



Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques: où en est-on en 2012 ?



Nadine ATTAL

INSERM U987, Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, et Université Versailles-Saint-Quentin, Versailles, France
E-mail : nadine.attal@apr.aphp.fr

La douleur neuropathique peut être générée par une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel³². Sa prévalence est estimée entre 7 et 8 % de la population européenne (5 % pour les douleurs modérées à sévères)⁹ et son impact sur la qualité de vie est supérieur à celui des douleurs non neuropathiques¹. Les causes neurologiques habituelles de douleurs neuropathiques incluent la neuropathie douloureuse du diabète, la douleur post-zostérienne, la douleur centrale après AVC, les douleurs des lésions médullaires, les douleurs de la sclérose en plaques. Cependant les lésions nerveuses traumatiques/post-chirurgicales ou les radiculopathies chroniques (sciatiques, cruralgies, névralgies cervico-brachiales) représentent des étiologies importantes en population générale⁹. La prise en charge d'un patient souffrant de douleur neuropathique reste difficile^{14, 2, 15, 24}. La plupart des études thérapeutiques ont porté sur la douleur neuropathique du diabète et la douleur post-zostérienne. Considérées comme

des modèles d'études des douleurs neuropathiques; ces études thérapeutiques ont utilisé les traitements en monothérapie et n'ont pris en compte que la douleur spontanée comme critère d'efficacité. Cependant, on assiste depuis ces dernières années à une évolution significative en matière d'essais cliniques dans les douleurs neuropathiques, avec des études dans des indications longtemps négligées : davantage d'études d'associations thérapeutiques et d'essais comparatifs, une évaluation plus complète des symptômes douloureux. Les perspectives thérapeutiques en matière de douleurs neuropathiques incluent également des traitements focaux de longue durée d'action (patches de haute concentration de capsaïcine désormais disponibles, toxine botulinique) et de traitements actifs sur de nouvelles cibles. La présente revue fait le point sur ces avancées thérapeutiques. Au préalable, les principaux mécanismes des douleurs neuropathiques seront résumés.

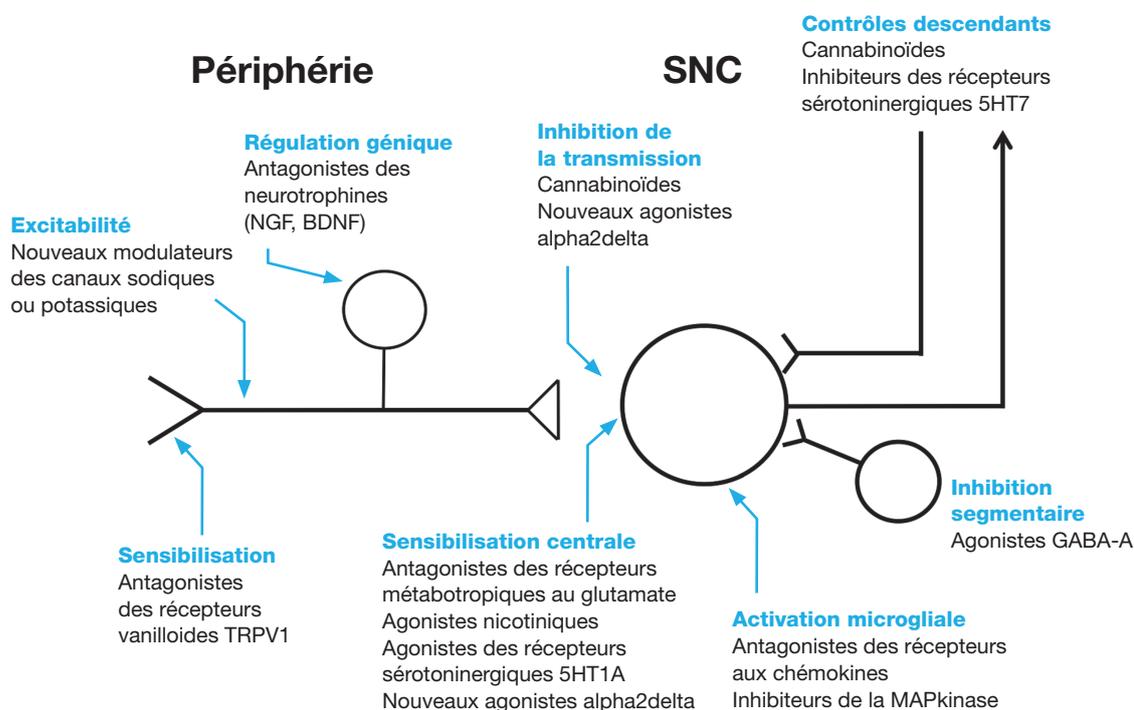
PRINCIPAUX MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES DOULEURS NEUROPATHIQUES

Plusieurs types de mécanismes périphériques ou centraux susceptibles de rendre compte de la genèse des douleurs neuropathiques ont été mis en évidence chez l'animal, notamment dans les lésions nerveuses périphériques ; ils représentent autant de cibles potentielles pour le développement de nouveaux traitements (**figure 1 page suivante**).

Les mécanismes périphériques les plus documentés chez l'animal incluent l'apparition de décharges d'activités anormales dites ectopiques au sein des nerfs lésés^{6,9}. De très nombreux travaux ont souligné le rôle de sous-types de canaux sodiques (Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8 et Nav 1.9), dont certains sont exprimés de façon sélective au niveau des nocicepteurs, mais aussi plus récemment le rôle des canaux potassiques. Le récepteur vanilloïde TRPV1 à la capsaïcine qui joue un rôle dans la transduction de



Figure 1 : Principales cibles thérapeutiques des traitements en développement pour les douleurs neuropathiques



Cette figure illustre de façon succincte les principaux mécanismes périphériques et centraux (surtout étudiés au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière) mis en évidence chez l'animal notamment dans les lésions nerveuses périphériques ; ces mécanismes sont susceptibles de représenter autant de cibles pharmacologiques pour le développement d'analgésiques en matière de douleur neuropathique (voir aussi paragraphe « mécanismes physiopathologiques des douleurs neuropathiques »).

l'influx nociceptif, constitue aussi une cible potentielle pour le développement d'analgésiques. Les lésions nerveuses induisent, en outre, des modifications métaboliques des corps cellulaires des neurones afférents primaires localisés dans les ganglions rachidiens. En particulier, il a été mis en évidence chez l'animal une surexpression de la sous-unité alpha2delta des canaux calciques voltage dépendants, qui représente le principal site de fixation de la gabapentine et de la prégabaline, largement utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques (voir page 6)⁸.

Un des mécanismes centraux les plus documentés des douleurs neuropathiques est la sensibilisation centrale, correspondant à une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs centraux liée à des modifications directes de leurs pro-

priétés électrophysiologiques. Les acides aminés excitateurs, notamment le glutamate, jouent un rôle essentiel dans ce processus. Ceux-ci, libérés lors de l'activation des afférences primaires de petit calibre, agissent en se fixant sur des récepteurs ioniques de type AMPA/Kainate (AMPA = amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone) ou N-méthyl-D-aspartate (NMDA), ou bien des récepteurs « métabotropiques » couplés à une protéine G. L'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA, tels que la kétamine, a des effets analgésiques chez l'homme et les recherches se portent sur le développement d'antagonistes de ces récepteurs mieux tolérés.

D'autres arguments expérimentaux suggèrent l'intervention de phénomènes de désinhibition segmentaire. En particulier, les lésions nerveuses périphériques

induisent une réduction de la concentration en acide gamma aminobutyrique (GABA) dans la corne postérieure. Or, le GABA est un des principaux neuromédiateurs inhibiteurs et il joue un rôle capital dans les processus d'inhibition segmentaire. Les altérations des contrôles modulateurs descendants s'exerçant sur les neurones nociceptifs médullaires, jouent aussi un rôle important. Ces systèmes de modulation issus d'un grand nombre de structures cérébrales, peuvent exercer une action facilitatrice ou inhibitrice sur la transmission médullaire des messages nociceptifs.

Enfin, l'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs pourrait aussi dépendre de mécanismes neuro-immunitaires médiés par les cellules gliales²⁶. Les lésions périphériques entraînent notamment une importante activation allant de la micro-

glie ipsilatérale à la lésion, ainsi qu'une activation astrocytaire. Une fois activées, les cellules gliales connaissent d'importantes modifications de l'expression génique conduisant à la production et à la libération de médiateurs, dont des cytokines proinflammatoires susceptibles d'agir sur les neurones. Les mécanismes des interactions entre glie et neurones nociceptifs médullaires pourraient dépendre notamment des récepteurs purinergiques P2X4 (de l'ATP), des neurotrophines (NGF: nerve growth factor; BDNF: brain-derived neurotrophic factor), de la protéine kinase p38 (MAPK) ou des chémokines tels que la CCL2 via son récepteur CCR2, surexprimés au niveau de la microglie activée après une lésion nerveuse. Plusieurs molécules en développement clinique agissent sur l'activation microgliale.

TRAITEMENTS ACTUELS DES DOULEURS NEUROPATHIQUES PÉRIPHÉRIQUES ET RECOMMANDATIONS

■ Antidépresseurs tricycliques

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques est largement établie dans les douleurs neuropathiques périphériques, notamment dans la neuropathie douloureuse du diabète et la douleur post-zostérienne^{14,2,15}. La plupart possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les douleurs neuropathiques: amitriptyline (Laroxyl); clomipramine (Anafranil), imipramine (Tofranil). Ces traitements agissent essentiellement sur les systèmes de modulation de la douleur – en particulier sur les contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques – mais ils ont aussi des propriétés stabilisantes de membrane et probablement aussi des effets directs sur les récepteurs bêta2 adrénergiques³⁶. Leurs effets indésirables sont dépendants de la dose (sécheresse de la bouche, constipation, sueurs, troubles visuels, palpitations, rétention urinaire, troubles cognitifs, confusion, hypotension orthostatique avec risque de chutes notamment chez le sujet âgé)¹⁴. Les tricycliques doivent être initiés à doses faibles

(10-25 mg au coucher) puis les doses peuvent être augmentées par paliers de 3 à 7 jours selon l'efficacité et la tolérance. Les doses efficaces varient de 25 à 150 mg, la dose médiane efficace dans les essais cliniques étant de 75 mg/jour²⁴.

■ Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA)

Avec trois essais contrôlés multicentriques positifs^{2,15}, l'efficacité des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine) est établie dans le traitement des neuropathies périphériques liées au diabète (notamment en ce qui concerne la duloxétine). Seule la duloxétine bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la douleur des neuropathies périphériques diabétiques chez l'adulte. Ces traitements agissent essentiellement en renforçant les inhibiteurs descendants monoaminergiques de la douleur. Les effets indésirables les plus fréquents de la duloxétine comportent des nausées, une constipation ou une diarrhée, une inappétence, parfois une sécheresse de la bouche et une somnolence. Quelques cas d'élévation des enzymes hépatiques, de la tension artérielle et de l'hémoglobine glyquée (généralement modeste et sans impact clinique pour cette dernière) ont été rapportés; de ce fait, la duloxétine est contre-indiquée en cas de pathologie hépatique sévère (notamment cirrhose) et d'hypertension artérielle non contrôlée². La venlafaxine retard est mieux tolérée que la venlafaxine immédiate, les effets indésirables les plus fréquents étant les troubles digestifs intestinaux, mais une élévation de la tension artérielle et des anomalies cliniquement significatives de l'ECG ont été rapportées dans 5 % des cas de neuropathie diabétique à des doses élevées (150-225 mg/jour) nécessitant des précautions d'emploi en cas de pathologie cardiovasculaire et d'hypertension non contrôlée. Les doses efficaces de duloxétine sont de 60 à 120 mg/jour sans supériorité démontrée de la dose de 120 mg. Il est recommandé d'initier le traitement à doses faibles

(30 mg) pour éviter le risque de nausées et d'augmenter les doses au bout d'une semaine à la dose de 60 mg/jour²⁴. Seules les doses élevées de venlafaxine (150-225 mg/j) sont efficaces^{2,14}.

■ Prégabaline et gabapentine

L'efficacité de la gabapentine (AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte) et de la prégabaline (AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte) est largement établie dans la douleur neuropathique du diabète et la douleur post-zostérienne. Ces traitements agissent vraisemblablement en réduisant les phénomènes de sensibilisation centrale par leur action sur une sous-unité (alpha2delta) des canaux calciques mais peuvent aussi avoir des effets sur les contrôles modulateurs de la douleur⁸. Les effets indésirables les plus fréquents incluent l'impression vertigineuse, la somnolence, la fatigue, la prise de poids, les œdèmes périphériques, les céphalées et la bouche sèche²⁴. La prégabaline présente l'avantage d'une pharmacocinétique linéaire permettant la mise en évidence d'une efficacité dose-réponse ce qui n'a jamais été établi pour la gabapentine, mais elle n'est pas mieux tolérée notamment aux doses maximales (600 mg/jour)². Les doses efficaces sont de 1 800 à 3 600 mg/jour pour la gabapentine et de 150 à 600 mg/jour pour la prégabaline avec des effets inconstants pour la dose de 150 mg/jour. Des doses faibles initiales (75 mg/jour pour la prégabaline, 25 à 50 mg en cas d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé, 300 mg/jour pour la gabapentine) sont recommandées²⁴.

■ Emplâtres de lidocaïne

L'efficacité des emplâtres de lidocaïne (Versatis®, AMM européenne pour la douleur post-zostérienne), a été confirmée dans la douleur post-zostérienne et à moindre degré dans des lésions nerveuses périphériques associées à une allodynie². La preuve de l'efficacité de ces traitements est moins établie que pour d'autres, mais leur remarquable innocuité d'utilisation et l'absence de



nécessité de titration constituent des avantages substantiels, notamment chez le sujet âgé. Le Versatis® est désormais disponible en France en pharmacie de ville. Jusqu'à trois emplâtres par 24 heures peuvent être appliqués sur la zone douloureuse pendant une durée maximale de 12 heures²⁴.

■ Patches de haute concentration de capsaïcine

La capsaïcine est un agoniste des récepteurs vanilloïdes (TRPV1, receptor potential vanilloid 1) sur les fibres nociceptives. Cette activation des récepteurs induit une dépolarisation, l'initiation d'un potentiel d'action et la transmission des influx nociceptifs à la moelle épinière. Après plusieurs jours d'application, les neurones sensoriels contenant les récepteurs TRPV1 sont désensibilisés, ce qui réduit la transmission douloureuse. Les crèmes à base de capsaïcine ont fait l'objet d'études suggérant leur intérêt clinique notamment dans la douleur post-zostérienne, mais leur intérêt est limité par la nécessité d'applications répétées dans le temps (4 fois par jour) et par la sensation de brûlure initiale pouvant durer plusieurs jours avant l'apparition de l'effet analgésique (Attal et coll 2006). Récemment l'efficacité à long terme d'une application unique de hautes concentrations de capsaïcine (8 %) appliquée sur l'aire douloureuse pendant 30, 60 ou 120 minutes a été démontrée par rapport à de faibles concentrations (0,04 %) de la 2^e à la 12^e semaine dans la douleur post-zostérienne et la neuropathie douloureuse du VIH^{30, 4}. Cependant, pour des raisons encore non éclaircies, la durée optimale d'application des patches permettant d'induire un effet analgésique est différente entre la douleur post-zostérienne (60 mn) et la neuropathie douloureuse du VIH (30 mn). Les effets de ce traitement sur les symptômes neuropathiques incluant notamment la sensation de brûlure ou l'allodynie mécanique ou thermique, qui sur la base des données précliniques, devraient être particulièrement sensibles à ce traitement, n'ont pas été évalués. Les effets indésirables sont essentiellement liés aux réactions

cutanées à la capsaïcine locale (douleur, érythème, parfois œdème et prurit)^{30, 4} mais la douleur initiale a le plus souvent requis l'administration d'opiacés et l'application du traitement nécessite une surveillance de la tension artérielle qui peut s'élever au cours de l'application, liée à la sévérité de la douleur chez certains patients. Le traitement ne provoque pas de troubles de la sensibilité, tout au moins sur la base d'un examen neurologique standardisé après applications répétées au bout d'un an³¹. Des études en biopsie de peau chez les sujets sains ont montré une altération transitoire de la densité des fibres intra-épidermiques (une semaine) avec une récupération de l'ordre de 93 % après six mois²¹. Cependant, ces données ne sont pas nécessairement extrapolables aux patients présentant des lésions nerveuses périphériques, *a priori* plus sensibles à ces effets. Des études complémentaires sont donc indispensables chez ces patients. Les patches de capsaïcine sont désormais disponibles en France (dispensés en hôpital) et ont une AMM européenne pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques, à l'exclusion du diabète. La raison de l'exclusion du diabète de l'intitulé de l'AMM est liée à l'absence d'études spécifiques dans cette indication. Ils peuvent être appliqués pendant une durée de 30 minutes sur les pieds et 60 minutes sur le reste du corps (à l'exception du visage), et peuvent couvrir jusqu'à 1 100 cm² de surface cutanée. Compte tenu de leurs contraintes d'utilisation, les patches de capsaïcine constituent un traitement de recours pour des patients souffrant de douleurs neuropathiques périphériques localisées, réfractaires aux traitements conventionnels.

■ Tramadol et opiacés forts

Le tramadol est une molécule aux propriétés agonistes opiacés mu et inhibitrices de la recapture des monoamines, dont l'efficacité a été démontrée essentiellement sur les douleurs des polyneuropathies². Le tramadol présente de nombreux effets indésirables notamment une sécheresse de la bouche, des nausées, une constipation, une som-

nolence, une impression vertigineuse et peut aggraver des troubles cognitifs notamment chez le sujet âgé^{14, 24}. Les formes retard ou l'association tramadol/paracétamol, également efficace dans les douleurs neuropathiques, sont mieux tolérées. Il existe un risque accru de crises convulsives chez les patients à risque ou recevant des produits abaissant le seuil épiléptogène, tels que les tricycliques. Il est recommandé d'éviter d'associer le tramadol à fortes doses avec des traitements agissant sur la recapture de la sérotonine comme les antidépresseurs (notamment sérotoninergiques ou ISRNA), du fait d'un risque potentiel de syndrome sérotoninergique. Le tramadol est considéré comme un traitement de recours en cas d'échec aux antidépresseurs ou antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques. Compte tenu de ses effets bénéfiques sur les douleurs inflammatoires, il pourrait également présenter un avantage dans les douleurs dites "mixtes" associant des mécanismes neuropathiques et inflammatoires, comme les lombosciatiques chroniques et les douleurs neuropathiques du cancer^{14, 24}. Les doses efficaces sont de 200 à 400 mg/jour. Une réduction des posologies est recommandée chez les sujets âgés, en cas d'atteinte rénale ou de cirrhose. Les opioïdes forts ont connu une utilisation croissante depuis dix ans dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Après une longue controverse sur leur efficacité sur la douleur neuropathique, il est désormais largement établi que ces traitements (oxycodone, méthadone, morphine) sont efficaces sur la douleur neuropathique périphérique sur la base de plusieurs essais contrôlés dans les neuropathies douloureuses du diabète et la douleur post-zostérienne, à des doses allant de 10 à 120 mg/jour pour l'oxycodone, la molécule la plus étudiée². Cependant, les doses nécessaires pour obtenir cette efficacité semblent plus élevées dans la douleur neuropathique que dans la douleur inflammatoire. Divers risques peuvent être associés à la prise au long cours d'opiacés dans

le traitement de la douleur chronique, tels que les altérations de l'immunité, l'hypogonadisme, le risque d'addiction (faible mais possible) et l'hypéralgésie aux opiacés. Pour l'ensemble de ces raisons, les opiacés forts sont considérés comme des traitements de recours des douleurs chroniques neuropathiques à l'exception des douleurs neuropathiques du cancer.

■ Autres antiépileptiques

Les autres antiépileptiques ont été mal étudiés dans le traitement des douleurs neuropathiques à l'exception notable de la névralgie du trijumeau pour la carbamazépine, ou ont une efficacité faible ou discordante dans les études multicentriques (topiramate, oxcarbazépine, lacosamide, zonisamide, lévétiracétam). Le clonazépam, antiépileptique aux propriétés sédatives et myorelaxantes, n'a pas fait l'objet d'études contrôlées dans les douleurs neuropathiques et n'a pas d'AMM dans la douleur. Il n'est donc pas recommandé actuellement dans le traitement des douleurs neuropathiques²⁴. En outre, ce traitement vient de faire l'objet de modifications des conditions de prescription et de délivrance (communiqué de presse de l'Atssaps, 18 octobre 2011) en raison du risque potentiel de d'abus, de dépendance et d'usage détourné : ce communiqué mentionne que « *le Rivotril doit désormais être prescrit sur une ordonnance dite sécurisée, le chevauchement des prescriptions est interdit sauf mention expresse du prescripteur (...), la prescription doit être rédigée en toutes lettres* » et « *la prescription initiale sera restreinte aux neurologues et aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année à compter du 2 janvier 2012* ».

Après plusieurs essais cliniques négatifs pour le valproate de sodium, plusieurs études récentes réalisées par le même groupe ont rapporté une efficacité de ce traitement dans les douleurs neuropathiques du diabète et du zona, ce qui devrait susciter un regain d'utilisation de cette molécule ancienne dans le traitement des douleurs neuropathiques^{2, 14, 15}.

RECOMMANDATIONS ACTUELLES POUR LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES

Les antidépresseurs tricycliques et les antiépileptiques gabapentine et prégabaline sont recommandés en première intention pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales^{24, 14, 2} (**tableau 1**). Les antidépresseurs ISRNA (duloxétine) sont recommandés en première intention pour le traitement des polyneuropathies du diabète en Europe^{2, 24} alors que les recommandations de l'American Academy of Neurology proposent la prégabaline seule en première intention pour ces douleurs¹². Les emplâtres de lidocaïne sont recommandés en première intention dans le traitement de la douleur post-zostérienne, seuls ou en association avec les autres traitements, particulièrement chez le sujet âgé^{2, 24}. Les patches de haute concentration de capsaïcine ne figurent pas encore dans ces recommandations ; ils constituent actuellement des traitements de recours dans les douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques, compte tenu de leur mode de dispensation hospitalière ; cependant rien n'empêche de les utiliser en première ou seconde intention notamment lorsque les solutions thérapeutiques sont restreintes (par exemple contre-indication aux traitements systémiques, difficultés d'observance d'un traitement). Le choix entre ces différents traitements dépend du contexte somatique ou psychiatrique éventuel, des contre-indications, des traitements concomitants associés et du coût. Ces traitements peuvent être utilisés en monothérapie mais secondairement associés entre eux en cas d'efficacité partielle (enrivon 30 à 50 % de soulagement) et de tolérance acceptable. Les traitements de seconde intention incluent le tramadol (qui peut être proposé en première intention en cas de douleur inflammatoire prédominante et d'exacerbations aiguës de la douleur pour l'association tramadol paracétamol) et, en dernier recours, les opiacés forts seuls ou en association avec les traitements précédents.

INDICATIONS MIEUX ÉTUDIÉES : DOULEURS CENTRALES, RADICULOPATHIES, NEUROPATHIES DU SIDA

Plusieurs essais cliniques ont récemment été réalisés dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales, notamment les douleurs des lésions médullaires. Ces essais ont confirmé l'intérêt de la prégabaline et de certains opiacés dans la douleur neuropathique des lésions médullaires², alors que des essais thérapeutiques de classe inférieure ont suggéré l'intérêt des antidépresseurs tricycliques, de la gabapentine et du tramadol dans ces douleurs². En revanche une étude récente multicentrique récente est négative pour la prégabaline dans les douleurs après AVC²². Récemment, une étude thérapeutique de bonne qualité n'a mis en évidence qu'une efficacité marginale de la duloxétine par rapport au placebo dans la douleur centrale sur le critère primaire, alors que plusieurs critères d'efficacité secondaire incluant l'allodynie étaient améliorés³⁴. Ainsi, la douleur neuropathique centrale semble, dans l'ensemble, répondre aux mêmes traitements que la douleur neuropathique périphérique, même si la réponse thérapeutique est parfois plus faible.

Les douleurs de la polyneuropathie du SIDA et les radiculopathies chroniques ont également fait l'objet de plusieurs études récentes, avec des résultats en revanche nettement moins bons que ceux obtenus dans d'autres indications de douleur neuropathiques. Ainsi des résultats négatifs ont été rapportés pour la prégabaline et l'association nortriptyline morphine dans la radiculopathie lombosacrée^{6, 2}. Dans la neuropathie du SIDA, des résultats négatifs ont été rapportés avec de nombreux traitements (amitriptyline, emplâtres de lidocaïne, gabapentine, prégabaline)². En revanche, la lamotrigine, le cannabis (inhalé) et, plus récemment, les patches de haute concentration de capsaïcine (voir plus loin) ont été trouvés modérément efficaces dans cette indication. Ces résultats décevants dans l'ensemble ne semblent



pas être liés à une symptomatologie particulière par rapport à d'autres syndromes douloureux neuropathiques³. Il est en revanche possible que ces traitements ne soient efficaces que sur un sous-groupe de patients présentant une symptomatologie particulière ou qu'ils n'améliorent que certaines dimensions de l'expérience douloureuse. On peut également souligner l'importance de l'effet placebo dans ces études. Dans tous les cas, des études restent nécessaires notamment dans les radiculopathies chroniques qui représentent probablement la cause la plus fréquente de douleur neuropathique en population générale¹⁰.

NOUVELLES ÉTUDES COMPARATIVES ET D'ASSOCIATIONS

Plusieurs études comparatives ont été récemment réalisées dans les douleurs neuropathiques, même si la plupart sont monocentriques et ont porté sur des échantillons modestes de patients. La plupart des études initiales avaient essentiellement comparé des molécules de la même classe thérapeutique en particulier les tricycliques trouvés d'efficacité similaire dans l'ensemble². D'autres études plus récentes réalisées le plus souvent dans les neuropathies douloureuses du diabète ont rapporté une efficacité similaire de la gabapentine à un tricyclique (nortriptyline), de la prégabaline ou de la lamotrigine par rapport à l'amitriptyline et de la duloxétine par rapport à l'amitriptyline^{18, 20, 2} avec un profil de tolérance différent (généralement plus de sécheresse de la bouche et d'impression vertigineuse avec les tricycliques). Cependant ces études n'excluent pas que ces traitements aient des effets distincts selon les profils symptomatiques des patients, qui n'étaient généralement pas détaillés au départ dans ces études.

Il a également été établi l'intérêt d'associations thérapeutiques par rapport à la monothérapie dans les douleurs neuropathiques du diabète ou du zona. En particulier dans deux études bien conduites, l'association gabapentine morphine ou gabapentine nortriptyline a permis un

soulagement supérieur de la douleur par rapport à la monothérapie, malgré des doses plus faibles que celles utilisées en monothérapie et avec une bonne tolérance^{17, 18}. Ces données suggèrent bien l'intérêt clinique de la polythérapie rationnelle dans les douleurs neuropathiques notamment quand la monothérapie est partiellement efficace ou induit trop d'effets indésirables.

TRAITEMENTS ÉMERGENTS

■ Toxine botulinique de type A

Il a été suggéré que la toxine botulinique de type A, une neurotoxine puissante couramment utilisée pour le traitement de la dystonie et de la spasticité focale, présentait des effets analgésiques indépendants de son action sur le tonus musculaire, par une action vraisemblable sur l'inflammation neurogène. De tels mécanismes sont probablement en cause dans certaines formes de douleurs neuropathiques. Trois études randomisées monocentriques, contrôlées versus placebo, ont rapporté l'efficacité à long terme d'une série unique d'injections sous-cutanées de toxine botulinique dans la zone douloureuse (de 100 à 200 unités) chez des patients présentant une mononeuropathie douloureuse (notamment traumatique) associée à une allodynie²⁸, ainsi que plus récemment dans la polyneuropathie douloureuse du diabète³⁷ et la douleur post-zostérienne (Xiao et coll 2011). De façon intéressante, le délai d'action et la durée de l'effet analgésique (3 mois) étaient remarquablement similaires dans ces trois études. Le traitement a un excellent profil de tolérance aux doses utilisées sans que l'on n'ait constaté d'effet systémique ou moteur, et les seuls effets indésirables significatifs étaient la douleur au cours de l'injection. Des études multicentriques de ce traitement sont désormais nécessaires dans les douleurs neuropathiques périphériques pour confirmer ces résultats encourageants. Il serait également important d'évaluer le bénéfice d'administrations répétées et de déterminer s'il existe ou non une efficacité dose-réponse.

■ Tapentadol

Le tapentadol (disponible dans plusieurs pays européens mais pas encore en France) est une molécule aux propriétés opiacées fortes et inhibitrices de la recapture des monoamines. Une étude contrôlée récente a mis en évidence son efficacité dans les douleurs neuropathiques du diabète²⁹.

■ Cannabinoïdes transmuqueux

L'intérêt thérapeutique potentiel des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur a fait l'objet de multiples investigations depuis la découverte des récepteurs cannabinoïdes et de leurs ligands endogènes. Les cannabinoïdes administrés par voie transmuqueuse (Sativex : 2,7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol / 2,5 mg cannabidiol) ont fait l'objet à la fois d'études positives et négatives dans le traitement de la douleur neuropathique et spastique de la sclérose en plaques (seule l'étude positive ayant été publiée), et une étude a également rapporté leur efficacité dans les douleurs neuropathiques périphériques². À ce jour, le Sativex possède une AMM limitée au traitement de la spasticité douloureuse. Les effets indésirables incluent une impression vertigineuse, une fatigue, une somnolence, des troubles gastro-intestinaux, une sécheresse de la bouche et un inconfort muqueux². Bien que les études contrôlées en matière de douleur neuropathique n'aient pas fait état d'atteinte cognitive ou d'effet psychoactif, il est bien connu que le cannabis peut exacerber des troubles mentaux pré-existants. Le risque de tolérance et de dépendance chez les douloureux chroniques après utilisation à long cours est débattu. D'autres agonistes des récepteurs cannabinoïdes sont en cours de développement.

PEUT-ON PRÉDIRE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE AUX TRAITEMENTS DES DOULEURS NEUROPATHIQUES ?

Malgré le développement de nouvelles molécules et l'utilisation croissante d'associations thérapeutiques rationnelles, la réponse aux traitements des douleurs



Tableau 1 : Synthèse des traitements médicamenteux de niveau de preuve A ou B commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques et disposant d'une AMM en analgésie (à l'exception des traitements de la névralgie du trijumeau)

(d'après les recommandations de la Société française d'étude et de traitement de la douleur [Martinez et al 2010]).

TRAITEMENTS	NIVEAU DE PREUVE	GRADE DE RECOMMANDATION	AMM EN ANALGÉSIE CHEZ L'ADULTE	RECOMMANDATION
Antidépresseurs tricycliques				
Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	Douleur neuropathique périphérique de l'adulte Algie rebelle	Recommandé en première intention
Imipramine (Tofranil®)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	Douleur neuropathique	Recommandé en première intention
Clomipramine (Anafranil®)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	Douleur neuropathique	Recommandé en première intention
Antidépresseurs ISRNA				
Duloxétine (Cymbalta®)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique)	Douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte	Recommandé en première intention (polyneuropathie douloureuse du diabète)
Antiépileptiques				
Gabapentine (Neurontin®, génériques)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	Douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en première intention
Prégabaline (Lyrica®)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	Douleur neuropathique périphérique et centrale de l'adulte	Recommandé en première intention
Opiacés				
Tramadol LP (Zamudol®, Contramal®, Topalgic®, Monotramal®...) Association tramadol -paracétamol (Ixprim®, Zaldiar®...)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique)	Douleur modérée à sévère	Recommandé en seconde intention ou en première intention si crises douloureuses (notamment pour association avec le paracétamol) ou douleur inflammatoire associée
Sulfate de morphine LP (Moscontin®, Skénan®...)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents*
Chlorydrate d'oxycodone LP (Oxycontin®)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	Douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier douleurs d'origine cancéreuse*	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents*
Emplâtres de lidocaïne (Versatis®)	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la douleur postzostérienne)	Douleur neuropathique postzostérienne	Recommandé en première intention dans la douleur postzostérienne chez le sujet âgé présentant une allodynie chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués

* Seule l'indication dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans), est remboursée.

neuropathiques reste modérée avec des "Nombres Nécessaires à traiter" (NNT) (nombre de patients à traiter pour avoir un répondeur au produit actif et non au placebo, généralement estimé sur la base d'une réduction de la douleur d'au moins 50 %) allant de 3 à 5 dans les méta-analyses¹⁵. Une raison peut être liée à l'effet placebo notamment dans les essais thérapeutiques récents¹⁹. Des méthodologies "enrichies" (par exemple exclusion des placebo répondeurs, phase ouverte initiale permettant d'inclure les répondeurs...) ont été proposées pour tenter de compenser ce problème. Une autre raison est peut-être liée au fait que les comorbidités psychologiques et psychiatriques sont généralement insuffisamment prises en compte dans les essais cliniques. Cependant, la méthodologie des essais cliniques est probablement en cause dans ces résultats. Ainsi, la plupart des essais cliniques réalisés dans la douleur neuropathique n'ont pas permis d'identifier de profils de répondeurs au traitement dans la mesure où ils n'ont pas pris en compte la diversité des symptômes douloureux (brûlure, décharges électriques, allodynie) et leur association qui témoignent vraisemblablement de mécanismes distincts^{1,6}. Cependant, certains essais ont apporté des éléments de réponse à cette question. Ainsi, il a été mis en évidence que les patients présentant une allodynie mécanique associée à leur douleur spontanée répondaient mieux aux bloqueurs des canaux sodiques ou à la prégabaline que les autres¹. Ces études suggèrent donc l'intérêt de différencier les patients avec et sans allodynie pour les essais thérapeutiques. Une préservation partielle de la sensibilité thermique dans l'aire douloureuse semble aussi associée à une meilleure réponse aux traitements focaux²⁸. Une classification sur la base des profils symptomatiques de patients au moyen de questionnaires spécifiques d'évaluation et/ou de tests quantifiés de la sensibilité, plutôt qu'essentiellement fondée sur l'étiologie, devrait contribuer à minimiser l'hétérogénéité syndromique des patients et à augmenter la réponse thérapeutique³.

NOUVELLES MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT

Plusieurs molécules actives sur de nouvelles cibles sont actuellement en développement préclinique ou clinique (phase II) pour le traitement des douleurs neuropathiques^{23,6} (figure 1, voir également paragraphe "mécanismes physiopathologiques des douleurs neuropathiques"). Ces molécules incluent de nouveaux modulateurs des canaux sodiques ou potassiques agissant sur les décharges d'activité électrique anormale et des antagonistes des récepteurs TRPV1 agissant sur les phénomènes de transduction de l'influx nociceptif. D'autres traitements agissent sur la sensibilisation centrale tels que les antagonistes des récepteurs métabotropiques au glutamate, les agonistes GABA ergiques¹³, les agonistes des récepteurs acétylcholinergiques à la nicotine, et les agonistes des récepteurs 5HT1A de la sérotonine (tel que le composé F13640 en développement clinique). Certains traitements semblent surtout agir sur la modulation douloureuse et incluent des molécules agissant sur l'activation des récepteurs 5HT7 à la sérotonine¹¹. Enfin plusieurs molécules en développement clinique agissent sur l'activation microgliale : il s'agit des inhibiteurs des récepteurs aux chémokines, ou d'inhibiteurs de la protéine kinase p38 (ou MAPkinase).

CONCLUSION

Les recommandations actuelles pour le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques proposent le recours aux antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), aux antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine) ou aux emplâtres de lidocaïne en première intention pour le traitement de la douleur neuropathique ou de certaines entités spécifiques (zona pour la lidocaïne, neuropathie diabétique pour la duloxétine). Les avancées thérapeutiques dans ce domaine incluent la réalisation d'études

comparatives et d'associations médicamenteuses, l'étude d'étiologies longtemps négligées, et la prise en compte dans les études des phénotypes douloureux permettant, dans certains cas, d'identifier des profils de répondeurs aux traitements. Les traitements émergents tels que la toxine botulinique ou les patches de haute concentration de capsaïcine devraient également contribuer à améliorer la prise en charge des douleurs neuropathiques. ●



- 1 - Attal N, Bouhassira D, Baron R, Dostrovsky J, Dworkin RH, Finnerup N, Gourlay G, Haanpaa M, Raja S, Rice AS, Simpson D, Treede RD. Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: Can it improve outcome? *Eur J Pain*. 2011;15 :441-3.
- 2 - Attal N, Cruccu G, Baron R. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. 2009 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17 :1113-e88.
- 3 - Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008 ;138 :343-53.
- 4 - Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Man Jr B, Rauck R. et al. NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurology* 2009;7: 1106-1102
- 5 - Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline versus pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med*. 2009 ; 26 :1019-26.
- 6 - Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010; 9 : 807-19.
- 7 - Baron R, Freynhagen R, Tolle T, Cloutier C, Leon T, Murphy K, Philipps K on behalf of the A008107 investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosacral radiculopathy. *Pain*. 2010; 150 :420-7.
- 8 - Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, Kadurin I, Sri Ranjan Y, Fernandez-Alacid L, Millar NS, Dickenson AH, Lujan R, Dolphin AC. The increased trafficking of the calcium channel subunit alpha2-delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the alpha2delta ligand pre-gabalin. *J Neurosci*. 2009 ;29 :4076-88.
- 9 - Bouhassira D, Attal N. Les douleurs neuropathiques. 2^e édition. Arnette, Doin, 2011, 221 p.
- 10 - Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380-387.
- 11 - Brenchat A, Romero L, García M, Pujol M, Burgueño J, Torrens A, Hamon M, Baeyens JM, Buschmann H, Zamanillo D, Vela JM. 5-HT7 receptor activation inhibits mechanical hypersensitivity secondary to capsaicin sensitization in mice. *Pain*. 2009 ;141 :239-47.
- 12 - Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011;76 :1758-65.
- 13 - Di Lio A, Benke D, Besson M, Desmeules J, Daali Y, Wang ZJ, Edwankar R, Cook JM, Zeilhofer HU. HZ166, a novel GABA A receptor subtype-selective benzodiazepine site ligand, is antihyperalgesic in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2011;60:626-32.
- 14 - Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence based recommendations. *Pain* 2007;132:237-25
- 15 - Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010 ;150 :573-581.
- 16 - Gao YJ, Ji RR. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2010 ;7 :482-93.
- 17 - Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352:1324-34
- 18 - Gilron I, Baley JM, Tu D, Holdem DR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain : a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374 :1252-61.
- 19 - Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH. Clinical trial outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology*. 2008 ;70 :263-72.



- 20 - Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. 2011 ;34 :818-22.
- 21 - Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J, Bley KR, Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Simone DA, Selim MM. 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*. 2010 ;11 :579-87.
- 22 - Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain*. 2011;152 :1018-23.
- 23 - Marchand F, Jones NG, McMahon SB. Future treatment strategies for neuropathic pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;194:589-615.
- 24 - Martinez V, Attal N; Bouhassira D, Lanteri-Minet D. Douleurs neuropathiques : diagnostic, évaluation, traitement. *Recommandations de la SFETD*. Neurologies 2010.
- 25 - Meng J, Ovsepian SV, Wang J, Pickering M, Sasse A, Aoki KR, Lawrence GW, Dolly JO. Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. *J Neurosci*. 2009;29 :4981-92.
- 26 - Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2009 ;10 :23-36.
- 27 - Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, Cleeland CS, Yang K, Friedman M et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007;23 :287-99
- 28 - Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin A induces direct analgesic effects in neuropathic pain: a double blind placebo controlled study. *Ann Neurol* 2008;64:274-283
- 29 - Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27 :151-62.
- 30 - Simpson DM, Brown S, Tobias J. NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70 :2305-13
- 31 - Simpson DM, Gazda S, Brown S, Webster LR, Lu SP, Tobias JK, Vanhove GF; NGX-4010 C118 Study Group. Long-term safety of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, in patients with peripheral neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010 ;39 :1053-64.
- 32 - Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
- 33 - Upadhyay J, Maleki N, Potter J, Elman I, Rudrauf D, Knudsen J, Wallin D, Pendse G, McDonald L, Griffin M, Anderson J, Natile L, Renshaw P, Weiss R, Becerra L, Borsook D. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain*. 2010 ;133 :2098-114.
- 34 - Vranken J, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, Dijkgraaf MG. Duloxetine in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 2011;152 :267-73.
- 35 - Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2010 ;11 :1827-33.
- 36 - Yalcin I, Choucair-Jaafar N, Benbouzid M, Tessier LH, Muller A, Hein L, Freund-Mercier MJ, Barrot M. Bêta(2)-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2009 ;65 :218-25.
- 37 - Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind cross-over trial. *Neurology* 2009 ;72 :1473-8.

KIT DE FORMATION



« Douleur et cancer, le maniement de la morphine et des opioïdes en général »

À destination des professionnels de santé, ce nouveau kit présente non seulement un descriptif détaillé des différents types de douleur en cancérologie, mais également les recommandations officielles des sociétés savantes d'utilisation des opioïdes

complétées par un chapitre de questions/réponses. Agrémenté d'une voix off commentant chaque diapositive, ce kit est disponible en téléchargement.

+ www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-1973/Le_kit_Douleur_et_Cancer.igwsc

AIDE À LA RECHERCHE

APPEL D'OFFRES 2012/2013

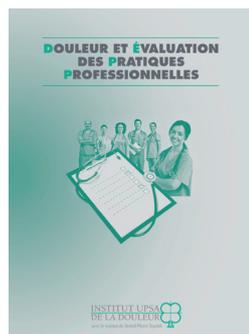
Pour l'Appel d'Offres 2012/2013, le jury a décidé de récompenser deux dossiers pour un total de 60 000 euros. Les lauréats sont le **Professeur Jacques Sizun** pour son projet clinique portant sur l'allaitement maternel versus saccharose dans la prévention de la douleur procédurale chez le nouveau-né à terme (étude de la réponse corticale et sympathique) et le **Docteur Nicolas Cenac** pour ses travaux de recherche fondamentale sur l'implication des métabolites des acides gras polyinsaturés et des récepteurs canaux « TRP » dans l'hypersensibilité viscérale.



+ www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-111/Appel_doffres.igwsh

NOUVEL OUVRAGE

Douleur et évaluation des pratiques professionnelles



Comment savoir si la pratique quotidienne des professionnels de santé est en adéquation avec les référentiels ? En l'évaluant bien sûr ! Mais comment s'y prendre ? Comment s'y retrouver au milieu des multiples méthodes possibles ? Pour visualiser cet ouvrage sous forme d'e-book, le télécharger ou le commander :

+ www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-2726/Douleur_et_evaluation_des_pratiques_professionnelles.igwsc



Testez vos connaissances !

Afin de permettre aux professionnels de santé de tester leur connaissance, le site de l'Institut UPSA de la Douleur propose désormais des quiz sur différents thèmes tels que : « la douleur provoquée par les soins », ou encore « la prise en charge de la douleur à domicile ». Nouveauté qui visiblement ne laisse pas les visiteurs du site indifférents puisqu'en seulement trois mois, nous comptons déjà plus de 13 000 réponses. Envie de tester vos connaissances ?

+ www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-2282/Testez_vos_connaissances_douleur_professionnels.igwsh

REMISES DE PRIX

PRIX IUD/SFAR

Emmanuelle Laboureyras est la lauréate pour l'année 2011 du prix IUD/SFAR* d'un montant de 1 500 € pour son travail « Hyper-algésie et tolérance aiguë au fentanyl: l'influence de l'apport nutritionnel en polyamines ».

Bruno Vilar a reçu le prix IUD/SFETD** d'un montant de 15 000 € pour son « Étude du rôle du récepteur métabotrope du glutamate 4 dans la régulation de la douleur ».

* Institut UPSA de la Douleur/Société Française d'Anesthésie Réanimation.

** Institut UPSA de la Douleur/Société Française d'Étude et du Traitement de la Douleur.

+ www.institut-upsa-douleur.org/Espace_IUD/Rubrique_Aide_à_la_Recherche/IUD-SFAR_et_IUD-SFETD

LIVRET DOULEUR

Une application innovante pour iPhone et iPad



Cette application permet en permanence depuis une tablette numérique ou un smartphone d'avoir accès à des informations sur l'évaluation et le traitement de la douleur. De la douleur post-opératoire à la douleur chez le sujet âgé, en passant par les douleurs liées aux soins, ce livret douleur conçu à l'initiative du Comité Central de Lutte contre la Douleur et soins palliatifs (CLUD-SP)

de l'AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) et rédigé par des médecins spécialistes de différentes régions françaises s'adresse à tous les professionnels de santé désireux d'enrichir leur connaissance sur la douleur et sa prise en charge.

+ Pour télécharger l'application : <http://itunes.apple.com/app/livret-douleur/id472663973?mt=8>

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR : BILAN

Après le 3^e plan douleur 2006-2010, des spécialistes de la douleur de différents domaines dressent un bilan des progrès enregistrés depuis dix ans. Pour prendre connaissance des interviews réalisés par l'Institut UPSA de la Douleur :



+ www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-1796/Les_Web_formations_douleur.igwsh

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR 
avec le soutien de Bristol-Myers Squibb

Directeur de la Publication : Dr Éric Boccard
Rédacteur en Chef : Claude Dubray
Coordonnateur/Rédacteur Adjoint : Françoise Beroud

Comité de Rédaction : Nadine Attal, Françoise Beroud, Jean-Marie Besson, Eric Boccard, Bernard Calvino, Alain Eschalié, Dominique Fletcher, Ivan Krakowski, Bernard Laurent, Nadine Memran, Gisèle Pickering, Agnès Ricard-Hibon, Eric Serra, Richard Trèves, Jacques Wrobel

Conception-réalisation : A CONSEIL, Paris, tél. : 01 42 40 23 00
N° ISSN : 1279-5933 - Dépôt légal : 1^{er} trim. 2012

Institut UPSA de la Douleur
Association loi 1901 à but non lucratif
3 rue Joseph Monier - BP325
92506 Rueil-Malmaison Cedex
Tél. : 01 58 83 89 94 - Fax : 01 58 83 89 01
E-mail : institut.upsa@bms.com
www.institut-upsa-douleur.org

2791203001

Coupon d'abonnement

L'abonnement à nos publications est réservé aux professionnels de santé. Ainsi, pour être abonné à nos publications, il vous faut être inscrit à la partie réservée aux professionnels de santé sur notre site internet www.institut-upsa-douleur.org (via la plate-forme sécurisée DocCheck). Cette inscription peut se faire soit directement sur notre site internet, www.institut-upsa-douleur.org, ou bien en nous retournant ce coupon lisiblement et intégralement rempli à :

→ Institut UPSA de la Douleur - 3 rue Joseph Monier, BP325, 92506 Rueil-Malmaison Cedex

Je souhaite avoir accès aux données protégées du site internet de l'Institut UPSA de la Douleur, disposer d'un mot de passe DocCheck (pour accès protégé) et recevoir gratuitement par courriel **La lettre de l'institut UPSA de la Douleur**

Merci de remplir ce formulaire en écrivant en LETTRES CAPITALES et en ne mettant qu'une lettre par case. Pour que votre inscription soit prise en compte, merci de remplir tous les champs demandés.

Titre : M. Mme Dr Pr

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance (jj/mm/aa) : _____ Sexe : F M

Profession : _____

Spécialité : _____

Secteur d'activité : Ville Hôpital Type d'adresse : Cabinet/Pharmacie Hôpital Privée

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Pays : _____ Courriel : _____

L'Institut UPSA de la Douleur collecte vos coordonnées afin de vous permettre d'accéder à son site Internet et de recevoir la Lettre de l'Institut UPSA de la douleur par courriel. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 (art. 34 et s.) modifiée par la loi du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données qui vous concernent. Pour ce faire, vous pouvez vous adresser à : institut.upsa@bms.com