateurs impliqués dans la neurotransmission du message douloureux comme le glutamate tiendraient un rôle majeur dans ces événements.

Ainsi, les décharges ectopiques témoins de l'activation anormale des fibres lésées entraineraient une libération accrue d'AAE au niveau de la moelle. Par la suite, ces molécules seraient capables de dépolariser suffisamment les neurones pour activer les récepteurs NMDA et engendrer une cascade de phénomènes intracellulaires à l'origine de modifications fonctionnelles des neurones à long terme. L'hyperexcitabilité médullaire serait aussi influencée par les cytokines, des neuropeptides comme le BDNF, la substance P...(Woolf CJ, Salter MW) (14)

Des études expérimentales ont démontré que chez des animaux atteints de neuropathies s'ajoute le dysfonctionnement des systèmes de régulation de la douleur au niveau spinal (Bouhassira D. et al.) (15). Au niveau de la moelle épinière on parle de contrôle segmentaire ou encore de la théorie du « contrôle porte », les contrôles descendants se situent au niveau cérébral.

- La théorie de la porte encore appelée « gate control » (16) stipulent que les fibres de gros calibre (proprioceptives) exercent un contrôle inhibiteur sur les fibres nociceptives grâce à un interneurone inhibiteur. Celui-ci, situé au niveau de la corne dorsale de la moelle, inhibe la transmission du message douloureux. En parallèle, les fibres nociceptives (A δ et C) inhibent dans le même temps cet interneurone pour favoriser la transmission du message douloureux initial. C'est l'équilibre des rétrocontrôles inhibiteurs qui fait varier le message.

Dans une situation de neuropathie il semblerait qu'il y ait un défaut d'inhibition segmentaire médullaire normalement exercée par les fibres de gros calibre sur les fibres A δ et C. La concentration en acides aminés inhibiteurs comme le GABA serait plus faible dans ces situations au niveau de la corne postérieure de la moelle qu'au niveau du ganglion sensitif (Fukuoka T. et al.)(17).

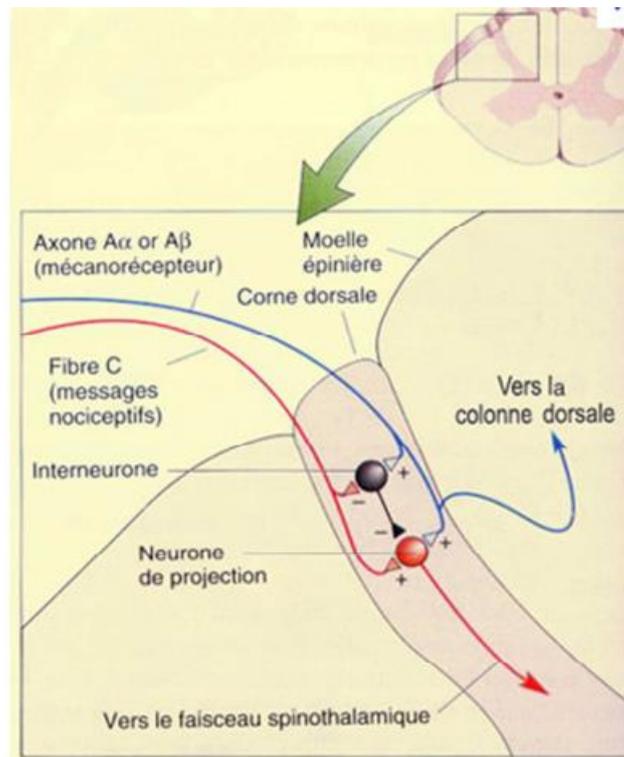


Figure 1 : Schéma de la théorie de la porte – gate control

Pour finir avec les mécanismes centraux, les lésions périphériques engendrent des remaniements topographiques de certaines terminaisons nerveuses. A la suite d'une section d'un nerf périphérique par exemple, des fibres proprioceptives de gros calibre se terminant normalement dans les couches profondes de la corne postérieure de la moelle, émettraient des ramifications vers les couches superficielles. Ceci pourrait expliquer en partie l'allodynie. En effet, les neurones nociceptifs de la couche II de la moelle épinière, normalement activés par des stimulations intenses, pourraient alors aussi l'être par des stimulations plus faibles dans des situations pathologiques.

D'autres études s'appuieraient plutôt sur des remaniements centraux. L'image somatotopique que chaque cerveau a du corps serait perturbée et pourrait expliquer les douleurs du membre fantôme pour faire une comparaison avec des sujets sans douleurs neuropathiques (Fluor H.) (18).

4- **Etiologies** (Lévi-Chavagnat D.)(19) (Lanteri-Minet M.)(20)

Dans la population générale, la douleur neuropathique est présente dans de nombreux tableaux cliniques. Toute douleur neuropathique est causée par une lésion du système nerveux mais celle-ci peut-être d'origine périphérique ou centrale. Les principales étiologies sont résumées dans le tableau suivant (21). Les étiologies les plus rares sont en italique.

Etiologies périphériques	Etiologies centrales
<p><u>Radiculopathies ;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hernies discales, • Séquelles post-chirurgicales • Polyradiculopathies : syndrome de Guillain Barré, canal lombaire rétrécit... <p><u>Mononeuropathies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme post-chirurgicales ou accidentel sur un tronc nerveux (hernie inguinale, thoracotomie, prothèse...) • Syndrome canalaire (canal carpien) • Diabète • Douleurs post-zostériennes • Douleurs associées au cancer (compression tumorale) • Hypothyroïdie • <i>Maladies du système immunitaire : Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde</i> <p><u>Polyneuropathiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Idiopathiques • Alcooliques • Toxiques • Iatrogènes • <i>Liés au VIH</i> • <i>Nutritionnelle (béribéri, pellagre...)</i> • <i>Héréditaires (porphyrie...)</i> • <i>Tumorales (hémopathie)</i> • <i>Dysimmunitaires (gammopathie monoclonale)</i> 	<p><u>Origine centrale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AVC • Sclérose en plaques • Tumeur • Membre fantôme <p><u>Origine médullaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lésions traumatiques post-chirurgicales ou accidentelles • Myélopathie cervicarthrosique • <i>Syringomyélie</i>

Tableau 2 : Principales étiologies à l'origine des douleurs neuropathiques

Quelles sont les étiologies les plus courantes des DN ? Une étude réalisée sur la patientèle de 10 généralistes anglais nous donne la part des étiologies les plus rencontrées chez les patients atteints de DN (Torrance N. et al.) (22) :

Radiculalgies (sciatique, névralgie, cervico-brachiale, chirurgie du rachis...)	63.25%
Post-opératoires	20.9%
Traumatismes diverses avec atteinte du SN (accidents, fractures...)	16.27%
Neuropathies diabétiques	9.7%
Neuropathies liées à un cancer ou au traitement d'un cancer	4.1%
Neuropathies post-zoostériennes	2.32%
Neuropathies post-AVC	2.32%
Sclérose en plaque	1.86%
Douleur du membre fantôme	1.39%

Tableau 3 : Proportions des étiologies des douleurs neuropathiques rencontrées dans une étude anglaise

Dans le cas des patients atteints de cancer, le cancer lui-même peut atteindre le SN au niveau local par compression tumorale par exemple ou même à distance via les métastases.

En phase terminale des polyneuropathies peuvent apparaître et celles-ci surviennent sur un tableau de cachexie. En ce qui concerne les traitements du cancer, les neuropathies chimio-induites sont assez fréquentes bien qu'elles dépendent des molécules et des doses utilisées. Des neuropathies peuvent aussi suivre des séances de radiothérapies.

La part de patients douloureux chroniques suite à un acte chirurgical est conséquente. Une étude Norvégienne a démontré que 18.3% des personnes opérées dans les 3 ans précédents souffrent de douleurs chroniques post-opératoires modérées à sévères et que la moitié de celles-ci seraient de type neuropathique (Johanson A. et al.) (23).

5- Diagnostic

Parmi les quatre types de douleur existantes, réussir à diagnostiquer une douleur neuropathique n'est pas toujours aisé. De plus, certaines douleurs sont mixtes, à la fois neuropathiques et nociceptives ce qui rend leur diagnostic encore plus délicat.

En pratique, un interrogatoire et un examen clinique bien conduit sont nécessaires au diagnostic d'une douleur neuropathique.

5.1 Séméiologie clinique

Le plus souvent, la DN a deux composantes :

- Une composante spontanée : en absence de stimulation
- Une composante provoquée : suite à une stimulation

Dans les deux cas la douleur peut s'exprimer de manière continue ou paroxystique, c'est à dire par crise.

Le terme allodynie est un signe typique de ce type de douleur et se présente comme une réponse à une stimulation normalement non douloureuse comme le frottement. C'est à ne pas

confondre avec l'hyperalgésie qui elle, se manifeste par l'augmentation d'une réponse à un stimulus à la base déjà douloureux.

Des sensations anormales complètent fréquemment le tableau. Sans qu'il y ait de stimuli qui puissent l'expliquer, le patient ressent par exemple des fourmillements, des picotements, un engourdissement... Lorsque ces manifestations sont ressenties de manières désagréables on utilise le terme de « dyesthésies » et lorsqu'elles ne sont pas douloureuses, « paresthésies ».

Une étude menée en 2005 a comparé les symptômes des douleurs neuropathiques à celles des autres formes de douleur :

Symptômes	Douleurs neuropathiques en %	Douleur non neuropathiques en %
Brûlures	68.3	30.4
Etou	48.8	37.7
Froid douloureux	25.6	10.1
Décharges électriques	64.6	17.4
Elancements	75.6	65.2
Fourmillements	59.8	15.9
Picotements	65.9	17.4
Démangeaisons	29.3	5.8
Engourdissements	65.9	30.4

Tableau 4 : Comparaison des symptômes évoquant des douleurs neuropathiques aux autres types de douleurs

L'interrogatoire est primordial car l'objectif est de relier ces symptômes à un évènement qui aurait pu provoquer une lésion du système nerveux. C'est difficile car les DN ne se déclenchent pas systématiquement après la lésion mais parfois des jours, des mois voir plus rarement des années plus tard. On parle alors d'intervalle libre. Le tableau suivant récapitule les points à aborder pour bien mener l'interrogatoire et qui pourraient orienter vers un diagnostic de DN :

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

Tableau 5 : Principaux éléments cliniques orientant vers une douleur neuropathique (21)

L'étude de 2005 a aussi comparé les signes présents sur des douleurs neuropathiques ou non et les résultats sont repris dans le tableau suivant (Bouhassira D. et al.)(15) :

Signes à l'examen clinique	Douleur neuropathique en %	Douleur non neuropathique en %
Hypoesthésie tactile	64.6	5.8
Hypoesthésie à la piquûre	69.5	10.1
Hypoesthésie au chaud	70.7	5.8
Hypoesthésie au froid	67.1	4.3
Allodynie au frottement	41.5	4.3
Allodynie à la pression	46.3	44.9
Allodynie au chaud	28.0	4.3
Allodynie au froid	20.7	4.3

Tableau 6 : Proportions des différents signes cliniques présents à l'examen des douleurs neuropathiques comparées aux autres types de douleur

Ce tableau marque l'association de signes dits positifs (allodynie) et de signes négatifs (hypoesthésie). Ces derniers marquent une atteinte du système sensitif. Visiblement, la sensibilité au chaud et au froid sont les sensations les plus souvent inhibées.

Pour confirmer le diagnostic le médecin cherche la convergence de l'examen clinique et de l'interrogatoire. Les douleurs spontanées ou évoquées doivent se situer dans une région qui pourrait correspondre à une lésion nerveuse périphérique ou centrale.

De façon plus surprenante, des signes vasomoteurs, sudoraux et trophiques sont parfois présents. La zone douloureuse peut-être chaude ou froide, une rougeur et/ou un gonflement peuvent aussi être présents. C'est une réponse sympathique inappropriée.

5.2 Examens complémentaires

Un diagnostic de douleur neuropathique n'est pas seulement clinique. Des examens complémentaires peuvent servir à confirmer l'atteinte lésionnelle ou l'étiologie. Deux examens de neuroradiologie sont utilisés pour l'étude des lésions :

- L'électromyogramme concerne les grosses fibres myélinisées A α et A β . Il est utile pour préciser la topographie d'une lésion : atteintes radiculaires, neuropathies diffuses... De courte durée il ne permet cependant pas de confirmer ou d'infirmer l'origine d'une douleur neuropathique.

- Les potentiels évoqués somesthésiques explorent les grosses fibres myélinisées du SNP ou du SNC et permettent aussi de préciser la topographie de l'atteinte. L'inconvénient est son incapacité à étudier les nerfs de plus petits calibre. Les nerfs médian, cubital, sciatique et poplité externe sont les nerfs les plus aisément stimulables et donc étudiés par cette technique.

Des examens biologiques sont utilisés eux pour rechercher d'autres étiologies possibles comme un diabète, un éthylysme chronique ou encore une carence nutritionnelle...

5.3 Outils d'aide au diagnostic

Des questionnaires ont été mis au point afin de faciliter le diagnostic des douleurs neuropathiques.

Le questionnaire de Saint-Antoine est utile (McGill Pain questionnaire en anglais) au dépistage d'une douleur chronique mais n'est pas spécifique des douleurs neuropathiques.

Certains questionnaires ont été validés dans cette indication. Actuellement le plus connu et le plus utilisé reste le DN4 composé de 4 questions contenant chacune plusieurs items

auxquels le patient répond par oui ou par non. Simple à effectuer avec le patient, chaque item peut apporter jusqu'à 1 point. 10 items pour un score final sur 10, un score supérieur ou égal à 4/10 suggère la présence d'une DN. Les deux premières questions sont utiles pour apprécier la présence de sensations douloureuses ou non dans la même région. Les items suivants demandent un examen rapide. Ils recherchent la sensibilité de la zone et la présence éventuelle d'une allodynie.

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. *Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.

Figure 2 : Questionnaire DN4

Le NPSI est un auto-questionnaire validé pour l'évaluation des DN. Il prend en compte la fréquence et la durée des crises douloureuses dans la journée. Cet outil permet de compléter les informations jusque-là qualitatives des douleurs et d'évaluer par exemple l'efficacité d'un traitement antalgique. Il est intéressant pour connaître l'effet des traitements sur certains symptômes en particulier et ainsi de cibler les plus gênants dans la vie quotidienne.

NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory	
Q1 / Votre douleur est-elle comme une brûlure ?	Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maxi
Q2 / Votre douleur est-elle comme un étau ?	Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maxi
Q3 / Est-elle comme une compression ?	Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maxi
Q4 / Au cours des dernières 24h, vos douleurs spontanées ont été présentes :	<ul style="list-style-type: none"> - en permanence - moins d'une heure par jour - Entre 1 et 3 h / jour - Entre 4 et 7h / jour - Entre 8 et 12h / jour
Q5 / Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?	Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maxi
Q6 / Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?	Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maxi
Q7 / Au cours des dernières 24h , combien de crises douloureuses avez-vous présenté ?	<ul style="list-style-type: none"> - plus de 20 - entre 11 et 20 - entre 6 et 10 - entre 1 et 5 - pas de crises douloureuses
Q8 / Avez-vous des douleurs augmentées ou provoquées par le frottement sur la zone douloureuse ?	Pas de douleurs 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur Maxi
Q9 / Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?	Pas de douleurs 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur Maxi
Q10 / Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?	Pas de douleurs 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur Maxi
Q11 / Avez-vous des picotements ?	Pas de douleurs 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur Maxi
Q12 / Avez-vous des fourmillements ?	Pas de douleurs 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur Maxi

Figure 3 : Questionnaire NPSI

Il en existe encore beaucoup d'autres comme le Neuropathic Pain Scale par exemple, lui aussi validé dans le diagnostic des douleurs neuropathiques.

Tous ne sont pas disponibles en français. D'autres questionnaires et échelles ont été développés plutôt pour évaluer l'impact des douleurs sur la qualité de vie (21)

L'important est d'utiliser toujours les mêmes questionnaires et échelles pour un même patient afin de suivre l'évolution de ces douleurs et de son état d'esprit. L'évaluation de l'impact des douleurs sur la qualité de vie du sujet est primordiale car l'objectif est de jouer aussi sur la composante émotionnelle de la douleur. L'anxiété et la dépression étant des facteurs influençant largement les douleurs, il est important de travailler sur l'axe psycho-corporel. Ceci vise à orienter le patient vers des professionnels (psychiatre,

psychothérapeute...) ou des techniques (méditation, art-thérapie...) qui lui correspondent pour améliorer le vécu de son quotidien.

5- Traitements

Trop souvent oublié, le traitement des douleurs neuropathiques ne se résume pas encore à ce jour en un simple traitement pharmacologique. De nombreuses études montrent que cela doit absolument passer par une prise en charge globale du patient tout comme la prise en charge des douleurs chroniques en générale.

Tout commence par l'anamnèse, c'est à dire la récolte de toutes les informations que peut nous amener le patient sur la mise en place de la douleur et les évènements en lien avec son évolution. Le patient ne doit pas hésiter à donner un maximum de détails pouvant aiguiller le médecin dans son diagnostic. La prise en compte du retentissement de la douleur sur l'état psychologique du patient ainsi que sur sa qualité de vie et celle de ses proches est obligatoire. Il est classique qu'un litige en lien avec l'apparition des douleurs comme un divorce, un accident avec jugement en cours ou encore un accident de travail non reconnu est un frein à l'amélioration des douleurs et plus largement à l'amélioration de leur qualité de vie. Certains patients ont un intérêt à conserver cette douleur pour ensuite la faire valoir au moment d'un jugement par exemple et donc réclamer un dédommagement plus important de la part du fautif.

Ensuite, l'examen clinique ainsi que les examens complémentaires si nécessaires, permettent d'avoir une vision des mécanismes physiopathologiques en jeu dans la douleur. Une fois l'interrogatoire du patient effectué il convient d'associer à la fois des techniques non médicamenteuses à un traitement pharmacologique adapté.

Les douleurs neuropathiques sont difficiles à traiter du fait de leur résistance aux traitements classiques de la douleur aiguë comme les antalgiques ou les AINS. Ils ont une efficacité très modérée sur ce type de douleurs. Les médecins se tournent alors vers d'autres classes thérapeutiques en prenant en compte les autres plaintes du patient pour choisir la ou les molécules les plus adaptées à chaque cas. En effet le rapport bénéfice-risque reste un critère de choix majeur mais il faut aussi penser aux comorbidités associées comme l'anxiété, l'insomnie et/ou la dépression.

Des études permettent de faire ressortir certaines molécules du lot qui bénéficient alors d'un niveau de preuve supérieur aux autres sur ce type de douleur. Néanmoins, il reste difficile de prédire l'efficacité que va avoir une molécule sur la base des données scientifiques existantes. Beaucoup de facteurs propres au patient, à son environnement, ainsi que l'effet placebo, rentrent en jeu. De plus, les études sont souvent axées sur des étiologies particulières comme les douleurs d'origine diabétiques ou encore les neuropathies liées au VIH qui ne permettent pas de conclure de l'efficacité des molécules étudiées sur toutes les étiologies possibles.

7.1 Traitements pharmacologiques spécifiques

7.1.1 Traitement d'efficacité démontrée de haut niveau de preuve : Grade A

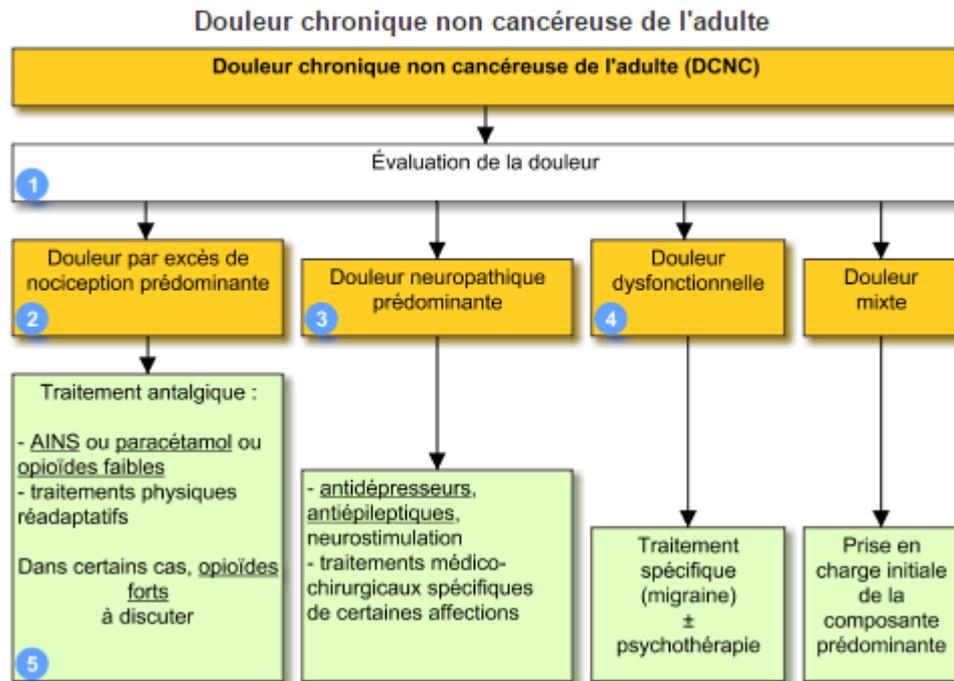


Figure 4 : Algorithme de recommandations de prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse (24)

A l'heure actuelle, les AD et/ou les AE constituent les traitements de référence des douleurs neuropathiques.

Les AE ont pour certains d'entre eux démontrés leur efficacité dans le traitement de fond de ce type de douleur (Finnerup NB. et al.) (25) (Dworkin RH. et al.) (26). Ce serait le cas pour la gabapentine dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et de la prégabaline dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales. Cependant, différentes études se sont portées sur le sujet et certaines démontrent le contraire. Il n'existerait alors pas de différence significative entre le placebo et la prégabaline (Baron R. et al.) (27).

De fortes variations inter-individuelles ainsi que les différentes doses utilisées lors des études font qu'il est difficile de les recouper entre elles. Dorénavant, les études se penchent davantage sur la comparaison de l'efficacité des molécules les unes par rapport aux autres. De plus en plus d'études naissent à ce sujet. Une étude datant de 2009 démontre qu'il n'y a pas de différence significative entre la prégabaline, la gabapentine et les AD tricycliques sur la diminution des douleurs neuropathiques diabétiques et post-zostériennes (Bensal D. et al.) (28). Le choix se fait donc suite à la prise en compte des comorbidités du patient, de la sécurité d'emploi du médicament, du contexte et des traitements en cours avec lesquels il peut y avoir des interactions.

Pour les AE, il semblerait que leur efficacité soit dose-dépendante. De ce fait ces traitements sont débutés à dose progressive jusqu'à la dose minimale efficace obtenue car parallèlement, les effets indésirables sont également dose-dépendants. Une étude montre des arrêts de traitements suite à leur apparition allant de zéro pour des patients sous 150 mg/jour à 20% d'arrêt pour des patients sous 600 mg/jour. La prise de poids est un effet connu de ces molécules et se trouve elle aussi très liée à la dose journalière (Freeman et al.) (29). C'est pourquoi il n'est pas judicieux en première intention de proposer un traitement AE à un patient présentant déjà un excès de poids.

Autre exemple au CETD, l'amitriptylline est couramment proposée aux patients souffrant de troubles du sommeil en une prise le soir pour son effet sédatif. Des études montrent

également l'efficacité de la prégabaline et de la gabapentine pour améliorer ce symptôme (O'Connor AB.)(30). Cependant les prises souvent bi voire tri-quotidienne font qu'elles sont moins proposées dans ce cas pour éviter une sédation diurne.

Les AD ont démontré une efficacité antalgique propre sur les douleurs en dehors de leur action antidépressive (Dworkin RH. et al.)(26) (Sindrup SH. et al.)(31). C'est pourquoi, les tricycliques sont utilisés en priorité lorsqu'il existe une dépression associée aux douleurs. La dose journalière recommandée est supérieure à 75 mg/jour. L'efficacité n'est pas forcément liée à la dose administrée du fait de nombreuses variations interindividuelles de réponse à ces molécules. Ceci les différencie des AE. Attention à les utiliser avec précautions chez la personne âgée sensible à leurs effets anticholinergiques pouvant engendrer entre autre : une confusion mentale, des troubles urinaires ou encore des troubles de la conduction cardiaque. Ce type d'effet indésirable est dépendant de la dose mais peut survenir même sur de très faibles posologies. Ces molécules sont contre-indiquées en cas de glaucome par fermeture de l'angle ou encore en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate. Par ailleurs du fait de leur toxicité cardiaque il est fortement recommandé de faire réaliser un ECG au patient suite à l'instauration de la molécule.

La duloxétine et la venlafaxine ont montré une réelle efficacité dans le traitement de la douleur neuropathique d'étiologie diabétique (Kajdasz DK. et al.)(32). La duloxétine est davantage prescrite que son homologue dans cette indication car celle-ci figure dans son dossier d'AMM.

L'intérêt du tramadol, réside lui dans le fait qu'il peut être utilisé pour des douleurs mixtes qui combinent une douleur par excès de nociception et neuropathique (Dworkin RH et al.) (26). Sa disponibilité sous des formes à libération immédiate ou prolongée permet de recommander son utilisation en première intention dans la crise douloureuse. Il n'améliorera pas la dépression ou l'anxiété, c'est pourquoi cette molécule est généralement utilisée en association à un traitement de fond AE et /ou AD. Le tramadol pouvant entraîner un syndrome sérotoninergique caractérisé par une diarrhée, des sueurs, des tremblements, une confusion et des troubles musculaires, il est nécessaire d'informer le patient sur ces risques afin que celui-ci surveille leurs éventuelles apparitions. Cela a un grand intérêt à l'instauration d'un traitement présentant ce risque et surtout lors de l'addition d'un autre traitement également connu pour cela comme les AD. Il convient d'être particulièrement vigilant chez le sujet âgé chez qui elle peut entraîner des confusions. De nombreux patients arrêtent leur traitement du fait d'une mauvaise tolérance. C'est le cas dans une étude concernant des patients blessés médullaires dans laquelle 43% d'entre eux arrêtent leur traitement par tramadol pour cause d'intolérance (Norrbrink Budh C. et al.) (33).

Les opioïdes forts ont démontré leur efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques et post-zostériennes mais ne doivent pas pour autant être utilisés en première intention du fait d'un risque de dépendance important chez des patients pour lesquels des doses élevées sont nécessaires. L'effet de tolérance qui s'installe avec ce genre de molécule pousse ensuite à augmenter les doses progressivement jusqu'à des paliers élevés avec des difficultés à revenir en arrière par la suite du fait de la dépendance associée. Ces molécules sont le plus possible réservées aux douleurs chroniques cancéreuses mais doivent être associées aux traitements spécifiques des douleurs neuropathiques si elles coexistent. Pour conclure à ce sujet, les opioïdes forts ne doivent pas être mis en place en première intention dans la douleur chronique mais seulement après échec de toutes les autres

possibilités comptant aussi sur l'investissement du patient dans des techniques non médicamenteuses pour obtenir un soulagement durable.

Dans un bon nombre de cas, le patient est traité par une association de plusieurs molécules. Cette pratique est validée par une étude qui démontre que l'association de la gabapentine à un antidépresseur tricyclique est plus efficace que chaque molécule seule et qu'ainsi cela permet de réduire les posologies de chacune d'elles (Otto M. et al.)(34). Il est alors recommandé de faire des associations lorsque la monothérapie de départ n'a pas été assez concluante ou lorsque les effets secondaires qu'elle a occasionnés sont trop gênants.

Molécules / Classe thérapeutique ²	Niveau de preuve	Force de recommandation	Type de Douleurs Neuropathiques
Traitements de 1^{ère} ligne			
Anticonvulsivants (gabapentine, prégabaline)	Elevé	Forte	Toutes
IRSNa (duloxétine, venlafaxine)	Elevé	Forte	Toutes
Antidépresseurs tricycliques	Modéré	Forte	Toutes
Traitements de 2^e ligne			
Capsaïcine 8% (patch)	Elevé	Faible	Périphériques
Tramadol	Modéré	Faible	Toutes
Lidocaïne (patch)	Bas	Faible	Périphériques
Traitements de 3^e ligne			
Opioides forts	Modéré	Faible	Toutes
Toxine botulique A	Modéré	Faible	Périphériques

Tableau 7: Nouvelles recommandations de prise en charge de la douleur neuropathique 2015 (Attal N. et al.)(35)

	Dose initiale et paliers d'augmentation	Doses moyennes et maximales	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfices
Imipramine Amitriptylline Clomipramine	10 à 25 mg le soir Pallier de 5 à 25 mg	75 à 150 mg / jour 1 à 2 fois / jour et max 300 mg/jour	Dysurie, bouche sèche, hypotension orthostatique, céphalées, troubles de l'accommodation, constipation, sueurs, prise de poids, somnolence, vertiges, troubles cognitifs, tachycardie	Glaucome à angle fermé Hypertrophie bénigne de la prostate Infarctus du myocarde récent Abaissement du seuil épileptogène	Amélioration des symptômes dépressifs à des doses > 75mg/jour et prévention des attaques de panique (clomipramine)
Duloxétine	30 à 60 mg/ jour Pallier de 30 à 60 mg	60 à 120 mg/ jour 1 à 2 fois par jour	Nausée, vomissement, constipation, anorexie, bouche sèche, vertiges, somnolence, insomnie, sueurs, fatigue	Insuffisance hépatique Hypertension non contrôlée	Amélioration de la dépression et des troubles anxieux
Gabapentine	300 mg le soir (100 chez le sujet âgé) Pallier de 300 mg ou 100 mg (sujet âgé)	1200 à 360 mg/ jour 3 fois/jour	Somnolence, asthénie, vertiges, nausées, anorexie, sècheresse de la bouche, céphalées, œdèmes périphériques, prise de poids	Adapté selon la clairance de la créatinine. Réduire les doses chez la personne âgée.	Amélioration des troubles du sommeil.
Prégabaline	75 à 150 mg Pallier de 75 mg (25 mg sujet âgé)	300-600 mg, 2 fois par jour en deux ou trois prises	Somnolence, asthénie, vertiges, nausée, anorexie, sècheresse 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.
Tramadol	50 mg 1 à 2 fois par jour Pallier de 50-100 mg	200 à 400 mg / jour en 2 à 4 prises 300 mg / jour après 75 ans.	Vertiges, nausées/ vomissement, constipation, somnolence. Céphalées, dysurie.	Attention au syndrome sérotoninergique quand association aux IRS IRSNA et ADT. Abaissement du seuil épileptogène.	Rapidité de l'effet. Efficacité sur la douleur nociceptive et inflammatoire.
Opioides forts	10 à 30 mg/ jour 2 fois/ jour (morphine à libération prolongée). Titration avec morphine à libération immédiate	Augmentation de la dose toutes les 48 à 72h de 30 à 50 % selon la titration individuelle.	Nausée vomissements, anorexie, constipation, flou visuel, bouche sèche, somnolence, fatigue, dysurie, prurit, troubles cognitifs,	En dernière intention dans les douleurs neuropathiques d'origine non cancéreuses.	Rapidité de l'effet. Efficace également sur les douleurs nociceptives et inflammatoires.

Tableau 8 : Initiation, doses d'entretien et principaux effets indésirables des traitements pharmacologiques recommandés dans les douleurs neuropathiques selon les recommandations pour la pratique clinique de la SFETD

Ce tableau issu des recommandations de la SFETD nous donne les principales molécules à utiliser en première intention pour le traitement de la douleur neuropathique. On y retrouve peu de traitements locaux et de ceux-là, le Qutenza[®] dispose de l'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques. Les traitements locaux sont alors associés aux traitements systémiques lorsque ceux-ci n'ont pas permis d'améliorer les douleurs du patient de manière suffisante.

Les emplâtres de lidocaïne commercialisés sous le nom de Versatis® ont démontré leur efficacité dans le traitement des douleurs post-zostériennes. A l'heure actuelle, il devrait être proposé en première intention chez les patients qui en sont atteints d'autant plus si ils sont âgés pour éviter tout traitement systémique risqué sur le plan de l'iatrogénie. Toutes les autres indications pour lesquelles ces patchs sont prescrits le sont hors AMM et de ce fait ne devraient pas être prises en charge par la Sécurité Sociale.

Pour ce qui est du Qutenza®, celui-ci sera abordé plus en détail dans la seconde partie.

7.1.2 Traitement d'efficacité démontrée de preuve intermédiaire : Grade B

Les antidépresseurs sérotoninergiques sont jugés peu efficaces d'après différentes études dont une datant de 2006 qui a comparé l'efficacité de différentes molécules entre elles dans le traitement de douleurs neuropathiques de diverses étiologies (Attal N. et al.) (35) (Sindrup SH et al.)(31) . Une autre étude randomisée en double aveugle avait pour objet de tester l'escitalopram, inhibiteur de recapture spécifique de la sérotonine dans le traitement de douleur neuropathique. L'amélioration de la qualité de vie et l'évolution de l'état de la dépression était recherchée en même temps que l'amélioration des douleurs. Finalement une amélioration des douleurs n'est mise en évidence que pour une petite quantité de patients sur les 41 que comptait l'étude tandis qu'une dizaine stoppait le traitement pour intolérance. Seulement la dépression était améliorée pour une majorité de patients, c'est pourquoi cette molécule n'est pas indiquée et reste peu utilisée dans le cadre des douleurs neuropathiques (Otto M. et al.) (36).

Il en est de même pour les AE bloquant l'ouverture des canaux potassiques et sodiques comme la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le topiramate, le lacosamide, le lévétiracétam. Seule la carbamazépine a l'AMM dans le traitement de douleurs neuropathiques mais reste peu utilisée du fait d'une mauvaise tolérance et de nombreuses interactions médicamenteuses. Son utilisation est réservée à la névralgie trigéminale.

Le clonazépam, benzodiazépine à longue durée d'action, a été et reste encore très utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques malgré un fort risque de dépendance au long cours. Son utilisation expose aux mêmes risques que l'utilisation au long cours des benzodiazépines ou des opioïdes forts que sont la dépendance et la tolérance qui obligent à une augmentation progressive des doses. Des restrictions d'utilisation ont été mises en place depuis quelques années et maintenant sa première prescription doit être effectuée par un neurologue. De ce fait cela reste une molécule de dernier recours à n'utiliser que dans des cas bien précis, dans les douleurs paroxystiques du cancer par exemple du fait de sa rapidité d'action ainsi que sa possible administration par voie veineuse.

7.1.3 Traitements émergents

Encore non disponibles en France, les cannabinoïdes par voie sublinguale semblent donner de bons résultats sur les neuropathies pour lesquels plusieurs thérapeutiques ont déjà été mises en échec (Nurmikko TJ et al.)(37).

Des études ont également démontré des résultats encourageants sur l'utilisation de la toxine botulique notamment sur des neuropathies diabétiques et post-zostériennes (21).

7.1.4 Mise en route du traitement et conseils au patient

Une adaptation des doses est souvent nécessaire en début de traitement du fait d'une forte variabilité interindividuelle. Il est toujours plus sûr de commencer par de faibles doses afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du patient avant d'augmenter par paliers jusqu'à atteindre la dose minimale efficace qui n'engendre pas d'effets secondaires trop gênants pour le patient. C'est pour cela qu'il ne faut pas juger un traitement inefficace trop rapidement avant l'atteinte des doses reconnues comme efficaces si la tolérance du patient le permet.

Si un traitement de première intention n'a apporté qu'une efficacité partielle, une association peut-être proposée suite à une concertation patient-médecin avec toujours à l'esprit le rapport bénéfice-risque surtout pour les patients polymédiqués chez qui le risque d'interaction est important. Il est aussi judicieux de prescrire des traitements de classes thérapeutiques et de mécanismes d'action différents ou complémentaires comme :

- Un AD tricycliques et un AE
- Un AE (prégabaline ou gabapentine) et un opiacé comme le tramadol par exemple
- Un traitement topique et un traitement systémique (AD ou AE)

Si possible, il est déconseillé d'associer deux AD de la même classe ou encore un AD tricyclique avec du tramadol afin d'éviter le risque de syndrome sérotoninergique. Si tel est le cas, il est important d'en informer le patient qui doit être vigilant à l'apparition de tout effet indésirable suspect.

L'ETP est primordiale pour une bonne compréhension de la maladie et une bonne acceptation du traitement. La participation active du patient dans son traitement conditionne l'efficacité mais aussi l'amélioration de sa qualité de vie.

Ne devraient être redirigés vers des médecins spécialistes seulement les patients se trouvant dans les situations suivantes :

- Echec de différentes thérapeutiques bien conduites aux doses maximales tolérées ou arrêtées suite à la survenue d'effets indésirables
- Efficacité médiocre d'une association médicamenteuse
- Abus médicamenteux
- Addition de troubles psychiatriques sévères
- En cas de litiges et/ou de facteurs socio-professionnels prédominants

Finalement, le traitement des douleurs neuropathiques reste une tâche complexe demandant beaucoup de temps de la part des soignants. Sa durée varie en fonction du siège de la lésion et des solutions thérapeutiques apportées. Le résultat est souvent malheureusement partiel avec un temps de latence avant efficacité variable selon les patients et les molécules utilisées. Ceci ne joue pas en leur faveur car souvent, le patient mal informé et découragé arrête de manière précoce le traitement avant même l'augmentation progressive des doses qui aurait pu amener à terme une efficacité durable. Néanmoins une amélioration d'au moins 50% des douleurs entraînant en parallèle une meilleure qualité de vie reste un objectif atteignable avec du temps, de la patience, et de l'investissement de la part du patient (24).

7.2 Traitements non pharmacologiques

L'intérêt de la mise en place de techniques non médicamenteuses dans la prise en charge des douleurs neuropathiques est de plus en plus reconnu par la population scientifique (38). De nombreuses études ont prouvé leur efficacité moyennant une participation active du patient. Certains sont assez réfractaires et attendent une solution pharmacologique simple à leurs douleurs. Encore une fois, la douleur étant multifactorielle, sa réponse ne pourra passer que par une voie. Le tout est de faire comprendre au patient que c'est l'association des quatre axes de prise en charge qui permettra d'obtenir les meilleurs résultats.

- L'axe fonctionnel : celui-ci a pour but de limiter au maximum le frein que peut avoir la douleur sur la capacité psychomotrice du patient.
- L'axe psychocorporel : cet axe travaille sur la représentation qu'a le patient de sa douleur, l'impact qu'elle peut avoir sur sa santé psychologique et la représentation qu'il a de son propre corps, souvent assez péjorative.
- L'axe socio-professionnel : cet axe a pour objectif de faire prendre conscience au patient que l'environnement social dans lequel il vit peut jouer de façon très importante sur les douleurs. Le repli sur soi qui s'en suit parfois a souvent pour effet de détériorer l'image que peut avoir le patient de lui-même. Ceci au profit d'une mise au centre de la douleur et de ses conséquences qui n'ont pour effet que d'accentuer les douleurs. Les centres nerveux responsables de la douleur étant très liés à ceux gérant les émotions, chaque événement positif dans la vie du patient que ce soit au niveau familial, professionnel et social en général ne pourra qu'entraîner un effet positif sur les douleurs. Ces effets sont d'autant plus visibles à long terme.

A ces trois axes s'ajoute l'axe médicamenteux.

7.2.1 Techniques de l'axe fonctionnel : rééducation et neurostimulation transcutanée

Les techniques rééducatives sont aussi primordiales surtout pour les patients chez qui il existe un risque de perte fonctionnelle important. La perte d'autonomie qu'elle entraîne va souvent de pair avec une dégradation de la qualité de vie et de l'image de soi du fait d'une sollicitation fréquente de l'entourage pour des tâches de plus en plus simples de la vie quotidienne. Elle est souvent à la base d'une dégradation du moral qui fait entrer le patient dans une spirale négative l'obligeant à se centrer sur ses douleurs et sur tout ce qu'elles l'empêchent de réaliser.

Les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes ainsi que les ostéopathes ont alors toute leur place dans la stratégie de prise en charge. Ils ont pour mission de corriger les erreurs du patient en matière de positionnement et manière de faire tel ou tel geste. Celui-ci sans en avoir conscience peut sous-utiliser le membre douloureux ou encore le placer dans une position entraînant des tensions musculaires à l'origine de douleurs supplémentaires. C'est par le réentraînement à l'effort avec parfois des moyens annexes comme des orthèses que le patient pourra maintenir son autonomie et son estime de soi.

Le TENS fait partie de ces techniques non médicamenteuses. Basée sur la stimulation électrique des fibres de gros calibre via des électrodes apposées sur la peau via des patches. Cette technique fait appel à la théorie du « gate control » évoqué plus haut. Cette technique est très utilisée de par sa simplicité et la capacité pour le patient de la pratiquer en autonomie

à n'importe quel moment de la journée et de l'adapter à ses douleurs par le biais de différents programmes (E Cheterton LS et al.)(39). C'est au patient de régler son appareil en terme de fréquence et d'intensité de la stimulation de manière à ce qu'elle soit à la limite entre supportable et désagréable. L'effet antalgique apparaît en moyenne au bout de 15 minutes mais peut persister au-delà de la séance. Cette technique est efficace notamment sur les douleurs neuropathiques périphériques focales comme les douleurs neuropathiques diabétiques et post-traumatiques. Cette technique doit être testée en consultation avant d'être prescrite. La première prescription ne peut émaner que de médecins faisant partie de CETD ou bien de médecins ayant une capacité douleurs ou encore de médecins rééducateurs (40). Son utilisation est très encouragée lorsque c'est possible en complément d'un traitement médicamenteux.

L'acupuncture est aussi une technique jouant sur les nerfs sensitifs entre autre pour apporter un contrôle négatif de la douleur par l'organisme. Elle permet par d'autres moyens d'avoir un impact sur les troubles du sommeil ou encore l'anxiété.

7.2.2 Techniques complémentaires de bien être moral

L'hypnose est de plus en plus pratiquée aujourd'hui du fait de ses bons résultats sur de nombreuses pathologies, addictions et troubles du comportement. Elle permet, tout comme l'acupuncture, d'avoir un effet sur les symptômes associés et sur tout ce qui peut renforcer la douleur en général comme le stress et l'anxiété.

Enfin la psychothérapie est en général conseillée dans le cadre de douleur chronique pour tous les impacts négatifs qu'elle peut avoir sur le moral du patient et sur sa qualité de vie. Plusieurs études dont une émanant de la SFETD montrent que 50 à 60% des patients atteints de douleurs neuropathiques présentent des scores HAD de dépression et d'anxiété pathologique (Johanson A. et al.)(23).

La thérapie cognitivo-comportementale apporte de bons résultats sur les comorbidités associées aux douleurs. Elle permet de prendre en charge une dépression déjà présente avant l'apparition des douleurs, d'en prévenir son apparition à long terme ou encore d'accroître la confiance du patient en sa faculté à contrôler lui-même sa douleur.

La psychothérapie s'inscrit dans les techniques dites psychocorporelles qui peuvent aussi passer par de l'art thérapie, de l'hypnose, la relaxation, la sophrologie... Celles-ci sont très nombreuses et c'est aussi un moyen pour le patient de choisir celle qui lui correspond le mieux. Ces techniques complémentaires ont pour objectif d'apaiser les tensions qui occasionnent souvent une hypertonie, des contractures musculaires... Ces techniques sont à mettre en place le plus tôt possible dans la stratégie de prise en charge et non comme un dernier recours lorsque le patient se trouve en échec thérapeutique.

7.2.3 Technique chirurgicale

Les douleurs pour lesquelles l'étiologie et le type de lésion sont connus parfaitement peuvent être traitées par des techniques neurochirurgicales. En effet, ces techniques invasives nécessitent qu'il y ait un lien logique entre la lésion et la douleur. Cette dernière doit être documentée par un examen clinique poussé et complété par des explorations complémentaires dont une imagerie la plupart du temps. Les techniques de stimulation en font partie et

consistent comme pour le TENS en la stimulation du système nerveux afin d'inhiber le message douloureux par un renforcement des contrôles inhibiteurs.

La stimulation médullaire par exemple consiste en l'implantation d'électrodes sous la peau qui vont pouvoir stimuler les cordons postérieurs de la moelle.

6- Contexte actuel

9.1 Difficulté de prise en charge

Une étude menée en 2008 par la SFETD déclare que 35% des patients se présentant au CETD pour la première fois souffrent de douleurs neuropathiques. Lors de la consultation, pour 36% d'entre eux ce type de douleur n'avait pas été diagnostiqué avant bien que cette dernière soit présente depuis plus de trois ans pour environ un tiers d'entre eux.

Les traitements recommandés dans ce type de douleur entraînent régulièrement des effets indésirables qui engendrent un arrêt précoce par les patients. Ce profil de tolérance a longtemps été la cause d'un manque de prise en charge médicamenteuse. De plus, aucun traitement local à part le Qutenza[®] ne dispose de l'AMM pour le traitement des douleurs neuropathiques. Aujourd'hui dans de nombreux cas, il est nécessaire d'associer plusieurs traitements entre eux du fait d'une efficacité malheureusement incomplète de chacun d'eux.

La part de la prise en charge non médicamenteuse prend de plus en plus de place aujourd'hui et ce à juste titre car de nombreuses études montrent leur intérêt majeur dans l'amélioration des douleurs. Cet investissement demande un effort important pour des patients parfois amoindris sur le plan psychologique et qui manquent souvent d'énergie pour mettre en place toutes ces techniques de manière durable. C'est pourtant la régularité dans les efforts qui permettra un soulagement à long terme.

9.2 Coût pour la société

Dans une autre mesure, les douleurs neuropathiques sont à l'origine d'un coût important pour la société. Elles entraînent entre autres des arrêts de travail souvent à répétition et se terminant souvent par une invalidité et quand ce n'est pas le cas elles sont tout de même source d'absentéisme. Cela peut entraîner par la suite des tensions au travail qui s'ajoutent alors aux tensions sociales et même parfois familiales.

La SFETD avait d'ailleurs démontré que même lorsque 65% patients atteints peuvent travailler c'est seulement le cas pour 36%. Les 64% restants sont partagés entre arrêts de travail ou invalidité (21).

II – Qutenza[®] : patch cutané à haute concentration de Capsaïcine

La spécialité Qutenza[®] est un patch à usage unique contenant 8% de capsaïcine. Disponible depuis juin 2011 en France il est commercialisé par le laboratoire Astellas qui a reçu l'AMM de la Commission Européenne le 15 mai 2009 (41). Lors de sa commercialisation, le Qutenza[®] a directement fait l'objet d'un PGR européen en complément de la pharmacovigilance classique afin de formaliser son utilisation (42).

1- Le principe actif : la capsaïcine

La capsaïcine est une molécule faisant partie de la famille chimique des alcaloïdes. C'est le représentant d'un groupe de substances appelé les capsacinoïdes. Composé actif des fruits de l'espèce des piments forts (*Capsicum spp.*, *Solanacea*), c'est le responsable du goût piquant voir brûlant de ces fruits. Elle a été isolée pour la première fois par le chimiste allemand Christian Friedrich Bucholz en 1816.

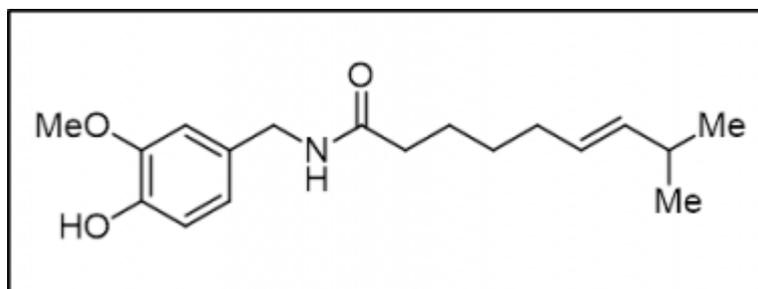


Figure 5: Capsaïcine ou acide 8-méthyl-non-6-énoïque

Un chimiste anglais nommé Tresh lui donnera le nom de capsaïcine en 1846. Ce n'est que 32 ans plus tard qu'un médecin hongrois, Hogyes, établit un lien entre cette molécule et la sensation de brûlure en observant la réaction des muqueuses en contact avec la molécule. Elle provoque une sensation de brûlure sans augmentation de chaleur par activation des récepteurs aux vanilloïdes encore appelés TRPV1 pour *Transient Receptor Potential Vanilloid*.(43)

Sa synthèse ne sera possible qu'en 1961 par les chimistes japonais Kosuge et Inagaki. A l'état naturel la capsaïcine forme un solide inodore et incolore. Son caractère lipophile lui permet de traverser la membrane cellulaire pour aller exercer son action plus en profondeur qu'une molécule hydrophile.

2- Présentation de la spécialité pharmaceutique

Le Qutenza[®] fait partie de la liste I des substances vénéneuses et fait partie pour le moment des médicaments réservés à l'usage hospitalier.

Sa prescription est réalisée après avis d'un médecin spécialisé dans le traitement de la douleur qui s'assurera de la réévaluation régulière de son utilisation. Ceci permet également une surveillance des effets de ce traitement à long terme (44).

Le patch fait 14 cm de large sur 20 cm de long soit 280 cm². Une face adhésive contient la capsaïcine, l'autre face ne sert que de support pour l'application. Chaque patch renferme 179 mg de capsaïcine répartis de façon homogène sur toute la surface du patch (45). Un gel nettoyant contenant du butylhydroxyanisole est fourni avec.

Chaque patch coûte 235 euros. A cela s'ajoute le prix d'une HDJ puisque ce patch n'est pour l'instant disponible qu'à l'hôpital.

3- Son mécanisme d'action en lien avec le récepteur TRPV1

3.1 Le récepteur TRPV1

Le récepteur TRPV1 fait partie de la famille des récepteurs TRP. Ce nocicepteur cutané se trouve sur les fibres responsables du message douloureux comme les fibres C par exemple. C'est un récepteur type canal, qui laisse passer des cations de façon non sélective. Son excitation entraîne un message douloureux jusqu'au SNC.

La capsaïcine est un agoniste hautement sélectif du TRPV1. D'autres stimuli comme une source de chaleur de plus de 43°C ou un pH acide inférieur à 6 peuvent activer le canal directement par contact (Alawi K., Keeble J.) (46).

3.2 TRPV1 et potentiel antalgique

L'excitation des récepteurs TRPV1 engendre l'ouverture du canal à l'origine d'une dépolarisation des nerfs sensitifs exprimant ces récepteurs. C'est le cas de la plupart des fibres C et de quelques fibres A δ . Cette dépolarisation se propage le long de la moelle épinière pour entraîner au niveau central une sensation de chaleur, de brûlure et/ou de démangeaison. L'objectif est d'utiliser des doses fortes de capsaïcine pour provoquer une hyperstimulation de TRPV1 jusqu'à sa désensibilisation.

D'autre part, l'excitation initiale est concomitante d'un influx de calcium dans le neurone. Une stimulation prolongée entraîne une concentration de calcium telle, que cela engendre une variation de pression osmotique au sein du neurone capable de provoquer l'activation de protéases. Ses enzymes sont à l'origine d'une dégénérescence de la fibre nerveuse (Anand P., Bley K.) (47). Ceci pourrait expliquer quelques troubles réversibles de la sensibilité survenant parfois suite aux applications ainsi que l'effet retardé de la capsaïcine sur la douleur. En effet, on dit qu'une dizaine de jours sont souvent nécessaires avant de bénéficier des effets du Qutenza[®].

Au niveau clinique, la première phase correspond à une sensation de brûlure intense accompagnée d'un érythème. Un temps d'application prédéfini (30 minutes sur le pied et 60 minutes sur le reste du corps) étant nécessaire à la désensibilisation du canal, le refroidissement de la zone pendant l'application permet de contrecarrer la douleur. Une fois désensibilisés, ces récepteurs sont moins sensibles à divers stimuli. Le caractère nociceptif des messages douloureux devrait en théorie être amoindri.

Le Qutenza[®] a été développé pour délivrer une quantité importante de capsaïcine en peu de temps pour minimiser les effets indésirables que peut entraîner une exposition prolongée à la capsaïcine pour les patients et les soignants. Le caractère hautement sélectif de la capsaïcine permet le maintien de son activité même une fois le patch retiré. Néanmoins les études de phase 1 ont démontré qu'une seule application du patch pendant 60 minutes permettait d'induire une désensibilisation des nocicepteurs visibles par une nette réduction de leur présence sur les fibres nerveuses (Kennedy WR. et al.) (48).

Des études de phase 3 ont démontré l'efficacité du patch sur les douleurs post-zostériennes et les polyneuropathies du VIH (Backonja M. et al.) (49) (Simpson DM. et al.) (50). Pour la plupart des douleurs neuropathiques l'efficacité a été observée sur une moyenne de 12 semaines. Dans ces études, le double aveugle consistait à appliquer un patch contenant suffisamment de capsaïcine pour entraîner un érythème et une sensation de brûlure à l'application à un groupe contrôle (Kennedy WR. et al.) (48).

4- Indications

Le Qutenza[®] est indiqué dans le traitement des DNP de l'adulte, seul ou en association à d'autres antalgiques. Ces DN devront être localisées, évaluables et délimitées. Les douleurs neuropathiques d'origine diabétiques longtemps exclues du dossier d'AMM ont rejoint officiellement les indications de cette spécialité le 23 juillet 2015. Ceci fut possible grâce aux conclusions des études STEP et PACE sur l'intérêt et la sécurité de ce traitement sur ce type de douleurs.

L'HAS spécifie tout de même que le Qutenza[®] reste un traitement à utiliser en deuxième intention après échec d'autres thérapeutiques recommandées (44).

5- Utilisation en pratique

5.1 Spécialité pharmaceutique réservée à l'usage hospitalier

L'utilisation du Qutenza[®] est réservée aux Centres spécialisés dans la prise en charge de la douleur. La commission de Transparence du 15 décembre 2010 l'a recommandé du fait des conditions strictes d'applications et de retraits du patch nécessitant une HDJ avec surveillance médicale du patient.

5.2 Protocole d'utilisation

« Qutenza doit être appliqué par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin. »(41)

Un risque d'augmentation de la pression artérielle pendant et après l'application du patch existant, il est conseillé de surveiller la tension artérielle avant, au cours de l'administration et après le retrait du patch. Pour les patients souffrant d'hypertension artérielle non contrôlée il convient d'évaluer le risque cardiovasculaire que peut entraîner l'administration de Qutenza[®] au cas par cas.

L'application se fait sur les zones cutanées les plus douloureuses délimitées par un médecin à l'aide d'un marquage au feutre. La zone concernée doit être sèche, non lésée et non irritée.

La manipulation du patch nécessite le port de gants en nitrile. Il est aussi conseillé de porter des lunettes et un masque de protection pour éviter les irritations et les sensations de brûlures par inhalation ou par contact avec les yeux du principe actif.

Il est tout à fait possible de couper le patch pour que celui-ci s'adapte parfaitement aux délimitations. La découpe doit se faire avant de retirer le film adhésif protecteur doté d'une coupe diagonale qui permet de le retirer plus facilement. Il convient de décoller une partie du film et de le replier afin d'apposer la surface collante sur la peau avant de retirer le reste du film tout en lissant en même temps la surface du patch. Cette technique permet d'éviter la formation de bulles d'air sous le patch.

Pour favoriser l'adhérence du patch, il est tout à fait possible d'y ajouter des bandes de maintien ou encore d'exercer une pression dessus pendant l'application. Le fait de maintenir la poche de froid au-dessus de la zone à traiter est en même temps une manière de faciliter l'adhérence. Ce refroidissement est systématique pour contrer l'éventuelle sensation de brûlure que peut ressentir le patient pendant l'application. Une étude datant de 2013 a démontré que le fait d'appliquer du froid ne changeait en rien l'efficacité du traitement par

rapport à l'application d'un patch de lidocaïne avant la cure. C'est la solution qui a été retenue par le CETD de Nantes (Knolle E. et al.) (51).



Figure 6 : Exemples d'application du patch tirés de la brochure Astellas de conseils d'utilisation du Qutenza

Quoiqu'il en soit il est impossible d'utiliser un nombre de patch supérieur à 4 pour une même cure. Le temps de pose est de 30 minutes pour les pieds et de 60 minutes pour le reste du corps. Les cures doivent être espacées de minimum 90 jours.

Au moment du retrait du patch, il est conseillé de le retirer délicatement en l'enroulant sur lui-même par l'intérieur pour éviter une aérosolisation de la capsaïcine. Un gel nettoyant spécifique et fourni avec le patch doit être appliqué généreusement sur la zone traitée puis essuyé avec une compresse sèche. Il sert à nettoyer la peau de tout excédent de colle et de capsaïcine resté sur la zone qui pourrait entraîner une sensation de brûlure prolongée chez le patient.

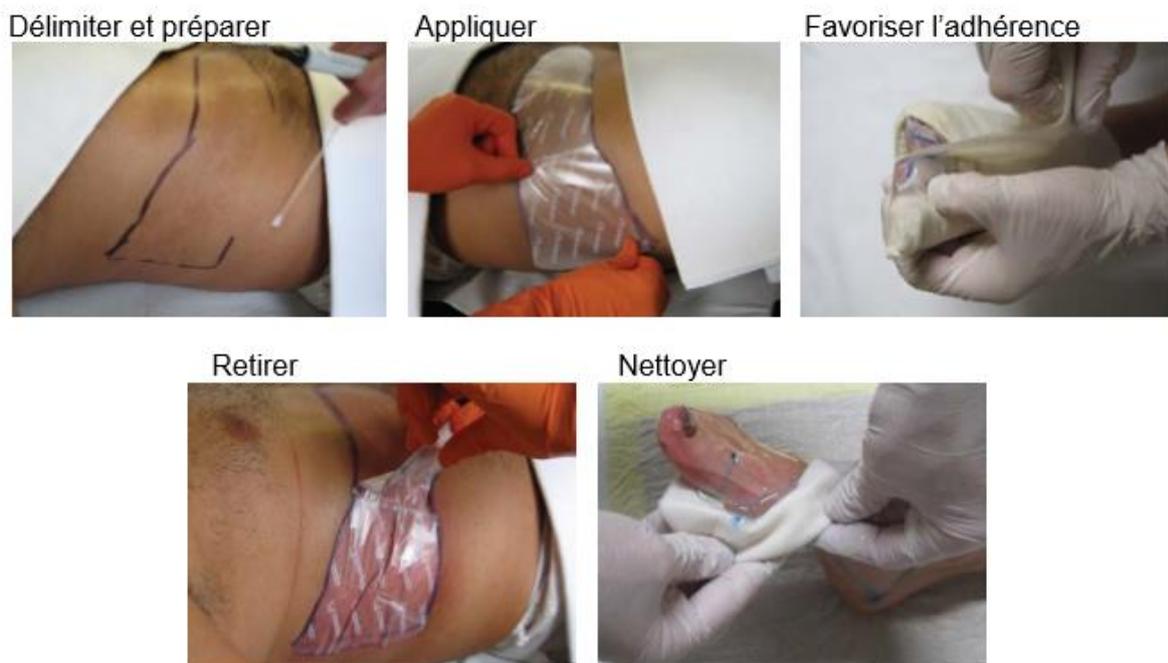


Figure 7 : Photos résumant les différentes étapes à suivre pour l'application d'un Qutenza tirées de la brochure ASTELLAS de conseil d'utilisation du Qutenza

En France, l'utilisation du Qutenza[®] suit en général les recommandations même si près de 40% des applications se font sans la présence d'un médecin et sans surveillance de la tension, d'après l'étude QAPSA (52).

5.3 Informations à donner au patient

L'équipe médicale doit communiquer des informations pertinentes et nécessaires à la bonne compréhension du traitement par le patient avant sa prescription, en voici quelques exemples :

- Les réactions au site d'application ne sont pas systématiques, il est possible de ressentir une sensation de brûlure plus ou moins importante comparable à un coup de soleil ou non comme il est possible ou non d'y observer un érythème après le retrait du patch. La peau n'est pas brûlée et cette réaction ne nécessite en rien l'application de crèmes ou de lotions.
- Il n'y a aucun lien entre la présence ou l'absence de réaction et l'efficacité du Qutenza[®].
- Informer le patient de la possibilité d'un effet persistant du patch pouvant aller jusqu'à 12 semaines voir plus.
- La zone traitée risque de rester sensible pendant quelques jours suite à l'application. Cette sensation de brûlure peut s'aggraver au contact de surfaces réchauffant la zone traitée comme ce peut être le cas avec des couvertures la nuit par exemple. Le patient peut utiliser différents moyens de refroidissement (cold packs, linge humide...) et des antalgiques pour contrer la douleur.
- Tous les traitements prescrits concomitamment de cette thérapeutique sont à poursuivre comme à l'ordinaire.
- Les activités quotidiennes doivent être poursuivies.

Il convient d'avertir les patients du risque de modifications transitoires de la fonction sensorielle au niveau de la zone sur laquelle a été appliquée le Qutenza[®]. Le pharmacien doit être en mesure de relayer ces informations si les patients le questionnent avant le rendez-vous.

6- Résultats des études cliniques

6.1 Résultats des études cliniques comparatives

Plusieurs études ont été menées afin d'étudier l'efficacité du Qutenza[®] avant sa mise sur le marché. Ses études randomisées en double aveugle se sont portées sur des patients atteints de neuropathies liées au VIH et de douleurs neuropathiques post-zostériennes naïfs de traitement par Qutenza[®]. La comparaison s'est faite chaque fois entre deux groupes de patients traités pendant 60 minutes avec un patch de capsaïcine mais de concentrations différentes : un patch à haute concentration 8% de capsaïcine et un patch servant de placebo dosé à 0.04% de capsaïcine. En effet, l'application entraînant obligatoirement chaleur et brûlure il était difficile d'utiliser un patch contrôle sans capsaïcine tout en conservant le double aveugle. L'étude menée sur des patients souffrant de neuropathies post-HIV a montré

un soulagement moyen de 22.8% des douleurs entre la 2^{ème} et la 12^{ème} semaine post-traitement par patch à haute concentration contre 10.7% de soulagement moyen pour les patients du groupe témoin. Dans cette étude le soulagement notable des douleurs apparaissait en moyenne au bout de la deuxième semaine et durait en général jusqu'à la 12^{ème}, moment choisi pour récolter les résultats. Un tiers des patients traité par le patch à haute concentration ont présenté un soulagement de plus de 30% des douleurs contre 18% dans le groupe témoin (Simpson DM. et al.)(53).

Une autre étude pivot menée sur des patients atteints de douleurs post-zostériennes a montré qu'une diminution de plus de 30% était rapportée par 46% des patients traités avec le patch haute concentration contre 34% du groupe contrôle. La diminution de la douleur était significative 2 semaines après l'administration et se maintenait également jusqu'à la 12^{ème}, date à laquelle les résultats ont été récoltés. (Irving. GA. et al.)(54)

Suite à ces études, le Qutenza[®] a été mis sur le marché alors qu'il n'a été étudié que sur deux types de douleurs, c'est pourquoi par la suite d'autres études ont émergé cherchant à montrer son efficacité sur d'autres types de douleurs neuropathiques.

L'étude randomisée ELEVATE fait une comparaison de l'efficacité du Qutenza[®] et de la prégabaline chez les patients atteints de DNP. Cette étude a porté sur 568 patients. Le critère de jugement principal était la faculté du traitement à entraîner une diminution de la douleur de plus de 30% par rapport à la douleur moyenne des dernières 24 heures. Cette étude démontre la non infériorité du Qutenza[®] par rapport à la prégabaline dans la prise en charge des DNP sur la diminution de la douleur moyenne des dernières 24 heures. (Haanpää M. et al)(55)

6.2 Avis des commissions de la Transparence

La formulation du Qutenza[®] ne permet pas de le comparer avec d'autres traitements de douleurs neuropathiques de même galénique. Pour l'instant, la comparaison de son efficacité ne peut se faire que qu'avec des traitements de références, à savoir les AD et les AE.

Deux Commissions de la Transparence se sont penchées sur le Qutenza[®] depuis sa commercialisation. Les résultats de la première ont été rendus publics le 15 décembre 2010 (56). Dans sa conclusion cette commission demandait au laboratoire de fournir des données complémentaires sur les conditions d'utilisation du Qutenza[®] en pratique courante. Elle lui demande notamment d'étayer les points suivants : caractéristiques de la population receveuse, conditions de prise en charge, effets à long terme d'applications répétées sur l'efficacité et la tolérance ainsi que l'impact sur la consommation de médicaments.

Deuxièmement, cet avis indique que le SMR par Qutenza[®] est modéré et qu'il n'apporte pas d'ASMR dans la prise en charge des DNP d'origine non diabétique chez les patients en échec avec les traitements jusqu'alors recommandés. L'avis recommande une réévaluation deux ans plus tard vu la difficulté d'évaluation des effets à long terme et de l'association du Qutenza[®] avec d'autres traitements à visée antalgique. En attendant, la commission de transparence recommande de réserver l'utilisation du Qutenza aux structures de prise en charge de la douleur spécialisées et aux patients en échec sous traitements conventionnels (56). Un article paru en février 2015 précise que le Qutenza doit être envisagé avant la prescription d'opioïdes forts dans la prise en charge des DNP (Martinez V. et al.)(57).

La réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la place du Qutenza[®] dans la stratégie thérapeutique a donné des résultats qui ont été publiés dans un nouvel avis de la commission

de la Transparence le 5 octobre 2016 à la demande du laboratoire. Cet avis concerne son utilisation dans le traitement des DNP d'origine non diabétique, seul ou en association avec d'autres antalgiques.

SMR	Le SMR du Qutenza [®] reste modéré uniquement dans le traitement des DNP localisées chez les adultes non diabétiques, en association avec d'autres médicaments antidouleurs. Le SMR du Qutenza est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.
ASMR	Prenant en compte l'efficacité limitée et observée dans les études de faible niveau de preuve, la fréquence de réactions douloureuses en particulier au site d'application, les contraintes d'application (surveillance du patient et précautions du personnel soignant), les doutes relatifs à son utilisation à long terme (maintien de l'efficacité et absence d'altération de la perception non établis), la commission considère que Qutenza [®] n'apporte pas d'ASMR dans la prise en charge des DNP localisées chez les adultes non diabétiques. Son utilisation doit être réévaluée régulièrement.
Place dans la stratégie thérapeutique	Qutenza [®] est un traitement de deuxième intention et plus, en association à d'autres antalgiques, dans la prise en charge des DNP localisées, évaluables et délimitées, chez les adultes non diabétiques. Son utilisation doit être réévaluée régulièrement.
Recommandations	La commission souhaite que la prescription de Qutenza soit réalisée après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur. La commission souhaite recevoir les données qui ont donné lieu à une AMM chez les patients diabétiques.

Tableau 9 : Résultats de la réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique du Qutenza à la demande du laboratoire rendus publiques le 5 octobre 2016 (52)

6.3 Profil de sécurité d'emploi

Afin de maîtriser au mieux ce nouveau médicament un PGR européen a été mis en place par l'AFSAPS à l'époque lors de sa commercialisation en France en juin 2011. Ce PGR comprenait :

- Un programme de formation pour les professionnels de santé, qui lui, a été mis en place avant le lancement du Qutenza[®] en France. Ce programme variait les supports d'information et traitait aussi bien de la manipulation par le soignant que des précautions à prendre pour le patient lors de l'application.
- La mise en place d'une étude multicentrique sur 52 semaines avec pour objet l'évaluation à long terme des effets du Qutenza[®] suite à des applications répétées que ce soit aussi bien au niveau de la tolérance qu'au niveau de la fonction sensorielle (étude STRIDE)(42).

Avant ce PGR, 1327 patients s'étaient soumis à l'application de Qutenza[®] dans des essais randomisés et contrôlés. Parmi eux, 883 ont présenté des effets indésirables pouvant être considérés comme liés au médicament. Par son mécanisme d'action, les effets indésirables les plus rencontrés ont été sans surprise :

- Erythème (43%)

- Douleur/Sensation de brûlure (46%)
- Prurit (8%)

Ces effets ont été visibles localement au niveau de la zone d'application et ont spontanément disparus. L'intensité était en général légère à modérée. Seulement 0.8% des patients ont stoppé prématurément le traitement à cause des effets indésirables dans le groupe traité par Qutenza[®] contre 0.6% dans le groupe témoin. Ceci laisse penser que les effets indésirables liés à la pause sont en grande majorité suffisamment supportables pour mener la cure jusqu'au bout.

Il est noté que la douleur engendrée par l'application peut occasionner une augmentation légère de la pression artérielle qui ne doit pas être négligée surtout chez les patients étant sujet à une hypertension mal contrôlée. Celle-ci peut survenir aussi bien pendant la pose qu'après le retrait du patch. L'AMM recommande donc une surveillance de la tension artérielle à ces deux moments stratégiques (45).

Une diminution temporaire de la sensibilité a pu être constatée quelques fois comme par exemple une diminution de la détection de la chaleur et du contact avec les objets pointus.

Le gel nettoyant fourni avec le patch peut entraîner une réaction locale type dermatite de contact et/ou une irritation des yeux et des muqueuses. Ces réactions sont rares mais il convient de les prendre en compte chez les patients présentant ce genre d'effets indésirables pour ne pas réitérer les applications ou prendre plus de précautions lors des cures à venir.

En ce qui concerne les femmes enceintes, les données pharmacocinétiques reprises dans le RCP mentionnent que l'exposition systémique est très faible et transitoire. Le risque pour le fœtus est très faible, cependant, il convient de discuter de l'intérêt d'une application avant l'accouchement si d'autres solutions sont possibles avant.

Pour ce qui est de l'allaitement, là les données de pharmacocinétiques relevées chez l'animal montrent bien l'excrétion de la capsaïcine dans le lait. De ce fait, si un traitement par Qutenza[®] doit avoir lieu, il conviendra d'interrompre l'allaitement.(45)

6.4 Données de tolérance à plus long terme

Une étude nommée STRIDE a été menée afin d'évaluer la tolérance du Qutenza[®] lors d'administrations répétées entre octobre 2010 et septembre 2013. Cette étude a porté sur des patients atteints de DNP d'étiologies variées : consécutives au zona, au VIH, à une chirurgie ou à un traumatisme, idiopathiques ou autre à partir du moment où celles-ci soient dûment documentées. Pour éviter de fausser les données, les patients se retrouvant dans l'une des situations suivantes ont été exclus de l'étude :

- Modification du traitement antalgique de fond de la douleur moins de 4 semaines avant l'étude
- Un traitement topique de la douleur moins de 7 jours avant la première visite

Les patients atteints d'hypertension non contrôlée ou encore ceux ayant un traitement opioïde d'une dose supérieure à 80 mg/jour ont été exclus de la même manière pour raison de sécurité.

7- Questionnement

7.1 Efficacité suite à des applications répétées

L'étude STRIDE pointe du doigt l'importance d'une réévaluation régulière du traitement car malheureusement elle ne permet pas de conclure quant à une corrélation entre l'efficacité et la répétition des administrations (52).

7.2 Intérêt dans d'autres types de douleurs

Une récente étude prospective a démontré l'intérêt du Qutenza[®] dans la prise en charge de névralgies pelvi-périnéales. L'étude a consisté à évaluer la douleur de 60 patients deux mois après la pose du Qutenza[®] ainsi que la durée maximale supportable en position assise. 35% ont évalué l'amélioration de leur douleur d'au moins 30% ce qui représente un seuil d'amélioration significatif. 24% ont estimé être beaucoup mieux qu'avant avec 58% d'amélioration moyenne. D'ailleurs, un groupe de patients atteints de coccygodynies a été particulièrement soulagé par rapport aux autres typologies de douleurs avec une amélioration estimée à 63% en moyenne. (Levesque A. et al.)(58)

Il serait intéressant pour la suite de pouvoir dégager d'autres profils particulièrement bons répondeurs dans d'autres indications.

7.3 Lien entre l'ancienneté des douleurs neuropathiques et l'effet du Qutenza[®]

Une étude datant de 2014 a montré que plus les patients étaient traités tôt par Qutenza[®] par rapport à l'apparition de leur douleur, plus la diminution de la douleur était élevée. En effet, les patients ayant une douleur neuropathique depuis moins de 6 mois ont rapporté une diminution du score de leur douleur de 36.6% contre 22.3% chez les patients atteints de douleurs neuropathiques depuis plus de 6 mois et 19.2% chez les patients pour qui les douleurs sont apparues il y a plus de 10 ans. (Maihöfner CG, Heskamp M-LS)(59)

7.4 Viabilité économique

A ce jour, le Qutenza[®] a pour désavantage l'obligation d'être posé dans un centre spécialisé et n'est pas disponible en ville. C'est encore pour le moment un traitement de seconde intention malgré plus de 31 000 patchs vendus depuis sa mise sur le marché en 2011 et ce jusqu'à la fin de l'année 2014. 16 046 patchs l'ont été exclusivement sur l'année 2014. Le laboratoire estime alors qu'environ 5000 patients en France seraient traités par Qutenza (52).

III – Etude de l'utilisation du Qutenza au Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de Nantes

1- Type d'étude

L'étude réalisée est de type rétrospective, monocentrique et observationnelle. Elle concerne les patients traités pour des douleurs chroniques au CETD de Nantes entre Décembre 2015 et Mars 2016. L'analyse est réalisée à posteriori, grâce aux informations

contenues dans les courriers médicaux. Après chaque traitement par Qutenza[®] un courrier est établi et classé dans le dossier informatisé de chaque patient. Ces documents sont consultables via le logiciel de l'hôpital et détiennent des informations concernant le patient, les caractéristiques de sa douleur, l'effet de la cure précédente et la décision prise quant à la poursuite du traitement ou non. Tous les courriers utilisés pour l'étude font suite à une consultation douleur ou à une HDJ.

Les traitements par Qutenza[®] étant espacés d'environ 3 mois, pour obtenir des informations concernant un traitement en particulier, il convient de consulter le courrier enregistré environ trois mois plus tard. Ceci permet d'obtenir les impressions du patient à postériori.

2- Méthodologie et objectifs de l'étude

2.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité globale que peut avoir le Qutenza[®] sur des DN traitées pour la première ou la *énième* fois par ce patch. Que ce médicament apporte un bénéfice non négligeable pour la majorité des patients constitue l'hypothèse de départ. Peut-on valider cela en récoltant puis en synthétisant les impressions des patients qui en ont fait l'expérience au CETD de Nantes ?

2.2 Objectifs secondaires

L'analyse permettra ensuite d'évaluer les pratiques médicales au CETD de Nantes concernant ce traitement. En l'occurrence le travail portera également sur les points suivants :

- Respect ou non de l'AMM dans les prescriptions,
- Comparaison de l'efficacité en fonction des caractéristiques des patients et de la douleur
- Efficacité fonction du temps d'application,
- Stabilité de l'effet au fil des traitements
- Intérêt d'une seconde application suite à l'échec de la première,
- Relevé d'informations concernant la tolérance du traitement.

2.3 Inclusion des patients

Tous les patients traités par Qutenza[®] en HDJ au CETD de Nantes entre Décembre 2015 et Mars 2016 (4 mois) sont potentiellement inclus dans cette étude. Les courriers médicaux n'étant pas toujours disponibles directement les jours suivants l'application il a fallu choisir une période sur laquelle un maximum de courriers était enregistré pour les patients inclus. La période sélectionnée a pour avantage de ne pas être trop éloignée de la date à laquelle les dossiers ont commencé à être traités et de permettre aux médecins d'avoir eu suffisamment de temps pour déposer le courrier sur la plateforme pour une majorité de patients. Grâce au logiciel Q-planner il est possible de recenser le nombre de patients pour lesquels un rendez-vous était prévu pour une pose de Qutenza[®]. C'est le cas pour 158 patients sur la période choisie. Pour 18 de ces 158 patients, deux poses étaient prévues entre décembre et mars. Pour ceux-là il a été décidé d'étudier le patch le plus récent. On obtient 140 patients au total. Certains bénéficient de leur premier patch et d'autres sont déjà venus plusieurs fois.

Par la suite 23 patients ont été exclus pour les raisons suivantes :

- 3 patients ne se sont pas présentés le jour de l'application
- Pour 19 d'entre eux les courriers médicaux n'étaient pas encore disponibles ou bien les informations étaient trop insuffisantes pour pouvoir être comparées
- 1 patient a finalement été transféré dans un autre centre avant la date du rendez-vous

Ce sont les résultats retrouvés chez les 117 patients restants qui serviront pour poursuivre l'étude. Il est à noter que pour 4 patients il a été décidé de ne pas poser de Qutenza[®] le jour de l'HDJ. En effet, pour ces derniers, l'effet du patch précédent a été jugé insuffisant d'où cette décision de ne pas réitérer la thérapeutique. Cette information a tout de même été prise en compte dans l'étude car elle donne une information sur l'efficacité du médicament.

Par ailleurs, aucun consentement n'a été recueilli car l'étude est rétrospective.

2.4 Protocole d'application du Qutenza[®]

Pour tous les patients le patch a été posé de la même manière. La zone douloureuse est d'abord délimitée par un médecin au crayon feutre puis une infirmière se charge de prendre la tension du patient et d'appliquer le patch. Equipée de gants en nitrile, elle découpe le patch à la bonne taille et peut se servir des chutes d'une autre découpe pour recouvrir exactement la zone à traiter. L'infirmière prend soin de coller le patch sans faire de bulles d'air qui pourraient influencer sur l'effet souhaité.

L'application d'anesthésique local est maintenant abandonnée au profit de l'application de froid. Une fois le patch mis en place, une poche préalablement placée au réfrigérateur est dorénavant systématiquement apposée par-dessus. Enveloppée d'un linge elle a pour but de limiter les sensations de brûlures qu'engendre la capsaïcine. Il est laissé au soin du patient de maintenir cette poche.

Pour tous les patients la pose se fait de la même manière, seule la durée d'application change selon la localisation de la douleur pour respecter l'AMM du produit : trente minutes sur le pied et soixante minutes sur le reste du corps.

La tension du patient est prise une nouvelle fois durant l'application. Les résultats n'ont jamais engendré le retrait du patch pour les patients inclus dans l'étude.

Le retrait est assuré par une infirmière qui applique alors un gel nettoyant prévu à cet effet. Ce gel fourni avec le patch est destiné à nettoyer la zone de toute substance encore présente après le retrait. Un nettoyage avec de l'eau et du savon de la zone traitée s'en suit.

Il est conseillé au patient d'appliquer du froid et/ou de prendre un antalgique si les brûlures sont encore intenses sur le trajet du retour et à domicile.

L'évaluation de l'effet du patch se fait à distance, environ trois mois après la pose. En fonction du résultat il est décidé de poursuivre ou d'arrêter les cures. Pour ce qui est des patients bénéficiant de leur première pose, une autre application est programmée d'emblée sans attendre le résultat de la première. Cette étude est d'ailleurs l'occasion d'observer si il y a des patients pour lesquels la deuxième application a été un succès après l'échec de la première.

2.5 Recueil des données

C'est avant l'application que sont relevées les informations propres au patient :

- **Age**
- **Sexe**
- **Nombre de thérapie(s) par Qutenza déjà effectuée(s)**
- **Caractéristiques de la douleur** (localisation, intensité, score DN4, étiologie, présence ou non d'allodynie)
- **Effet du patch précédant s'il y a eu** (durée d'effet, pourcentage d'amélioration des douleurs)

Afin d'évaluer l'efficacité d'une application, des indicateurs ont été recueillis à deux reprises ; d'abord avant la cure, puis à distance, à 3 mois de la pose. L'objectif est de comparer la valeur de l'EN et du NPSI avant et après la pose. Ceci permet également de relever les effets indésirables éventuellement survenus à distance.

Les informations concernant l'efficacité du patch précédent ont aussi été relevées au moment de l'application pour en étudier l'évolution entre les cures.

Toutes ces données ont été organisées grâce à un tableur Excel.

2.6 Critères étudiés

Les différents critères à évaluer ont été convenus au préalable pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

2.6.1 Critères sélectionnés pour évaluer l'efficacité du traitement

L'efficacité ne pouvant être appréciée par un seul score, il a été décidé d'associer les éléments suivants :

- Le pourcentage d'amélioration apporté par le patch étudié,
- La durée d'efficacité du patch étudié
- La stabilité de l'effet au fil des traitements par comparaison avec le patch précédant sur le soulagement de la douleur et la durée d'effet,
- L'évolution de l'EN et du NPSI suite à l'application
- La décision quant à la poursuite ou non de la thérapeutique pour les patients inclus

L'objectif est d'avoir une vision assez large de l'effet du patch. Le pourcentage d'efficacité et les scores sont utiles pour évaluer l'effet des cures sur l'intensité douloureuse. La durée d'efficacité a elle aussi toute son importance. Une amélioration de 100% des douleurs est considérée comme un échec si celle-ci n'a pu être maintenue que quelques jours par exemple. Les valeurs chiffrées sont pour certains patients absentes des courriers. Dans ces cas-là, il est alors impossible d'exploiter les données et de les inclure dans les moyennes. La décision prise par le patient et le médecin quant à la poursuite ou non du traitement n'est, elle, jamais absente. Elle nous permet au moins de conclure sur la tendance générale qui se dégage des applications pour lesquelles les données nécessaires pour conclure ne sont pas renseignées.

2.6.2 Critères sélectionnés pour évaluer la tolérance du traitement

La tolérance en matière d'effets indésirables a été appréciée grâce au relevé des informations suivantes :

- tout effet secondaire évoqué dans les courriers
- arrêt au cours de la pose pour cause d'intolérance
- la décision d'arrêt des cures par la volonté du patient suite à une mauvaise tolérance du traitement.

3- Résultats

3.1 Profil des patients

3.1.1 Sexe

Sur les 117 patients inclus 64 sont des hommes (54.8%) et 53 sont des femmes (45.2%) :

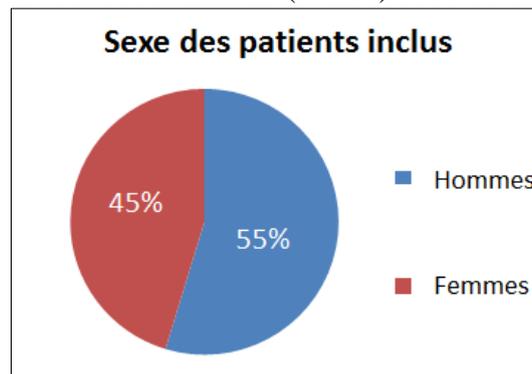


Figure 8 : Graphique présentant le sexe des patients inclus

3.1.2 Âge

Tous les patients traités par Qutenza sont majeurs conformément à l'AMM. Tous les patients se trouvent dans un intervalle allant de 18 à 91 ans.

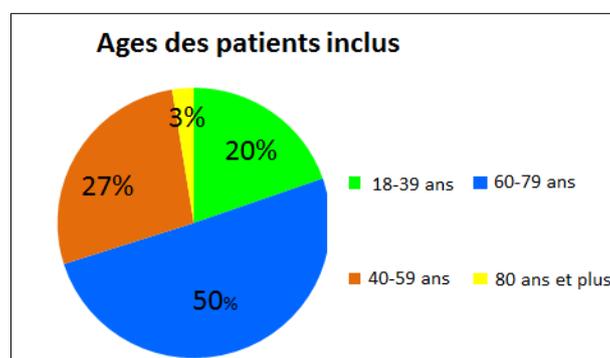


Figure 9 : Graphique présentant l'âge des patients inclus

La moyenne d'âge est de 51 ans : 50 ans pour les hommes et 52 ans pour les femmes.

3.1.3 Nombre d'applications déjà effectué par les patients inclus

Tous les patients inclus n'en sont pas au même nombre de cures par Qutenza[®]. Qu'en est-il de l'efficacité ? Dans un premier temps, les patients ont été regroupés en fonction du nombre d'applications reçues.

Vu le faible nombre de patients constituant certains groupes il a été décidé de différencier 3 possibilités indiquées dans le tableau qui suit. Il est utile de rappeler que pour quatre patients il a été décidé au dernier moment de ne pas appliquer de Qutenza[®] faute d'efficacité suite à l'application précédente.

Nombre d'application(s)	Nombre de patients
Moins de 4 applications	76 patients
Entre 4 et 6 applications	26 patients
Au moins 7 applications	11 patients
Total	113 patients

Tableau 10 : Nombre de patients en fonction du nombre de cure(s) reçues

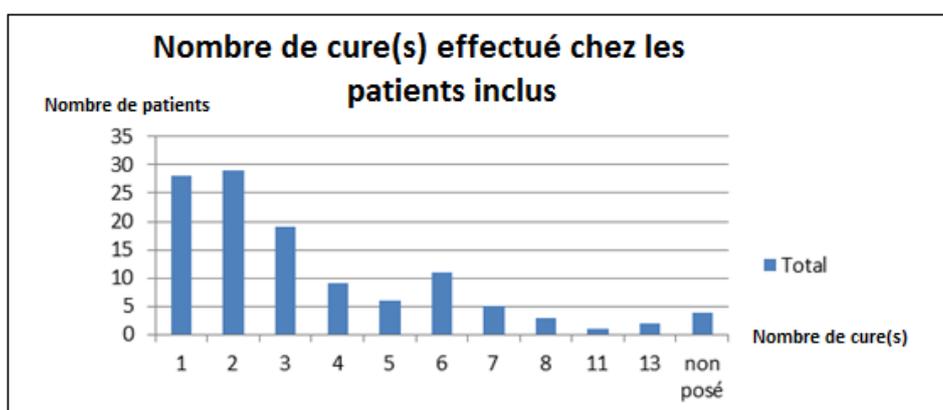


Figure 10 : Graphique présentant le nombre de cure(s) effectuées chez les patients inclus

Pour 4 patients le patch n'a pas été posé comme mentionné précédemment pour cause d'échec du patch précédent.

Dans un second temps il sera intéressant de comparer l'efficacité de deux applications consécutives pour mettre en évidence ou non une certaine stabilité de l'effet dans le temps pour un même patient.

3.2 Caractéristiques des douleurs du panel

3.2.1 Score DN4 des patients inclus

Pour 71 patients, le DN4 était renseigné et pour 50 d'entre eux le DN4 confirmait l'existence d'une douleur neuropathique soit un score supérieur ou égal à 4. Cela permet d'étudier l'effet de ce médicament sur des patients dont le DN4 ne caractérise pas une DN.

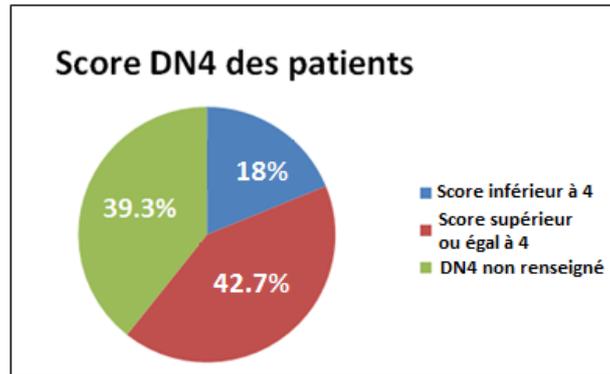


Figure 11 : Graphique présentant le score DN4 des patients inclus

3.2.2 Allodynie associée aux douleurs du panel

Parmi les patients inclus et pour qui cette donnée est disponible, une petite majorité de patient présente une allodynie associée à leur douleur. Les patients présentant cela répondent-ils mieux au traitement par Qutenza[®] ?

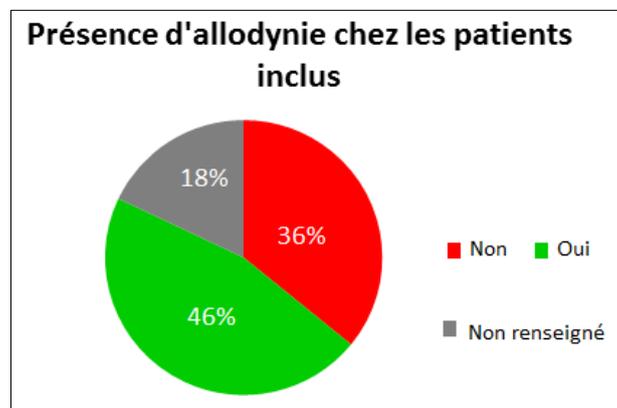


Figure 12 : Graphique présentant la part d'allodynie présente ou non chez les patients inclus

3.2.3 Etiologies des douleurs des patients inclus

Les étiologies des douleurs relevées sont très variables. Le tableau suivant en résume les principales :

Etiologies	Nombre de patients	Pourcentage
Post-opératoire	49	36.8%
Syndrome douloureux régional complexe	13	11.1%
Post-traumatique	11	9.4%
Post-zoostérienne	4	3.4%
Schwannome	3	2.6%
Néuralgie Trijumeau	2	1.7%
Autres	35	29.9%

Tableau 11 : Etiologies des douleurs des patients inclus

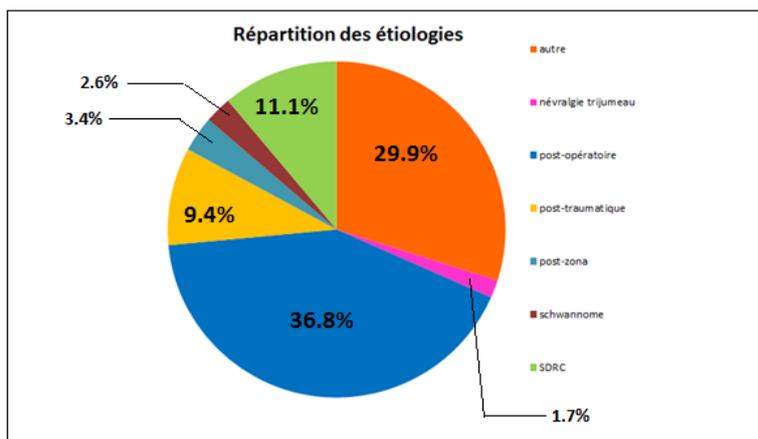


Figure 13 : Graphique présentant les proportions des étiologies des douleurs des patients inclus

Les étiologies sont très variables et la catégorie « autres » regroupe les patients pour lesquels l'étiologie est inconnue, non renseignée dans le dossier ou encore ceux pour qui l'étiologie se trouvait être la seule dans sa catégorie. On retrouve par exemple des douleurs : neuropathiques diabétiques, post-AVC, d'arthrose, d'algodystrophie, de SEP, idiopathiques...

3.2.4 Localisation des douleurs du panel et conformité avec l'AMM du Qutenza®

La majorité des poses, 111 sur 117, sont conformes à l'AMM et concernent une partie du corps autre que le visage. Il sera intéressant d'étudier quelle est l'efficacité du Qutenza® sur les applications qui concernent la face. Relève-t-on plus d'effets indésirables dans ce cas ?

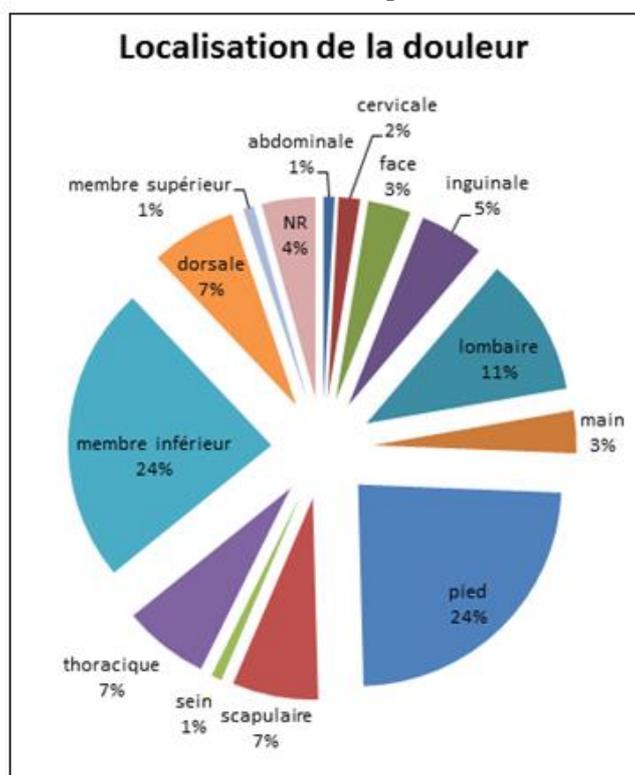


Figure 14 : Part des différentes localisations des douleurs des patients inclus

Ce graphique présente la localisation des douleurs du panel et nous laisse constater que l'association des applications au niveau du pied et de celles sur le membre inférieur représente presque 1 patient sur 2. 29 patients bénéficient d'une application sur le pied. C'est à peu près un patient sur 4. L'objectif est d'analyser l'effet du Qutenza® à ce niveau sachant que le temps d'application est moindre : 30 minutes contre 60 sur le reste du corps.

Le dos est aussi une zone aussi très représentée, notamment par les douleurs lombaires, cervicales ainsi que celles concernant le reste de la région dorsale. Ces localisations représentent 20% du panel.

3.2.5 Intensité douloureuse des patients inclus : valeur de l'EN et du NPSI chez ces patients

Deux indicateurs ont été sélectionnés pour évaluer la douleur des patients avant la cure.

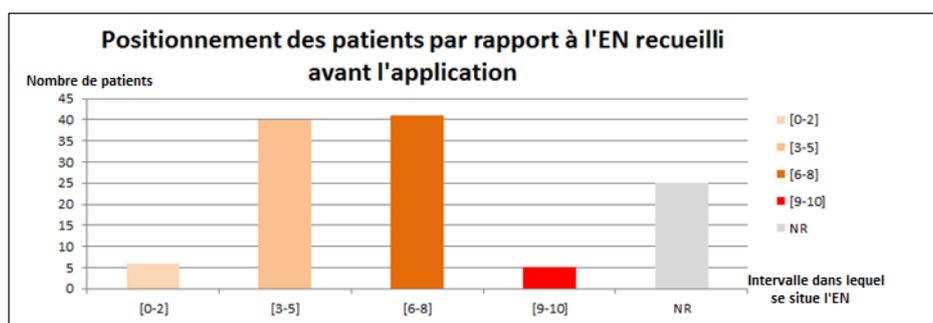


Figure 15 : Graphique présentant l'EN rapportée par les patients avant l'application étudiée

Ce graphique répartit les patients en fonction de l'intervalle dans lequel se trouve la douleur sur une EN allant de 0 « pas de douleurs » à 10 « douleur maximale imaginable ». Sur ces patients-là, certains n'ont encore pas bénéficié du Qutenza® et d'autres sont à trois mois de leur dernière cure.

Sur les 117 patients étudiés, la valeur du NPSI avant la pose est renseignée pour 86 d'entre eux et la valeur moyenne est de 40. Cette valeur n'a pas d'intérêt sans autres informations. Il sera intéressant de faire des comparaisons avec les valeurs relevées après l'application du patch.

3.7 Résultats concernant l'efficacité du traitement

3.7.1 Efficacité sur l'intensité douloureuse en pourcentage de soulagement

Lors des consultations, le médecin algologue questionne le patient sur son ressenti de la douleur suite à la cure. Pour ça il lui est demandé de coter l'amélioration s'il y a, en pourcentage. Ces données ont été récoltées environ 3 mois après l'application étudiée.

L'efficacité est considérée comme significative lorsque le pourcentage d'amélioration est supérieur à 30%.

Le tableau suivant illustre la répartition des patients en fonction du soulagement de leur douleur suite à l'application cotée en pourcentage.

Amélioration de l'intensité douloureuse en %	Nombre de patients	Proportion de patients en %
<30%	19	16.2%
>30%	12	10.3%
>50%	26	22.2%
>80%	28	24%
Non renseigné	32	27.3%

Tableau 12: Répartition des patients en fonction du pourcentage d'amélioration de la douleur ressentie

Finalement, on remarque que 66 patients sur les 113, soit 56.5%, présentent une efficacité supérieure à 30% sur le patch étudié.

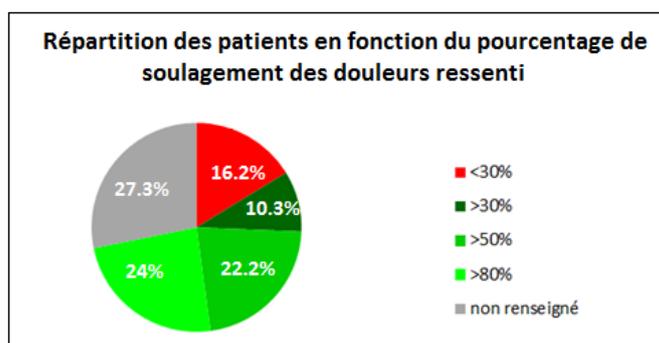


Figure 16 : Graphique présentant la répartition des patients en fonction du soulagement de la douleur coté en pourcentage suite à la cure

28 patients considèrent ressentir une amélioration de plus de 80%. Parmi eux, 5 patients se voyaient bénéficier du Qutenza® pour la première fois donc on ne pourra faire aucune comparaison avec une cure antérieure. Sur les 23 restants, 17 avaient déjà connu une amélioration équivalente la fois précédente et 4 ont rapporté un soulagement significatif même si il était inférieur à 80% à ce moment-là.

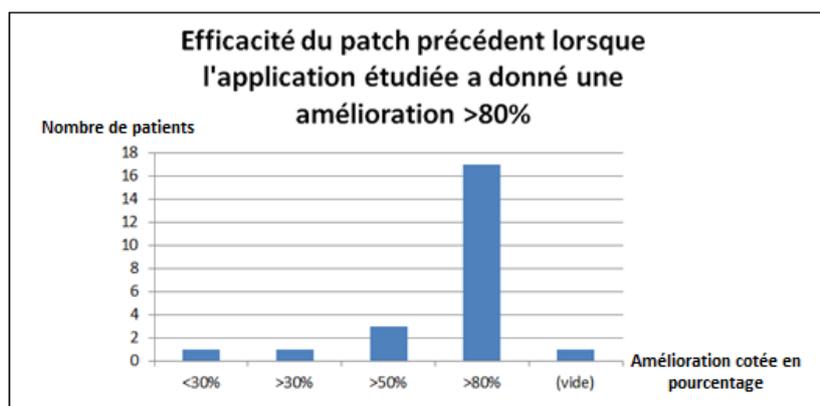


Figure 17 : Graphique présentant l'efficacité du patch précédant lorsque la cure étudiée a amené au moins 80% de soulagement

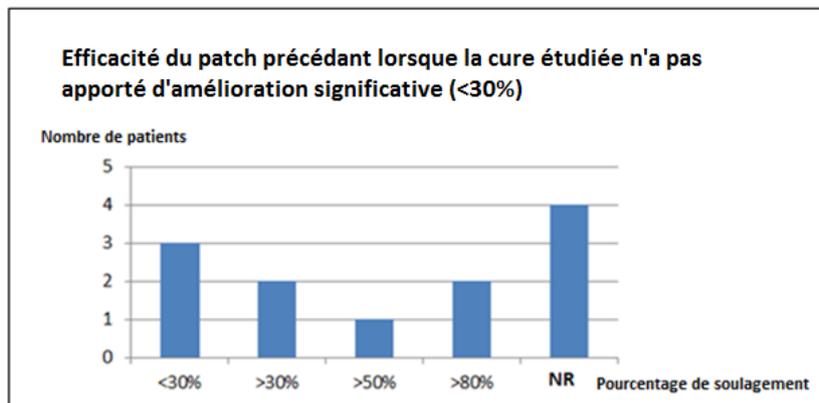


Figure 18: Graphique présentant l'efficacité du patch précédant lorsque la cure étudiée n'a pas amené plus de 30% d'amélioration

On constate que pour les 12 patients ayant déjà bénéficiés d'au moins une pose de Qutenza® et présentant une efficacité insuffisante suite à la cure étudiée, 5 avaient pourtant connu un soulagement de plus de 30% la fois précédente, 3 était déjà en échec. Sur les 4 patients pour qui les données ne sont pas renseignées, tous ne poursuivront pas les applications faute d'efficacité.

Efficacité fonction de l'indication :

Sur les 49 patients présentant une douleur faisant suite à une intervention chirurgicale, 32 (soit 65%) connaissent une amélioration jugée par eux même à plus de 30%. C'est plus d'un patient sur deux.

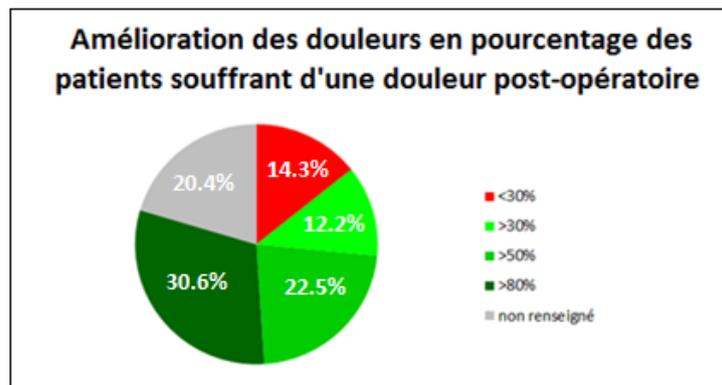


Figure 19 : Graphique présentant le soulagement des douleurs en pourcentage suite à la cure étudiée chez les patients souffrant d'une douleur post-opératoire

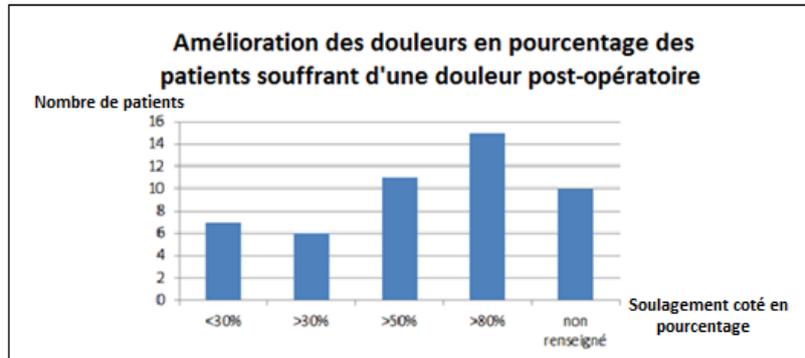


Figure 20 : Graphique présentant le soulagement des douleurs en pourcentage suite à la cure étudiée chez les patients souffrant d'une douleur post-opératoire

6 des patients présentant une douleur post-traumatique (11) jugent connaître une amélioration supérieure à 30%. Cela représente, tout comme les patients présentant une douleur post-opératoire, plus d'un patient sur 2.

2 d'entre eux présentent une efficacité insatisfaisante et pour 2 autres, cette donnée n'est pas renseignée dans leur dossier médical.

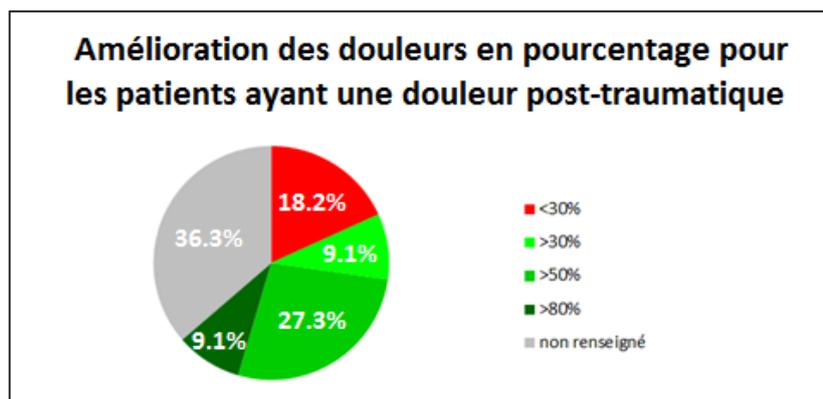


Figure 21: Graphique présentant le soulagement des douleurs coté en pourcentage des patients souffrant d'une douleur post-traumatique

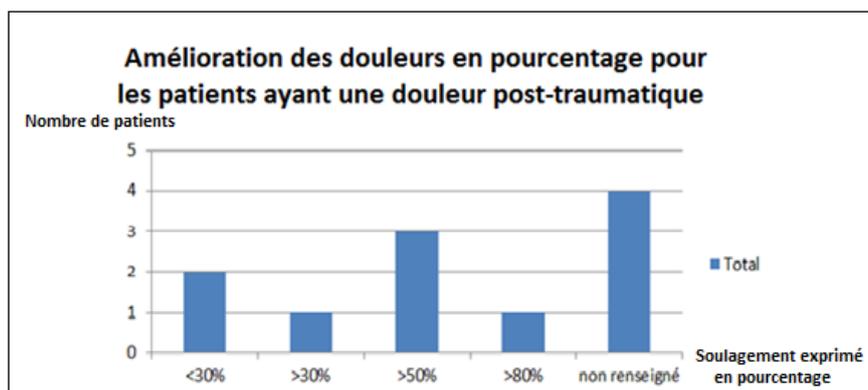


Figure 22 : Graphique présentant le soulagement des douleurs coté en pourcentage des patients souffrant d'une douleur post-traumatique

Efficacité en fonction du nombre de cure :

28 patients bénéficient de leur première pose lors de la période étudiée. 14 d'entre eux, soit 50%, affirment trois mois plus tard avoir connu une diminution de leur douleur supérieure à 30%. A l'inverse, 10 présentent une efficacité inférieure à 30%. Cependant ces patients se verront tout de même proposer une seconde application trois mois plus tard. Il y a-t-il une chance que cette deuxième cure soit efficace étant donné l'échec de la première ?

Pour étudier cette possibilité on s'intéresse aux patients étant à leur deuxième cure. 7 d'entre eux rapportent une efficacité inférieure à 30% d'amélioration. Sur ces 7 patients, on compte 4 échecs suite à leur première cure. 2 cotaient respectivement l'amélioration suite à leur 1^{er} patch à 50% et 65% d'amélioration. Cette donnée n'était pas renseignée pour le dernier patient. Pour les autres patients présentant une amélioration satisfaisante lors de leur 2^{ème} application, seulement 1 n'avait pas trouvé d'amélioration de plus de 30% lors de sa première cure.

Chez les patients qui en sont au minimum à leur 5^{ème} application, 21 sur 24 connaissent une amélioration satisfaisante avec une moyenne de 70,4% d'amélioration. Pour les 3 autres au contraire, cette fois le Qutenza[®] est un échec.

Efficacité en fonction de la zone d'application :

Zone	Nombre de patients concernés	Patients affirmant une amélioration > ou égale 30%	Nombre de patients présentant une amélioration <30%	Donnée d'efficacité non renseignée
Pied	29	9 soit 31%	7 soit 24%	11
Autre partie du corps	90	52 soit 53%	13 soit 14%	25

Tableau 13: Efficacité en pourcentage de soulagement suivant la localisation de la douleur

Efficacité selon le score DN4 :

Concernant le score DN4 il manque malheureusement un nombre important de données. Néanmoins, il est possible de noter que pour les 50 patients présentant un DN4 supérieur à 4, 28 rapportent une amélioration >30% soit un peu plus de la moitié. Le Qutenza[®] est un échec pour 20.4% des patients

Pour les patients présentant un DN4 inférieur à 4, 54.5% des patients soit également un peu plus de la moitié, rapportent un soulagement de la douleur de plus de 30%. Pour 8 patients aucune donnée n'est disponible concernant le pourcentage de soulagement. 6 d'entre eux ne poursuivront pas les applications faute d'efficacité. Cela représente 27.3% des patients avec un score DN4 <4. Finalement, si on additionne ces patients aux 9.2% cela fait 36.5% des patients en échec.

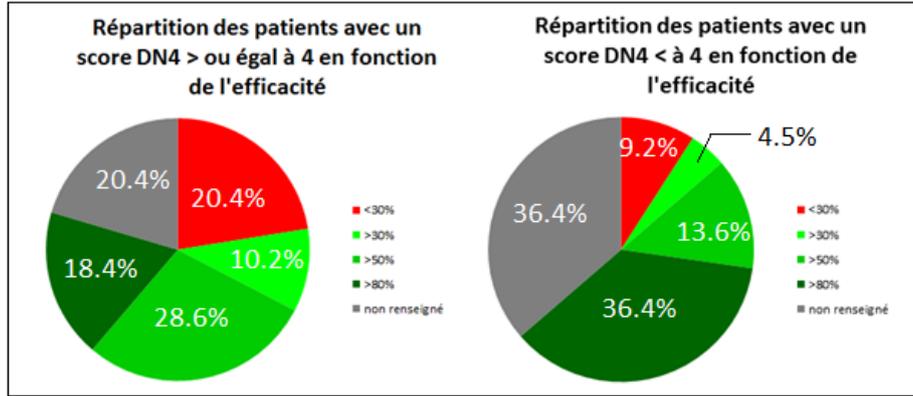


Figure 23 : Graphiques présentant le soulagement des douleurs en pourcentage en fonction du score DN4 des patients

Efficacité en fonction de la présence ou non d'allodynie :

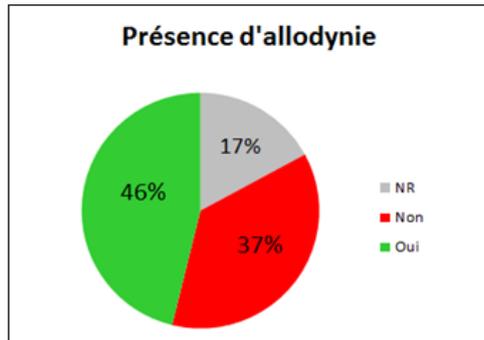


Figure 24 : Graphique présentant la proportion de patients présentant une allodynie

	Nombre de patients	Amélioration > 30%	Part en %	Amélioration <30%	Part en %	Non renseigné
Avec allodynie	54	29	53%	13	24%	13
Sans allodynie	42	24	57%	5	12%	12
Non renseigné	21	/	/	/	/	/
Total	117	52	/	18	/	

Tableau 14 : Soulagement des douleurs coté en pourcentage suite à la cure en fonction de la présence ou non d'allodynie

3.7.2 Durée de l'efficacité

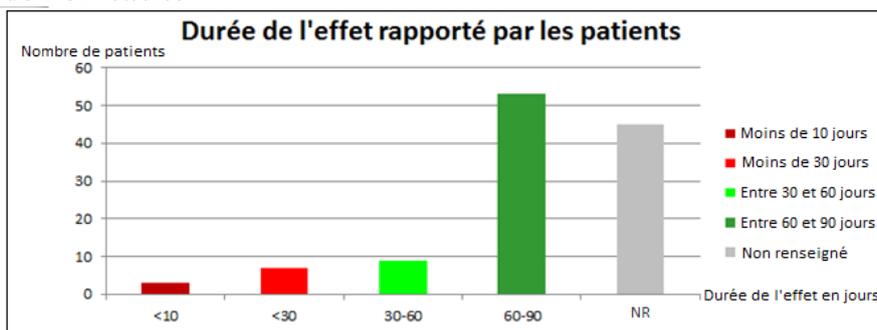


Figure 25: Graphique présentant la durée de l'effet rapportée par les patients suite à la cure en jours

Ce graphique résume la durée d'efficacité du patch étudié en jours. Pour beaucoup cependant cette donnée n'est pas renseignée.

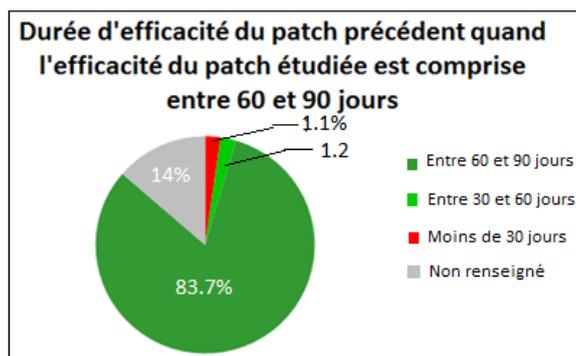


Figure 26 : Graphique présentant la durée d'effet de la cure étudiée quand la durée de l'effet de la cure précédente était comprise entre 60 et 90 jours

Pour plus des trois quart des patients concernés par une durée d'efficacité de plus de 60 jours, le Qutenza avait déjà permis un effet pendant une durée similaire la fois précédente. Pour 10 patients cette durée n'a pas dépassé les 30 jours. Sur ces 10 patients, 7 en étaient à leur premier patch il est donc impossible de comparer avec un traitement antérieur. Pour les 3 restants, 2 avaient pourtant connu une efficacité pendant 90 jours pour chacun la fois précédente. Le dernier patient avait déjà rapporté une efficacité de moins de 10 jours sur le patch précédent.

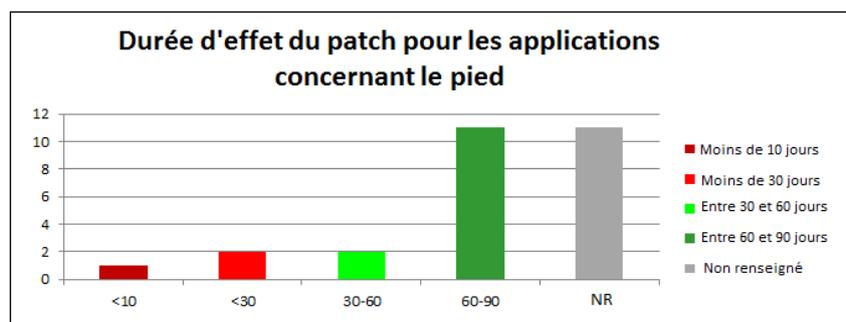


Figure 27 : Graphique présentant la durée de l'effet du Qutenza chez les patients souffrant d'une douleur sur le pied

Ce diagramme présente la durée d'efficacité en jours qu'a pu apporter le Qutenza[®] appliqué sur le pied, soit 27 patients. On rappelle qu'une application sur le pied dure moins longtemps, 30 minutes, contre 60 minutes sur le reste du corps. Le nombre de patients pour lesquels cette donnée n'est pas renseignée est assez conséquent (11 patients) mais à y regarder de plus près on voit que pour 8 cette cure sera la dernière, faute d'efficacité.

41% des patients avec des douleurs au niveau du pied rapportent une durée d'efficacité de plus de 2 mois avec un maximum de 75 jours. Les patients concernés par une application sur une autre zone du corps représentent 89 patients et parmi eux 47% connaîtront une efficacité de plus de deux mois.

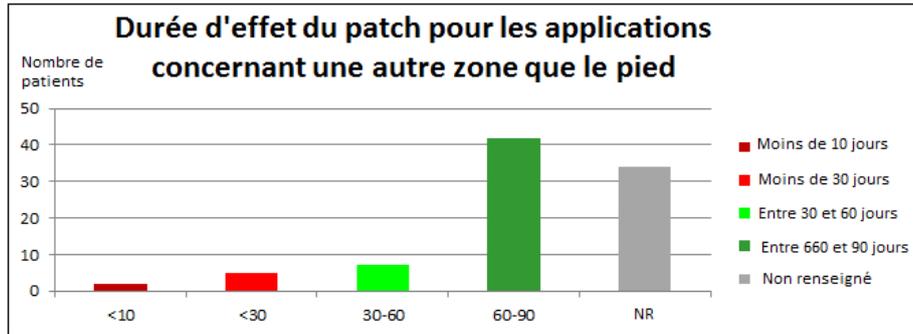


Figure 28 : Graphique présentant la durée d'effet de la cure étudiée pour les patients souffrant d'une douleur sur les autres parties du corps

Pour les applications concernant le visage, elles sont au nombre de 6. Parmi celles-ci, 3 courriers ont été renseignés. La durée d'efficacité est chaque fois de plus de 60 jours. Pour les trois autres, la durée d'efficacité n'est pas renseignée et un de ces patients ne poursuivra pas les applications faute d'efficacité.

Durée d'efficacité en fonction du score DN4

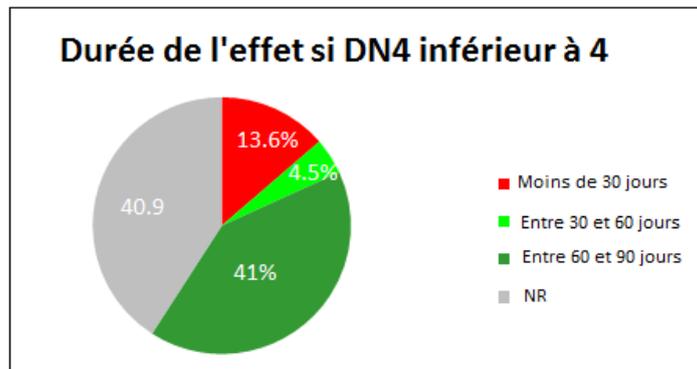


Figure 29 : Graphique présentant la durée de l'effet de la cure étudiée quand le DN4 est inférieur à 4

Pour les 9 patients pour lesquels la durée d'effet n'est pas renseignée, 6 ne poursuivront pas les applications faute d'efficacité.

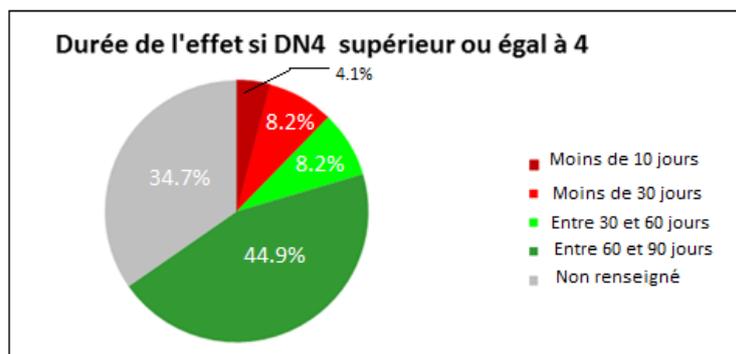


Figure 30 : Graphique présentant la durée de l'effet de la cure étudiée quand le DN4 est supérieur ou égal à 4

Ici, sur les 17 patients pour lesquels la durée d'efficacité n'est pas renseignée, 14 ne poursuivront pas les applications faute d'efficacité.

Durée d'efficacité en fonction de la présence ou non d'allodynie :

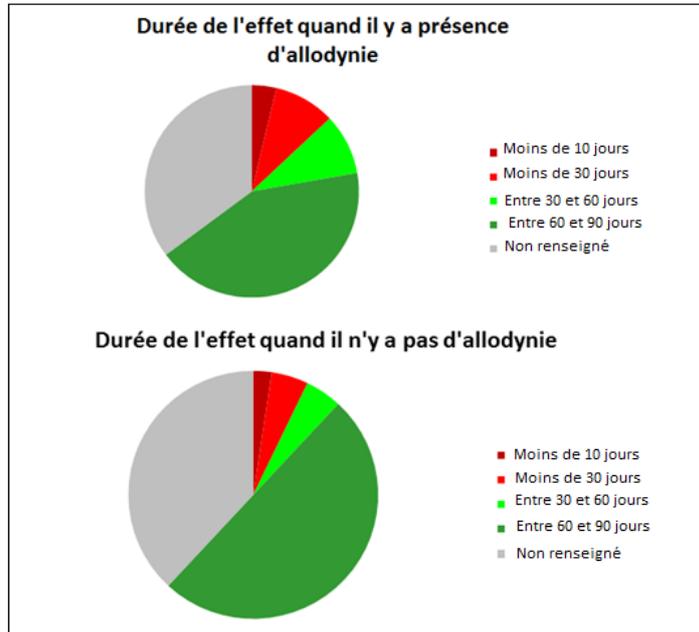


Figure 31 : Graphiques permettant la comparaison entre la durée de l'effet quand il y a allodynie ou non

3.7.3 Evolution de l'EN suite à la pose

En parallèle de l'évaluation de l'amélioration des douleurs cotée en pourcentage il est intéressant de savoir s'il existe une différence significative entre l'EN évoquée avant l'application puis une nouvelle fois au rendez-vous suivant (environ trois mois après).

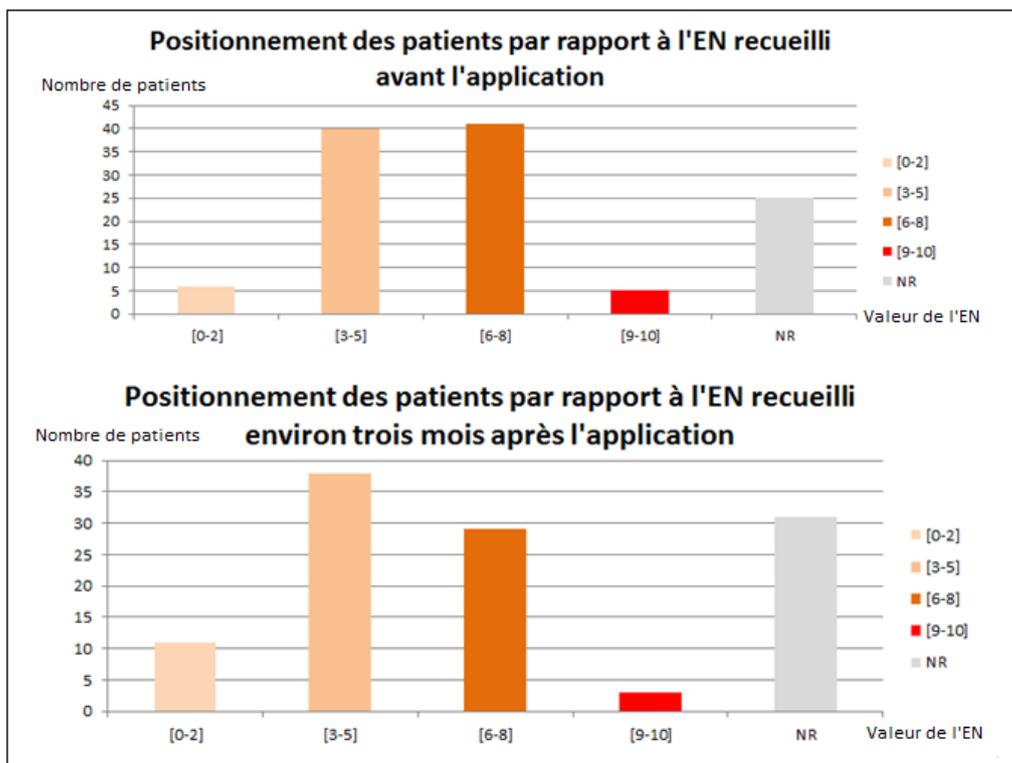


Figure 32 : Graphiques permettant la comparaison entre la valeur de l'EN avancée par le patient avant et à trois mois de la cure

Ces deux graphiques départagent les patients en fonction de l'intervalle dans lequel ils se trouvent au niveau de l'EN recueilli avant et trois mois après l'application.

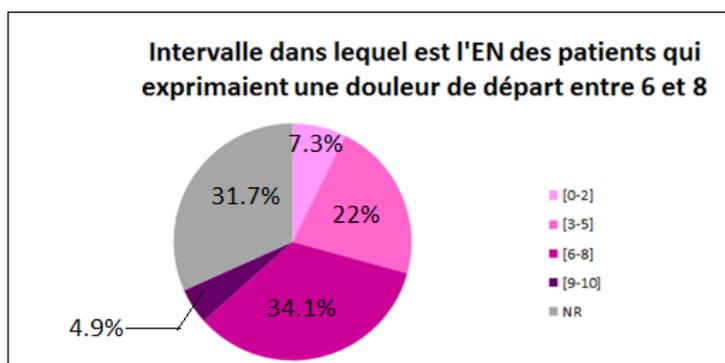


Figure 33 : Graphique présentant l'EN des patients présentant une douleur cotée entre 6 et 8 avant l'application du patch

Pour les patients qui notent l'intensité de leur douleur entre 6 et 8, l'EN est renseignée dans le courrier médical pour environ deux tiers d'entre eux. Ces patients-là sont partagés de façon quasiment équivalente. La moitié rapporte une douleur d'intensité moindre et une autre moitié juge leur douleur inchangée voire légèrement augmentée pour un petit nombre.

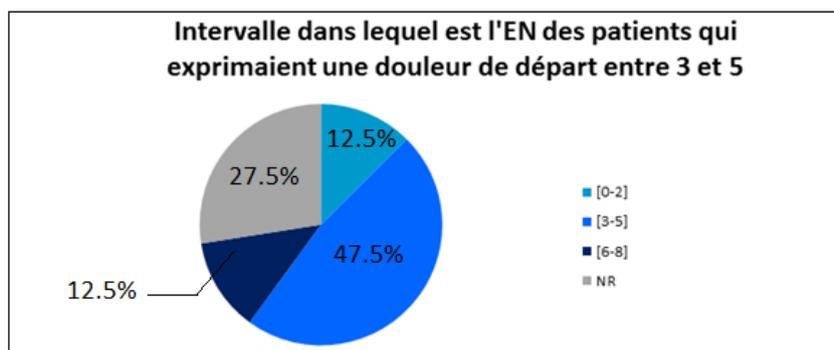


Figure 34 : Graphique présentant l'EN des patients cotant leur douleur entre 3 et 5 avant l'application du patch

Les patients présentant une douleur initiale cotée entre 3 et 5 sur 10 rapportent une douleur équivalente suite à la cure pour presque la moitié d'entre eux. Malheureusement pour l'autre moitié, cette donnée n'est pas renseignée dans un peu plus d'un cas sur deux. De même que pour le graphique précédent, celui-ci montre que pour environ un patient sur 8 la douleur a augmenté.

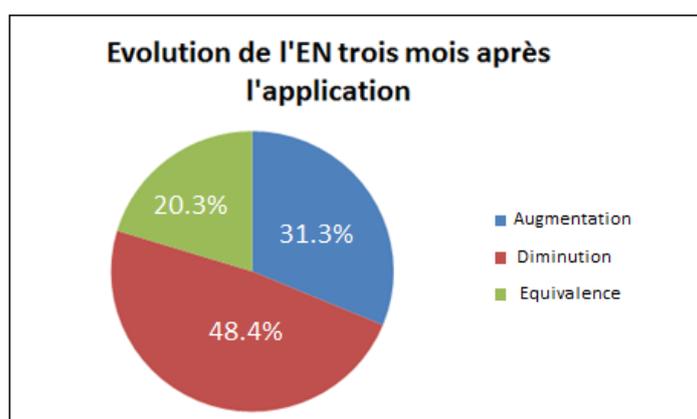


Figure 35 : Graphique présentant l'évolution de l'EN trois mois après l'application étudiée

Ce graphique présente l'évolution de l'EN entre son évaluation avant l'application et trois mois après (A= Augmentation / D = Diminution / E= Equivalent).

Ce graphique a été réalisé à partir des données disponibles avant et après l'application pour 64 patients sur les 117 prévus.

Evolution de l'EN suite au Qutenza®	Nombre de patients
Augmentation	20
Diminution	31
Equivalent	13

3.7.4 Evolution du NPSI après la pose

Le NPSI est renseigné dans les courriers avant et après l'application pour seulement 48 patients.

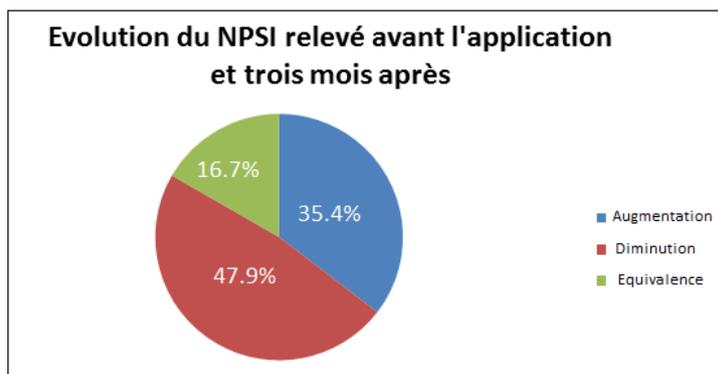


Figure 36 : Graphique présentant l'évolution générale du NPSI trois mois après l'application étudiée

Le graphique suivant résume l'évolution du NPSI des patients pour lesquels il est possible de l'étudier (A = Augmentation / D = Diminution / E = Equivalent).

Evolution du NPSI suite à l'application	Nombre de patients
Augmentation	17
Diminution	23
Equivalent	8
Total	48

Les patients pour lesquels le NPSI a diminué suite au traitement par Qutenza[®] voient ce score diminuer en moyenne de 11 points. En ce qui concerne les augmentations du NPSI la moyenne est de 9 points.

3.7.5 Décision suite à l'application

Suite à l'application il est décidé pour 37 patients sur 113 de mettre fin à cette thérapeutique car l'efficacité est insuffisante. Afin d'étudier ce qui a pu aboutir à cette décision il est intéressant d'évaluer l'efficacité en pourcentage ainsi que la durée d'effet du patch chez ces patients.

On récolte pour 16 patients des données concernant l'efficacité et pour 5 patients l'information concernant la durée d'effet.

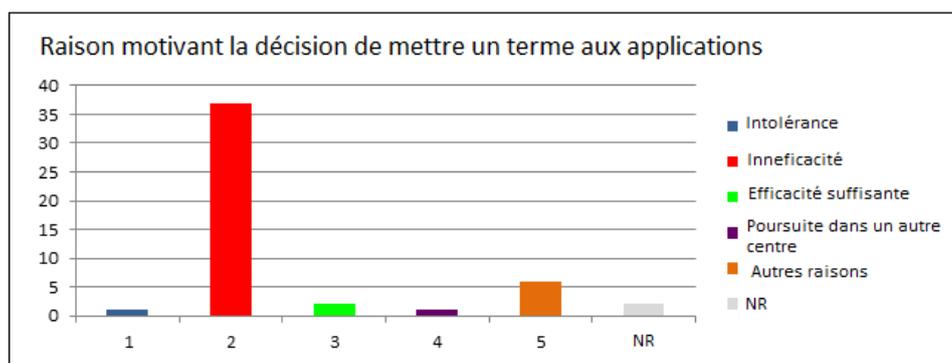


Figure 37 : Graphique présentant les raisons motivant la décision de mettre un terme au traitement par Qutenza

Pour deux patients aucune donnée n'est renseignée.

Pour la majorité des patients la décision d'arrêt fait suite à une efficacité insuffisante du Qutenza[®] (78.7%).

Parmi ces patients, un seul rapporte un soulagement supérieur à 30% des douleurs. Il est de 100% durant 7 jours.

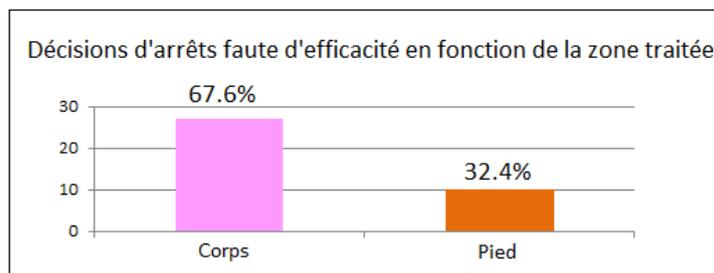


Figure 38 : Graphique présentant le nombre de décisions d'arrêt des applications faute d'efficacité en fonction de la localisation

Parmi les 37 patients qui ne poursuivront pas les applications, 12 sont concernés par une application sur le pied, soit près d'un sur 3. Sur l'ensemble des patients inclus dans l'étude, moins d'un sur 10 sont concernés par une application sur le pied.

Lorsque l'on regarde l'efficacité du patch précédent c'est surtout la durée d'efficacité qui est insuffisante. Pour seulement 4 patients elle est supérieure ou égale à 2 mois et dans ce cas l'amélioration des douleurs est assez faible avec une moyenne de 35%.

Pour 13 patients sur les 37% concernés par un arrêt des traitements par Qutenza[®] (presque 1 sur 3), le patch précédent n'a eu aucun effet sur les douleurs.

Pour 2 patients sur l'ensemble des patients inclus, la décision prise est celle d'arrêter la thérapie suite à une efficacité suffisante. Pour ces deux patients on retrouve une efficacité de 100%, l'un sur 3 mois (7^{ème} application) et l'autre pour une durée qui n'est pas renseignée (2^{ème} application).

3.8 Effets secondaires relevés et tolérance

3.8.1 Nombre d'arrêt du protocole d'application suite à une intolérance

L'application a dû être stoppée plus tôt que le délai prévu seulement pour 1 patient. Des brûlures importantes ont été ressenties par ce patient et ont durées un mois par la suite. Néanmoins ce même patient rapporte trois mois après l'application une efficacité de 90% et ce sur 3 mois. Ceci nous montre bien que les informations apportées par les patients sont parfois difficiles à interpréter.

3.8.2 Parts des effets secondaires relevés

Pour un patient, il a été décidé d'arrêter le Qutenza[®] car les brûlures se sont intensifiées durant les 24 heures qui ont suivi la pose et suite à cela sont apparus des vertiges qui ont perduré jusqu'à la consultation de suivi.

7 patients sur les 151 qui ont bénéficié du patch entre décembre 2015 et mars 2016 ont relevé les effets indésirables suivants :

- phlyctènes
- brûlures intenses pouvant perdurer entre 24 heures et 1 mois suivant les patients (4)
- nausées
- majoration des douleurs

Tous les effets secondaires relevés l'ont été sur des applications correspondant à la 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} application.

Si l'on suit les effets indésirables du RCP, les douleurs faisant suite à l'application sont des effets indésirables annotés comme très fréquents. Les brûlures et les phlyctènes sont quant à eux rencontrés fréquemment alors que les nausées sont, elles, peu fréquentes.

4- Discussion

4.1 Interprétation des résultats

Age moyen et sexe des patients inclus

La moyenne d'âge des patients accueillis par le CETD sur la période étudiée est de 51 ans : 50 ans pour les hommes et 52 pour les femmes. C'est la tranche des 60-79 ans qui est la plus représentée avec un effectif de 50%. Les plus de 80 ans ne représentent que 3% de l'effectif. Il existe un biais de sélection à ce niveau car les patients de plus de 75 ans sont orientés en priorité vers des consultations spécialisées en gériatrie, c'est pourquoi ils sont peu représentés dans le panel des patients de l'étude. Par ailleurs, les 18-39 ans ainsi que les 40-59 ans se partagent presque à parts égales le reste du panel.

Au niveau de l'âge moyen des patients, il est intéressant de constater qu'il était de 51 ans, ce qui est très proche de celui de l'étude britannique dont il était question dans la première partie, à savoir 52.9 ans (Breivik H. et al.) (11).

Le sex-ratio est assez équilibré avec des proportions d'hommes et de femmes qui ne diffèrent pas de plus de 10% et c'est ce qu'on retrouve à peu de choses près dans une cohorte lilloise (Amer-Elmehy S.)(60).

Etiologies des douleurs des patients inclus

Dans cette étude, presque un patient sur deux, présentent des douleurs faisant suite à une opération chirurgicale ou post-traumatique.

Une cohorte lilloise présente des étiologies qui sont en proportions quasiment les mêmes que dans notre étude (Amer-Elmehy S.) (60)

L'étude QAPSA menée entre octobre 2012 et mars 2015 sur 688 patients montre bien que les douleurs post-opératoires et post-traumatiques sont également les plus représentées dans cette étude car elles sont à l'origine de 76% des douleurs neuropathiques des patients inclus (Defawe C. et al.)(61)

Ces comparaisons permettent de nous confirmer la grande majorité des DN post-opératoires et post-traumatiques dans la prise en charge par Qutenza[®].

Score DN4 des patients inclus

Le DN4 n'étant pas toujours renseigné dans les courriers médicaux, ce paramètre a pu être étudié pour 71 patients. Pour 21 d'entre eux le DN4 était inférieur à 4 ce qui montre que sur cette période, la valeur du DN4 n'était pas forcément un critère obligatoire.

Le nombre d'échec est un peu plus élevé lorsque le score DN4 est inférieur à 4 mais le nombre de sujets présentant un soulagement de leurs douleurs significatif n'est pas très différent et concerne dans les deux cas un peu plus d'un patient sur deux.

La durée de l'effet ne change pas significativement en fonction du score DN4.

Sur les 37 patients pour lesquels il n'y aura pas d'autre application suite à celle étudiée, 16 présentent un DN4 supérieur ou égal à 4. Ceci représente seulement un peu moins d'un sur deux.

Finalement dans cette étude il s'avère que le score DN4 ne conditionne pas l'efficacité du traitement de façon significative.

Présence d'allodynie

La proportion de patients présentant une allodynie est assez proche de celle qui n'en présente pas avec une différence de 10%. L'efficacité n'est pas conditionnée par la présence d'allodynie dans cette étude que ce soit en termes d'intensité ou de durée de l'effet.

Nombre d'applications déjà effectuées chez les patients inclus

Le nombre de patients en étant à leur 1er, 2ème ou 3ème patch est beaucoup plus important que ceux en ayant reçu plus de 4. Ceci n'est pas un critère permettant de conclure sur l'efficacité du patch car l'activité du CETD dans ce domaine n'a fait que croître ces dernières années. L'activité a débuté en 2012 avec 18 patients accueillis à l'année. Ce chiffre a légèrement augmenté en 2013 avec 41 patients traités et a explosé à partir de l'année 2014. On le constate aussi par le nombre de patients convoqués rien que sur la période de l'étude, 152 sur 4 mois. Les patients en étant à leur 4ème application ou plus, faisaient partie des premiers patients traités.

Amélioration des douleurs en pourcentage de soulagement

Dans cette étude, la diminution des douleurs en pourcentage est significative pour 56.5% des patients soit pour un peu plus d'un patient sur deux. Cette proportion n'est pas négligeable vue l'efficacité contrastée des traitements médicamenteux classiques. Néanmoins, la durée de l'effet n'est pas, c'est pourtant un critère important pour conclure en une efficacité intéressante.

16.8%, soit moins d'un patient sur cinq, considère que l'amélioration est insuffisante et avoir moins de 30% d'amélioration.

Pour les 29 autres patients, cette donnée n'était pas renseignée. Il est alors intéressant de regarder si une poursuite du traitement a été convenue avec ces patients. Ceci nous permet de formuler une hypothèse quant au résultat de cette dernière application. 22 décident avec le médecin d'arrêter les poses pour cause d'inefficacité. Cette décision prouve que pour ces 22 patients le traitement n'a pas été concluant, soit le soulagement des douleurs n'était pas satisfaisant, soit la durée de l'effet était insuffisante. Ils représentent 19.4% des patients inclus. Si on ajoute ces patients au 16.8% pour lesquels le patch n'a pas été suffisamment efficace, 36.2% ne sont pas satisfaits de l'effet du Qutenza[®] contre 56.5% satisfaits.

Finalement, l'addition des 36.2% en échec au 56.5% ayant bien répondu représente 92.4% des patients inclus pour lesquels il est possible de conclure quant à l'efficacité du Qutenza[®]. Pour les patients restants, il manque des données pour conclure et les classer dans l'une ou l'autre des catégories.

Dans l'étude QAPSA, un soulagement des douleurs de plus de 30% a été rapporté par 28% des patients contre plus de 50% des patients inclus dans notre étude (Defawe C. et al.) (61)

Dans l'étude comparative ELEVATE mesurant l'efficacité du Qutenza[®] face à la prégabaline, le soulagement des douleurs était également significatif pour plus d'un patient sur deux (Haanpää M. et al.) (55)

Stabilité de l'efficacité au fil des applications

Les patients bons répondeurs au niveau de l'application étudiée avaient pour plus de deux sur trois déjà présentés une amélioration satisfaisante la fois précédente. La moitié d'entre eux avait d'ailleurs présenté un soulagement de plus de 80%. Ainsi, les patients ayant déjà bien répondu au Qutenza[®] ont plus de chances de voir se maintenir cette efficacité lors de la prochaine application.

Malheureusement, il nous manque beaucoup d'informations pour pouvoir conclure concernant la situation inverse. En général lorsqu'une application s'est soldée par un échec, la suivante a plus d'une chance sur deux de l'être également contrairement à ce qu'on remarque après une cure jugée efficace. En effet, 7 patients sur les 12 en échec l'étaient déjà sur la précédente ou bien arrêtent les traitements faute d'efficacité. Une autre vision un peu plus positive est aussi possible. Le prochain essai a donc logiquement presque une chance sur deux d'entraîner un soulagement significatif (c'était le cas pour 5 patients sur 12).

Lors d'un échec sur la première application, le CETD en propose toujours une seconde trois mois plus tard avant de prendre une décision quant au maintien ou à l'arrêt des cures.

L'efficacité en fonction du nombre d'applications auxquelles les patients se sont confrontés ne fait que confirmer le maintien de l'efficacité chez les bons répondeurs. La proportion de patients présentant une amélioration satisfaisante ne fait qu'augmenter avec le nombre d'application.

Efficacité en fonction de l'étiologie des douleurs

Les étiologies étant très variables, la conclusion n'est possible que sur les deux principales : les douleurs post-chirurgicales et post-traumatiques.

Pour les douleurs faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement étudié a permis une amélioration satisfaisante de plus de 30% pour 65% des 49 patients étudiés ce qui

représente près de deux patients sur trois. Dans le panel des patients, c'était 56.5% des patients qui obtenaient un soulagement significatif.

Pour ce qui est des patients restants : 7 présentent une amélioration inférieure à 30% et pour 10 patients l'amélioration en pourcentage est absente des courriers. Sur ces 10 patients, 6 ne poursuivront pas les applications faute d'efficacité. Au total, pour 13 patients sur 49, soit moins d'un sur 3, le Qutenza[®] est décevant dans le traitement des douleurs post-chirurgicales. Finalement, le Qutenza[®] mérite d'être testé sur les douleurs post-chirurgicales vu les résultats bénéfiques qu'il peut apporter.

Dans les douleurs post-traumatiques, un peu plus d'un patient sur deux (6 sur 11) connaissent une amélioration satisfaisante. C'est moins que pour les patients ayant des douleurs post-chirurgicales. Cependant, comme plus d'une application sur deux donne des résultats significatifs, le Qutenza[®] mérite d'être essayé pour ces patients également.

Dans une étude menée sur 307 patients atteints de neuropathies liées au VIH c'est un tiers des patients qui rapportait un soulagement de plus de 30% de leurs douleurs. Le nombre de patients présentant cette étiologie étant trop peu nombreux dans le panel inclus dans notre étude ces résultats permettent de compléter notre analyse (Simpson DM et al.)(53)

Pour ce qui est de l'effet du Qutenza[®] sur les douleurs post-zostériennes, il n'y a pas assez de patients concernés par cette étiologie dans notre étude pour pouvoir conclure. Cependant les résultats d'une autre étude menée en 2011 montre que presque un patient sur deux voit ces douleurs soulagées de plus de 30% lorsque le patch de capsaïcine est utilisé sur la zone qui a subi le zona (Irving et al.) (54)

Efficacité en fonction des localisations

Le nombre de patients suivant les localisations étant relativement différent, il est difficile de comparer les efficacités. Néanmoins il en ressort tout de même que la proportion de patients à juger le traitement efficace est moins importante que pour les applications sur le pied. On peut peut-être penser que la durée d'application (30 minutes sur le pied contre 60 sur une autre partie du corps) peut jouer sur l'efficacité du patch.

De plus, la proportion de patients bénéficiant d'applications sur le pied est très représentée avec 27.8% des patients (environ un patient sur 4) et pourtant ils sont en proportion plus représentés dans les décisions d'arrêt faute d'efficacité. En effet ils représentent alors plus d'un patient sur trois. Le choix du CETD a toujours été de suivre l'AMM du Qutenza[®] en ce qui concerne le temps d'application de 30 minutes sur le pied. Ceci serait-il la cause d'une efficacité moindre que pour les autres parties du corps ?

Les applications concernant le visage étant trop peu nombreuses et le manque de données concernant ces patients étant importants il est malheureusement trop difficile de conclure quant à cette possibilité. Cependant, une étude sur une période plus large permettrait d'inclure un plus grand nombre de patients concernés par des DN sur cette zone et donc d'étudier de plus près cette possibilité contraire à l'AMM.

Durée de l'efficacité

En ce qui concerne la durée d'efficacité, la grande majorité des patients pour qui cette donnée était renseignée (plus d'un sur trois), celle-ci est de plus de deux mois.

On peut s'intéresser à la durée d'efficacité du patch précédent pour les patients qui ont une durée d'efficacité déjà satisfaisante sur le patch étudié. On constate facilement que pour plus de 3 patients sur 4, la durée de l'effet a de bonnes chances de se maintenir d'une cure à l'autre lorsqu'elle a déjà durée plus de deux mois auparavant.

De même que déjà évoqué précédemment, un patient bon répondeur a plus de chance de voir l'efficacité se maintenir sur l'application suivante qu'un patient déjà en échec sur l'application précédente. Ceci se vérifie sur la diminution de l'intensité douloureuse et sur la durée de l'effet dans le temps.

En ce qui concerne la durée de l'effet, celle-ci est souvent très satisfaisante ou bien très décevante. Les sujets présentant des durées d'efficacité entre 30 et 60 jours sont minoritaires.

Pour les applications concernant le pied, malheureusement, la durée d'efficacité semble un peu plus faible que pour les applications concernant les autres régions du corps.

La durée de l'effet est un critère aussi important que le soulagement ressenti dans la décision de poursuite ou d'arrêt de la thérapeutique. En effet un patient a arrêté les applications avec pourtant une efficacité en pourcentage d'amélioration de plus de 100% mais malheureusement celle-ci ne durait pas plus de 7 jours.

Evolution de l'EN chez les patients inclus

Finalement les deux graphiques ne sont pas très différents hormis une légère diminution des patients présentant une EN située entre 6 et 8 (41 au départ contre 29 ensuite) au profit d'un nombre de patients rapportant une EN entre 3 et 5 suite à l'application du patch étudié.

L'amélioration évaluée grâce à l'évolution de l'EN n'est pas évidente suite à cette analyse par rapport à l'amélioration des douleurs exprimée en pourcentage. On peut faire l'hypothèse suivante: la durée d'efficacité étant variable d'un patient à l'autre, on peut supposer qu'une fois l'effet estompé, la douleur reprend à quelque chose prêt son intensité initiale. Ceci pourrait expliquer une amélioration quasiment nulle de la valeur de l'EN contre une amélioration des douleurs en pourcentage assez intéressante.

Pour beaucoup de patients il faut savoir que la valeur de l'EN peut aussi varier de façon importante d'un jour à l'autre et au long de la journée. Il existe parfois de gros écarts entre la valeur moyenne de leur douleur quotidienne et celle exprimée le jour de la consultation. Pour l'étude, c'est la valeur moyenne de l'EN exprimée qui a été choisie mais il est quand même difficile de conclure à ce sujet.

Les moyennes de diminution de l'EN et du NPSI sont quasiment les mêmes.

Pour près d'un tiers des patients, le NPSI a augmenté alors que pour seulement deux d'entre eux la décision suite à l'application a été d'arrêter la thérapeutique faute d'efficacité. L'évolution du NPSI n'influe pas vraiment la décision de poursuite ou d'arrêt de la thérapeutique. On peut encore avancer l'hypothèse qu'une durée d'efficacité trop faible pour maintenir l'efficacité jusqu'au jour du rendez-vous ne permet pas de conclure quant à une efficacité significative ou non du Qutenza[®] avec les valeurs de NPSI et d'EN. En effet, une fois les effets du patch disparus, les valeurs d'EN et de NPSI peuvent reprendre une valeur initiale voir plus élevée qu'avant l'application.

Même si les valeurs sont proches, les moyennes d'augmentation et de diminution du NPSI sont tout de même en faveur de la diminution de celui-ci.

Données de tolérance

Le premier motif d'arrêt est le plus fréquemment le manque d'efficacité. Il est déjà rassurant que ce ne soit pas l'intolérance du traitement qui pousse à son arrêt. On ne peut souvent pas en dire autant des traitements classiques des douleurs neuropathiques.

Les effets secondaires relevés sont les mêmes que ceux relevés dans les études pivots. Tous ces effets ont été relevés sur la première, deuxième ou troisième application ce qui montre bien que les applications suivantes présentent moins de risques d'apparition d'effets indésirables.

4.2 Aspects méthodologiques et limites de l'étude

Premièrement, cette étude est rétrospective, de ce fait, certaines données manquantes dans les courriers médicaux n'ont pas pu être récupérées, c'est pourquoi il est difficile de conclure en ce qui concerne en particulier l'évolution du NPSI, de l'EN et du lien avec le DN4, lui aussi souvent absent des courriers.

Deuxièmement, les données ont été recueillies trois mois après la cure. Les propos avancés par le patient peuvent varier selon l'intensité des douleurs le jour de la consultation et ne rapportent pas les diminutions éventuelles du nombre de crises douloureuses, de leurs durées ou de leurs intensités... Certains patients verraient déjà leur quotidien amélioré par une diminution des crises douloureuses quand bien même l'intensité de la douleur de fond soit inchangée. Certains patients expriment clairement le fait de subir des douleurs très variables en intensité et dans le temps. Il est évidemment difficile de les interroger sur des évolutions moyennes.

De plus, d'autres facteurs peuvent jouer sur l'intensité des douleurs sans qu'il y ait un lien quelconque avec le Qutenza[®]. Un patient a rapporté par exemple un soulagement de 100% de ces douleurs qui l'a poussé à reprendre une activité physique très intense la semaine qui a suivi ce changement. Par la suite son état s'est dégradé jusqu'à revenir à la situation initiale. Ces changements de rythmes soudain dans la vie des patients suite aux cures faussent en partie les résultats.

Les modifications de traitements précédant ou suivant l'administration du Qutenza[®] n'ont pas fait l'objet d'un critère d'exclusion des patients si bien qu'ils ont aussi pu impacter le résultat final.

Beaucoup de courriers mentionnaient des évolutions diverses dans la vie quotidienne des patients comme une reprise du travail, une reprise d'activité physique, moins de variations d'humeur, une diminution des tensions familiales et sociales... Parfois, ces améliorations concernaient des patients chez qui le patch n'avait apporté qu'une amélioration modeste des douleurs (moins de 50% de soulagement).

Ces données n'ont malheureusement pas pu être interprétées au vu de leurs grandes variabilités et de leurs notifications inconstantes dans les courriers.

IV- Conclusion et perspectives

Cette étude réalisée au CETD de Nantes nous permet de valider l'importance du Qutenza[®] dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Il offre une possibilité de soulagement de plus de 30% des douleurs pour plus d'un patient sur deux même si paradoxalement il ne permet pas une diminution significative des scores mesurant l'intensité des douleurs comme l'EN ou le NPSI. La grande majorité des patients traités présente des douleurs post-chirurgicales et les résultats dans cette indication sont très encourageants et même meilleurs que dans l'ensemble des indications. Une étude a montré que plus le Qutenza[®] était utilisé sur des douleurs récentes plus il était efficace. Son repositionnement en deuxième intention dans le nouvel algorithme de prise en charge des douleurs neuropathiques permet d'ailleurs de limiter la durée entre un éventuel échec des thérapeutiques de premières intention et une prescription de Qutenza[®].

Jusqu'à présent, les patients en échec suite à une première application au CETD de Nantes, bénéficiaient toujours d'un deuxième essai. Cette étude montre qu'il est justifié par le fait que presque un patient sur deux rencontre un soulagement significatif suite à une deuxième application malgré l'échec de la première. Parallèlement, plus les succès s'enchaînent, plus les chances que les traitements suivants soient aussi efficaces sont importantes.

D'autre part, son utilisation présente de nombreux avantages. Le premier réside dans le peu de contraintes qu'il implique au quotidien puisque l'effet dure suffisamment longtemps chez une majorité de patients pour espacer les applications de 3 mois. Le deuxième bénéfice majeur à l'utilisation d'un tel traitement reste la sécurité qu'il présente en termes de tolérance et d'interactions médicamenteuses. A ce titre, il est tout à fait possible de l'utiliser chez des sujets polymédiqués. Le profil de tolérance est très positif avec une absence de risque particulier pour l'homme si ce n'est l'hypersensibilité à la capsaïcine ou à un des excipients contenus dans le patch ou dans le gel nettoyant.

Malgré un manque de données important, cette étude soulève quelques interrogations. Le score DN4 n'influe pas significativement l'efficacité du traitement, le Qutenza[®] pourrait-il être utilisé sur d'autres formes de douleurs que les DNP ? Pour l'instant le CETD respecte l'AMM concernant le temps d'application et les 3 mois de délais entre deux cures. Les applications sur le pied n'étant pas aussi concluantes que sur d'autres localisations, le fait de laisser poser le patch aussi longtemps que sur le reste du corps serait-il une solution ? Les patients chez qui le Qutenza[®] ne permet pas le maintien d'une efficacité durable ne pourrait-il pas bénéficier d'applications plus rapprochées ?

Ainsi, les pistes de recherche liées au Qutenza[®] sont infinies et toutes ces données récoltées au CETD de Nantes pourront servir à élargir les sujets d'études. De nombreux thèmes comme l'étude de l'évolution de la consommation de médicaments et de la qualité de vie suite au traitement par Qutenza[®] ou encore la recherche d'autres indications dans lesquelles il peut avoir un intérêt sont des points qui restent à éclaircir dans les années à venir.

Bibliographie

1. République française. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [Internet]. Légifrance du 4 mars 2002[cité 10 octobre 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2002/3/4/MESX0100092L/jo/texte>
2. Haute Autorité de Santé. Argumentaire Douleur Chronique aspects organisationnels [Internet]. 2009 [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/argumentaire_douleur_chronique_aspects_organisationnels.pdf
3. Centre National de Ressources de Lutte contre la Douleur. Circulaire DGS DH n° 98-47 du 4 février 1998 [Internet]. 1998[cité 4 mai 2017]. Disponible sur: https://www.cnrld.fr/IMG/pdf/Circulaire_DGS_DH_no_98-47_du_4_fevrier_1998.pdf
4. République française. Article L710-3-1 du Code de la santé publique du 9 juin 1999 relatif à la formation des professionnels de santé par les centres hospitaliers et universitaires [cité le 10 octobre 2016]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=03784EE12E1874A86E6B19A66175C467.tpdila07v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006694588&dateTexte=20170824&categorieLien=id#LEGIARTI000006694588
5. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. juin 2008;136(3):380-7.
6. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 29 avr 2008;70(18):1630-5.
7. Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. 2008 [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient
8. Association Francophone pour Vaincre les Douleurs. Livre Blanc de la douleur chronique [Internet]. 2015 [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: http://www.association-afvd.com/images/telechargement/documentation_patients/Livre_Blanc_douleur_chronique.pdf
9. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. L'état de santé de la population en France - Rapport 2011 [Internet]. 2011 [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf
10. Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur. La Douleur chronique : une maladie. Manifeste pour améliorer l'offre de soins en France [Internet]. 2014[cité 18 oct 2016]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/partenaires/mundipharma/manifeste_sfetd.pdf
11. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain Lond Engl*. mai 2006;10(4):287-333.
12. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain Off J Am Pain Soc*. avr 2006;7(4):281-9.
13. La Lettre du Pharmacologue. Dossier : Physiopathologie des douleurs neuropathiques D. Bouhassira [Internet].2005 [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/11699.pdf>
14. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 9 juin 2000;288(5472):1765-9.
15. Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F, Atta N. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain J Neurol*. mai 2003;126(Pt 5):1068-78.
16. La Revue du Pharmacien. Bases physiologiques d'une douleur aiguë et chronique [Internet].2005 [cité 19 oct 2016]. Disponible sur: http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Mod_6_Douleur_files/RDP_2005%20bases%20physio%20de%20la%20douleur%2065.pdf
17. Fukuoka T, Tokunaga A, Kondo E, Miki K, Tachibana T, Noguchi K. Change in mRNAs for neuropeptides and the GABA(A) receptor in dorsal root ganglion neurons in a rat experimental neuropathic pain model. *Pain*. oct 1998;78(1):13-26.
18. Flor H. Remapping somatosensory cortex after injury. *Adv Neurol*. 2003;93:195-204.
19. Lévy-Chavagnat D. Dossier: Les douleurs neuropathiques, des douleurs singulières. *Actual Pharm*. 2009;(491):14-8.

20. Lantéri-Minet M. Diagnostic et principales causes des douleurs neuropathiques. *Presse Médicale*. févr 2008;37(2):341-5.
21. Société française d'étude et de traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques chroniques diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur [Internet]. 2010 [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/main.pdf>
22. 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*. mai 2013;154(5):690-9.
23. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain*. juill 2012;153(7):1390-6.
24. VIDAL. Douleur de l'adulte - Prise en charge [Internet]. 2017[cité 20 avr 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1775/douleur_de_l_adulte/prise_en_charge/#d2846e360
25. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 5 déc 2005;118(3):289-305.
26. 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*. nov 2003;60(11):1524-34.
27. Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*. sept 2010;150(3):420-7.
28. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. oct 2009;26(10):1019-26.
29. 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*. juill 2008;31(7):1448-54.
30. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(2):95-112.
31. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. juin 2005;96(6):399-409.
32. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja M-M, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther*. 2007;29 Suppl:2536-46.
33. Norrbrink Budh C, Kowalski J, Lundberg T. A comprehensive pain management programme comprising educational, cognitive and behavioural interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. *J Rehabil Med*. mai 2006;38(3):172-80.
34. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brøsen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain*. 15 oct 2008;139(2):275-83.
35. 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*. sept 2010;17(9):1113-e88.
36. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brøsen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain*. 15 oct 2008;139(2):275-83.
37. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 15 déc 2007;133(1-3):210-20.
38. Guastella V, Mick G, Laurent B. Traitements non médicamenteux de la douleur neuropathique. *Presse Médicale*. février 2008;37(2, Part 2):354-7.
39. E Chesterton LS, Foster NE, Wright CC, Baxter GD, Barlas P. Effects of TENS frequency, intensity and stimulation site parameter manipulation on pressure pain thresholds in healthy human subjects. *Pain*. 1 nov 2003;106(1):73-80.
40. Haute Autorité de Santé. Evaluation des appareils de neurostimulation électrique transcuté [Internet]. 2009 [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: http://www.elitemedicale.fr/media/fiches_conseils/04_01_evaluation_des_dispositifs_medicaux_par_la_has/evaluation_des_electrostimulateurs_TENS_2009.pdf
41. European Medicines Agency. EPAR Summary for the public Qutenza [Internet]. 2015[cité 3 sept 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000909/WC500040448.pdf
42. Agence Nationale de Santé et du Médicament. Plan de gestion des risques de la spécialité pharmaceutique Qutenza [Internet]. 2011 [cité 29 juin 2017]. Disponible sur:

- http://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7f0e7e574210e29fb0a1e6441e3bced.pdf
43. Académie Nationale de la Pharmacie. Capsaïcine [Internet]. 2017 [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Capsa%C3%AFcine>
 44. Haute Autorité de Santé. QUTENZA (capsaïcine), antalgique local en patch [Internet].2016 [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2682076/fr/qutenza-capsaïcine-antalgique-local-en-patch
 45. European Medicines Agency. EPAR Summary for the public Qutenza [Internet]. 2015[cité 3 sept 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000909/WC500040448.pdf
 46. Alawi K, Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation. *Pharmacol Ther.* févr 2010;125(2):181-95.
 47. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *BJA Br J Anaesth.* 1 oct 2011;107(4):490-502.
 48. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu S, Tobias J, Bley KR, Walk D, et al. A Randomized, Controlled, Open-Label Study of the Long-Term Effects of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, on Epidermal Nerve Fiber Density and Sensory Function in Healthy Volunteers. *J Pain.* 1 juin 2010;11(6):579-87.
 49. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* déc 2008;7(12):1106-12.
 50. 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.* 10 juin 2008;70(24):2305-13.
 51. Knolle E, Zadrzil M, Kovacs GG, Medwed S, Scharbert G, Schemper M. Comparison of cooling and EMLA to reduce the burning pain during capsaicin 8% patch application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* déc 2013;154(12):2729-36.
 52. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence du 5 octobre 2016 [Internet].2016 [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf
 53. 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.* 10 juin 2008;70(24):2305-13.
 54. Irving GA, Backonja MM, Dunteman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu S-P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med Malden Mass.* janv 2011;12(1):99-109.
 55. Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, McBride WT, Docu Axelarad A, Bosilkov A, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain.* févr 2016;20(2):316-28.
 56. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 15 décembre 2010 [Internet].2010 [cité 29 mai 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/qutenza_-_ct-8291.pdf
 57. Martinez V, Assoune P, Valadas F, Delorme T, Collin E. Place du patch de capsaïcine à haute concentration (8 %) dans la stratégie thérapeutique des douleurs neuropathiques périphériques. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* février 2015;16(1):26-31.
 58. Levesque A, Riant T, Labat J, Rigaud J. Évaluation prospective de l'efficacité du Qutenza* dans les douleurs neuropathiques pelvi-périnéales chez 60 patients. *Prog En Urol.* 1 nov 2016;26(13):688.
 59. Maihöfner CG, Heskamp M-LS. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain Lond Engl.* mai 2014;18(5):671-9.
 60. Amer-Elmehy S. Cohorte lilloise des patients traités par Qutenza® pour douleurs neuropathiques focales réfractaires : données d'efficacité et de tolérance [Internet] [Thèse de Doctorat]. Université de Lille; 2016. 45p. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/73d92266-cdc4-43c1-b95f-2ec25dfb8288>
 61. Defawe C, Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Perrot S, Mistretta F. Patch de capsaïcine 8 % (Qutenza®) en pratique courante : résultats de l'étude post-inscription QAPSA demandée par la Haute Autorité de santé. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 1 déc 2016;64:S312.

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénom : NOBLET – Aurélie, Laura

Titre de la thèse : Intérêt du Qutenza dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

Résumé de la thèse :

Depuis une vingtaine d'année, la prise en charge de la douleur est devenue une priorité de santé publique. Près de 7 % de la population française souffre de douleurs chroniques avec des caractéristiques neuropathiques. En 2011, le patch Qutenza, fortement dosé en capsaïcine, reçoit son AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées. Ce traitement n'est pour le moment disponible qu'à l'hôpital et nécessite une HDJ pour son application.

Utilisé depuis 2012 au CETD de Nantes il est jugé assez efficace par l'équipe médicale. Une étude observationnelle menée entre décembre 2015 et mars 2016 offrait l'occasion de valider notre hypothèse et de nous pencher sur les pratiques médicales liées à son utilisation. En effet, malgré un manque de données assez importants, l'analyse des 117 courriers médicaux rédigés 3 mois après les applications a permis de confirmer son repositionnement en seconde intention dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et localisées. Un soulagement significatif est rapporté par plus d'un patient sur deux et ce pendant plus de deux mois chez plus d'un tiers d'entre eux. Au niveau des pratiques médicales, les résultats confirment l'intérêt d'une deuxième application même suite à l'échec d'un premier essai. De nombreux points restent cependant à éclaircir dans les années à venir parmi lesquels : la possibilité d'une utilisation sur d'autres types de douleurs, l'intérêt d'un temps d'application équivalent sur toutes les zones à traiter, l'évolution de la consommation de médicaments et de la qualité de vie suite au Qutenza ou encore une possibilité d'utilisation en ville en forment quelques exemples.

MOTS CLÉS : QUTENZA, CAPSAICINE, DOULEURS NEUROPATHIQUES, ETUDE OBSERVATIONNELLE

JURY

PRÉSIDENT : Pr Sylvie Piessard, PU-PH de Chimie thérapeutique; Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSEESSEURS: Pr Julien NIZARD PUA-PH Chef du Centre Fédératif Douleur, Soins palliatifs et de Support; CHU Nantes

Dr Edwige DE CHAUVIGNY Praticien attaché CETD de Nantes

Dr Caroline VIGNEAU-VICTORI, MCU-PH Pharmacologie clinique

Dr Marylène GUERLAIS, Praticien attaché Pharmacologie Clinique CHU de Nantes

Dr Jacqueline THOBY-HEMERY, Pharmacien d'officine

La Sablière 44260 LA CHAPELLE-LAUNAY

Adresse de l'auteur : 5 la croix des essarts, 44160 PONTCHATEAU