

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 16 septembre 2016 à Poitiers
par Mlle Mathilde NICOLAS

Titre

Etat des lieux de l'utilisation de l'amitriptyline, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, par
les médecins de soins palliatifs en France

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU

Membres : Monsieur le Professeur Philippe RIGOARD

Madame le Docteur Claire LAFAY-CHEBASSIER

Monsieur le Docteur Laurent MONTAZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Laure PERCHERON-VENDEUVRE

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 16 septembre 2016 à Poitiers
par Mlle Mathilde NICOLAS

Titre

Etat des lieux de l'utilisation de l'amitriptyline, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, par
les médecins de soins palliatifs en France

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU

Membres : Monsieur le Professeur Philippe RIGOARD

Madame le Docteur Claire LAFAY-CHEBASSIER

Monsieur le Docteur Laurent MONTAZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Laure PERCHERON-VENDEUVRE

Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOUARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie – virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse et je vous en suis extrêmement reconnaissante. Soyez assuré de mon respect le plus sincère.

A Monsieur le Professeur Philippe RIGOARD,

En m'accordant le privilège d'avoir accepté de juger de la qualité de ce travail, soyez assuré de ma plus grande considération.

A Madame le Docteur Claire LAFAY-CHEBASSIER,

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté d'apporter votre regard d'expert pour juger de ce travail.

A Monsieur le Docteur Laurent MONTAZ,

Vous m'avez transmis votre passion des soins palliatifs et je vous en remercie. Vous avez su me faire partager votre expérience tant sur le plan médical que relationnel. C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de faire parti du jury de ma thèse. Je vous remercie également de l'aide que vous m'avez apporté pour sa préparation.

A Madame le Docteur Laure PERCHERON-VENDEUVRE,

Laure, ta clairvoyance, ta rigueur et ta persévérance m'ont permis de terminer ce travail. Je te remercie de m'avoir soutenue durant sa réalisation. Je te remercie d'avoir partagé avec moi ta vision des soins palliatifs. Sois assurée de ma plus sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Thomas FAUCHIER,

Je vous remercie de m'avoir conseillée de manière éclairée pour mon analyse statistique.

A mes parents,

Aucun mot ne sera suffisant pour vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude. Je vous remercie de m'avoir aidée à devenir ce que je suis aujourd'hui. Je vous remercie également de m'avoir appris la valeur du travail et soutenue toutes ces nombreuses années.

A mes sœurs, Marie et Estelle,

Vous m'avez toujours encouragée et soutenue. Ce travail est le fruit de votre soutien inconditionnel. Soyez assurées de toute ma gratitude et de ma fierté quant à vos réussites respectives. Merci enfin pour vos précieuses relectures.

A Sandra, mon amie de toujours...

A Julie et Marion,

Merci pour tous ces bons moments partagés et pour tous ceux qui nous restent à vivre.

A Cyrielle et Justine,

Pour m'avoir soutenue dans la rédaction de ce travail et fait rire tout l'été.

A Camille et Matthieu,

Pour avoir partagé votre passion avec moi et m'avoir fait progresser dans mes réflexions.

A mes cointernes de soins palliatifs, Clémence, Julien et Anthony,

Pour avoir partagé cette aventure avec moi.

A mes cointernes Caroline et Marc,

Pour vos attentions cet été.

Aux Docteurs Virginie LEVRAT, Pierre DORE et David LEMERRE,

Vous m'avez donné l'envie de faire ce métier, au travers de votre belle spécialité et je vous en remercie très sincèrement.

A Nicolas,

De m'offrir ton quotidien.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE : ETUDE DE LA LITTERATURE	12
LES SOINS PALLIATIFS	12
1. <i>Définitions</i>	12
2. <i>Historique</i>	14
2.1. Les prémices	14
2.2. Les précurseurs	14
2.3. Développement des soins palliatifs en France	14
3. <i>Structures existantes en 2016</i>	18
4. <i>Douleur et soins palliatifs</i>	18
DOULEUR NEUROPATHIQUE	19
1. <i>Définitions</i>	19
2. <i>Epidémiologie</i>	21
3. <i>Physiopathologie</i>	24
3.1. Nocicepteurs	25
3.1.1. Généralités	25
3.1.2. Les récepteurs membranaires des nocicepteurs polymodaux	26
3.2. Les voies de transduction du signal	26
3.2.1. Canaux sodiques	26
3.2.2. Récepteurs présynaptiques	27
3.2.3. Neuromédiateurs	27
3.2.4. Premier relais : Ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière ou complexe trigéminal	27
3.2.5. Mécanismes spinaux	29
3.3. Les voies supra spinales	30
3.3.1. Faisceau spinothalamique	30
3.3.2. Faisceau spinoréticulaire	30
3.3.3. Faisceaux spino-ponto-mésencéphaliques	31
3.4. Sites de projection supra-spinaux des neurones nociceptifs	31
3.4.1. Sites de projection des neurones issus de la couche I	31
3.4.2. Sites de projection des neurones issus de la couche V	32
3.5. Intégration de l'information nociceptive : le thalamus	34
3.5.1. Thalamus latéral	34
3.5.2. Thalamus médian	34
3.6. Systèmes de modulation de la douleur	34
3.6.1. Les contrôles segmentaires spinaux	34
3.6.2. Les contrôles inhibiteurs descendants	35
3.6.3. Les contrôles facilitateurs descendants	35
3.6.4. Les contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive (CIDN)	36
3.6.5. Mécanismes psychologiques et neurophysiologiques	36
3.7. Physiopathologie de la douleur neuropathique	37
3.7.1. Mécanismes périphériques	37
3.7.2. Mécanismes centraux	39
4. <i>Sémiologie neuropathique</i>	40
5. <i>Echelles d'évaluation</i>	41
5.1. Outils de dépistage de la douleur neuropathique	42
5.1.1. DN4 : Douleur neuropathique en 4 questions	42
5.1.2. LANSS Pain Scale : Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs	43
5.1.3. NPQ : Neuropathic Pain Questionnaire	44
5.1.4. ID Pain	44
5.1.5. Pain Detect	45
5.2. Outils d'évaluation des symptômes neuropathiques	45
5.2.1. NPS : Neuropathic Pain Scale	45
5.2.2. NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory	46
5.3. Outils d'évaluation des aspects sensoriels et affectifs de la douleur	46
5.3.1. McGill Pain Questionnaire (MPQ)	46
5.4. Outils de suivi des douleurs	47
5.4.1. Brief Pain Inventory ou Questionnaire concis sur les douleurs	47
6. <i>Classification</i>	48

7.	<i>Etiologies</i>	49
7.1.	Douleurs neuropathiques périphériques.....	49
7.2.	Douleurs neuropathiques centrales.....	51
7.3.	Neuropathies secondaires aux cancers	51
7.3.1.	Neuropathies chimio-induites.....	53
8.	<i>Prise en charge thérapeutique de la douleur neuropathique</i>	53
8.1.	Douleurs neuropathiques du cancer.....	57
8.1.1.	Généralités	57
8.1.2.	Traitement de la neuropathie périphérique post-chimiothérapie	58
8.1.3.	Traitement de la neuropathie périphérique post-chirurgicale : exemple de la mastectomie.....	59
8.1.4.	Prévention de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie	59
9.	<i>Avancées et recherche</i>	59
10.	<i>Spécificités de la douleur neuropathique pédiatrique</i>	60
	AMITRIPTYLINE	62
1.	<i>Généralités</i>	62
2.	<i>Classification</i>	62
3.	<i>Pharmacodynamie</i>	63
3.1.	Action pré-synaptique : blocage de la recapture des monoamines.....	63
3.2.	Action post-synaptique.....	63
3.3.	Action sur les canaux sodiques	64
3.4.	Activité NMDA	64
4.	<i>Pharmacocinétique</i>	64
4.1.	Absorption.....	64
4.2.	Distribution.....	64
4.3.	Métabolisme	65
4.4.	Elimination.....	66
4.5.	Relation concentration-activité.....	66
4.6.	Délai d'action.....	67
5.	<i>Modalités d'arrêt</i>	67
6.	<i>Indications</i>	67
7.	<i>Effets sur les symptômes douloureux</i>	68
8.	<i>Effet antalgique versus antidépresseur</i>	68
9.	<i>Posologie</i>	69
10.	<i>Administration</i>	70
11.	<i>Effets indésirables</i>	71
11.1.	Effets indésirables périphériques	71
11.1.1.	Anticholinergiques.....	71
11.1.2.	Adrénolytiques	72
11.2.	Effets indésirables centraux.....	72
11.2.1.	Antihistaminiques	72
11.3.	Autres.....	72
11.3.1.	Cardiovasculaires	72
11.3.2.	Neurologiques.....	73
11.3.3.	Psychiatriques.....	74
11.3.4.	Gastro-intestinaux.....	74
11.3.5.	Réactions d'hypersensibilité	74
11.3.6.	Hématologiques	74
11.3.7.	Endocriniens.....	74
11.3.8.	Effet de classe.....	74
12.	<i>Contre-indications</i>	74
13.	<i>Interactions médicamenteuses</i>	75
13.1.	Médicaments sédatifs	75
13.2.	Médicaments atropiniques.....	75
13.3.	Médicaments abaissant le seuil épileptogène	75
13.4.	Syndrome sérotoninergique.....	75
13.5.	Associations contre-indiquées.....	75
13.6.	Associations déconseillées	75
13.7.	Associations faisant l'objet de précautions d'emploi	76
14.	<i>Populations spécifiques</i>	76
14.1.	Personne âgée	76

14.2. Patient épileptique.....	76
15. <i>Formes pharmaceutiques</i>	77
16. <i>Coût</i>	77
17. <i>Thérapies combinées</i>	77
DEUXIEME PARTIE : ENQUETE DE PRATIQUE	81
1. <i>MATERIELS ET METHODES</i>	81
1.1. Objectifs.....	81
1.2. Type d'étude.....	81
1.3. Population cible.....	81
1.4. Préalable au recueil de données.....	82
1.5. Recueil de données.....	83
1.6. Déroulement de l'enquête.....	84
1.7. Analyse de données.....	85
2. <i>RESULTATS</i>	85
2.1. Echantillon.....	85
2.2. Outils de dépistage de la douleur neuropathique.....	88
2.3. Généralités sur l'amitriptyline.....	89
2.4. Modalités d'administration.....	91
2.5. Utilisation sous-cutanée.....	92
2.6. Titration de l'amitriptyline.....	93
2.7. Efficacité de l'amitriptyline.....	95
2.8. Modalités d'arrêt de l'amitriptyline.....	96
2.9. Effets indésirables.....	97
2.10. Douleur neuropathique et syndrome dépressif.....	101
2.11. Modalités de prise.....	103
2.12. Thérapies combinées.....	106
2.13. Autres indications de l'amitriptyline.....	107
2.14. Pédiatrie.....	108
3. <i>DISCUSSION</i>	109
3.1. Analyse critique de la méthode.....	109
3.1.1. Choix de la méthodologie.....	109
3.1.2. Elaboration du questionnaire.....	109
3.1.3. Biais.....	110
3.2. Analyse critique des résultats.....	111
CONCLUSION	134
BIBLIOGRAPHIE	150
RESUME	
SERMENT	

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : SCHEMA DU NEURONE NOCICEPTEUR D'APRES WOOLF	28
FIGURE 2 : SCHEMA DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL D'APRES WOOLF ET MA, BERNARD ET VILLANUEVA.....	28
FIGURE 3 : VOIES NOCICEPTIVES ISSUES DE LA COUCHE I D'APRES BERNARD ET VILLANUEVA	32
FIGURE 4 : VOIES NOCICEPTIVES ISSUES DE LA COUCHE V D'APRES BERNARD ET VILLANUEVA.....	33
FIGURE 5 : SEMIOLOGIE NEUROPATHIQUE.....	40
FIGURE 6 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE D'APRES FINNERUP.....	55
FIGURE 7 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'AMITRIPTYLINE	63
FIGURE 8 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DU MODE D'EXERCICE PROFESSIONNEL	85
FIGURE 9 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DU NOMBRE D'ANNEES D'EXERCICE EN MEDECINE PALLIATIVE	86
FIGURE 10 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE LA FORMATION EN MEDECINE PALLIATIVE.....	86
FIGURE 11 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE LA FORMATION EN MEDECINE DE LA DOULEUR	87
FIGURE 12 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE L'ACTIVITE EN MEDECINE PALLIATIVE PEDIATRIQUE	88
FIGURE 13 : FREQUENCE D'UTILISATION DES OUTILS DE DEPISTAGE PAR LA POPULATION ETUDIEE	88
FIGURE 14 : FREQUENCE D'UTILISATION DES ECHELLES DE DEPISTAGE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE, PARMI LA POPULATION ETUDIEE DECLARANT LES UTILISER, SELON UNE ECHELLE DE LIKERT	89
FIGURE 15 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DES CONTEXTES SPECIFIQUES D'UTILISATION DE L'AMITRIPTYLINE	90
FIGURE 16 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE LA POSOLOGIE INITIALE DE PRESCRIPTION D'AMITRIPTYLINE	90
FIGURE 17 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE LA POSOLOGIE MOYENNE DE PRESCRIPTION D'AMITRIPTYLINE	91
FIGURE 18 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DES MODALITES D'ADMINISTRATION DE L'AMITRIPTYLINE, SELON UNE ECHELLE DE LIKERT	92
FIGURE 19 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DES MODALITES D'ADMINISTRATION DE L'AMITRIPTYLINE PAR VOIE SOUS-CUTANEE (SC), SELON UNE ECHELLE DE LIKERT	92
FIGURE 20 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DU RYTHME D'AUGMENTATION DE L'AMITRIPTYLINE	93
FIGURE 21 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE L'AUGMENTATION DE LA POSOLOGIE DE L'AMITRIPTYLINE REALISEE A CHAQUE PALIER DE TITRATION	94
FIGURE 22 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DU TEMPS AU DELA DUQUEL L'AMITRIPTYLINE, A POSOLOGIE MAXIMALE BIEN CONDUITE, EST JUGEE INEFFICACE	95
FIGURE 23 : PRISE EN CHARGE EN CAS D'ECHEC A POSOLOGIE MAXIMALE DE L'AMITRIPTYLINE PAR LA POPULATION ETUDIEE.....	96
FIGURE 24 : REPARTITION DES MODALITES D'ARRET DE L'AMITRIPTYLINE EN CAS D'INEFFICACITE DU TRAITEMENT PAR LA POPULATION ETUDIEE.....	97
FIGURE 25 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE LA FREQUENCE D'ARRET DE L'AMITRIPTYLINE DU FAIT D'UNE MAUVAISE TOLERANCE, SELON UNE ECHELLE DE LIKERT	97
FIGURE 26 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE LA POSOLOGIE A LAQUELLE L'AMITRIPTYLINE EST ARRETEE DU FAIT D'UNE MAUVAISE TOLERANCE.....	98
FIGURE 27 : EFFET INDESIRABLE LE PLUS REDOUTE CHEZ LE PATIENT HABITUEL PAR LA POPULATION ETUDIEE	98
FIGURE 28 : EFFET INDESIRABLE LE PLUS FREQUEMMENT REDOUTE CHEZ LES PATIENTS FRAGILES, AGES, EPILEPTIQUES ET AUX ANTECEDENTS CARDIOVASCULAIRES PAR LA POPULATION ETUDIEE.....	99
FIGURE 29 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE L'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE D'AMITRIPTYLINE PAR CRAINTE DES EFFETS INDESIRABLES DANS CERTAINES CATEGORIES SPECIFIQUES DE PATIENT.....	100
FIGURE 30 : MODALITES D'ADAPTATION DE LA PRESCRIPTION D'AMITRIPTYLINE, CHEZ CERTAINES CATEGORIES SPECIFIQUES DE PATIENT, PAR CRAINTE DES EFFETS INDESIRABLES, PAR LA POPULATION ETUDIEE.....	100
FIGURE 31 : POSOLOGIE MAXIMALE D'AMITRIPTYLINE PRESCRITE PAR LA POPULATION ETUDIEE CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UNE MALADIE CARDIOVASCULAIRE	101

FIGURE 32 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DU CHOIX THERAPEUTIQUE CHEZ UN PATIENT PRESENTANT UNE DOULEUR NEUROPATHIQUE ET UN SYNDROME DEPRESSIF NON TRAITE	101
FIGURE 33 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE L'INTRODUCTION OU NON D'AMITRIPTYLINE CHEZ UN PATIENT SOUS ANTIDEPRESSEUR DIFFERENT DE L'AMITRIPTYLINE QUI PRESENTE UNE DOULEUR NEUROPATHIQUE	102
FIGURE 34 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE, PARMI CEUX INTRODUISANT L'AMITRIPTYLINE CHEZ UN PATIENT SOUS ANTIDEPRESSEUR PRESENTANT UNE DOULEUR NEUROPATHIQUE, EN FONCTION DES MODALITES DE PRESCRIPTION	102
FIGURE 35 : REPARTITION DES MOTIFS EVOQUES D'ABSENCE DE PRESCRIPTION D'AMITRIPTYLINE, PARMI LA POPULATION ETUDIEE N'INTRODUISANT PAS D'AMITRIPTYLINE CHEZ UN PATIENT SOUS ANTIDEPRESSEUR PRESENTANT UNE DOULEUR NEUROPATHIQUE	103
FIGURE 36 : MODALITES DE PRISE EN CHARGE, PAR LA POPULATION ETUDIEE, D'UN PATIENT QUI N'EST PLUS EN MESURE DE PRENDRE DES TRAITEMENTS PAR VOIE ORALE, SOUS AMITRIPTYLINE (PO) POUR LE TRAITEMENT DE SES DOULEURS NEUROPATHIQUES	104
FIGURE 37 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION OU NON DU RELAIS PAR AMITRIPTYLINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE (IV) CHEZ UN PATIENT QUI N'EST PLUS EN MESURE DE PRENDRE DES TRAITEMENTS PAR VOIE ORALE (PO) ET QUI PRENAIT UN TRAITEMENT PO, DIFFERENT DE L'AMITRIPTYLINE, POUR LA PRISE EN CHARGE DE SES DOULEURS NEUROPATHIQUES.....	104
FIGURE 38 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EFFECTUANT UN RELAIS PAR AMITRIPTYLINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE, EN FONCTION DE LA POSOLOGIE D'INITIATION.....	105
FIGURE 39 : MOTIFS EVOQUES PAR LA POPULATION ETUDIEE N'EFFECTUANT PAS DE RELAIS.....	105
FIGURE 40 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE L'UTILISATION EVENTUELLE D'UNE THERAPIE COMBINEE, AVEC L'AMITRIPTYLINE, A VISEE ANTALGIQUE NEUROPATHIQUE, DES L'INITIATION DU TRAITEMENT.....	106
FIGURE 41 : CHOIX DE LA MOLECULE ASSOCIEE A L'AMITRIPTYLINE, PARMI LES 36% DE LA POPULATION EN ASSOCIANT UNE DES L'INITIATION DU TRAITEMENT, SELON UNE ECHELLE DE LIKERT	107
FIGURE 42 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DE L'UTILISATION DE L'AMITRIPTYLINE A D'AUTRES VISEES QUE LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	107
FIGURE 43 : INDICATIONS D'UTILISATION DE L'AMITRIPTYLINE, EN DEHORS DU TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE, PAR LA POPULATION ETUDIEE	108
FIGURE 44 : FREQUENCE D'UTILISATION DE L'AMITRIPTYLINE POUR LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES PEDIATRIQUES PAR LA POPULATION ETUDIEE AYANT DECLARE AVOIR UNE ACTIVITE DE MEDECINE PALLIATIVE PEDIATRIQUE	108

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : SYMPTOMES NEUROPATHIQUES	41
TABLEAU 2 : ETIOLOGIES DES DOULEURS NEUROPATHIQUES PERIPHERIQUES	49
TABLEAU 3 : DOULEURS NEUROPATHIQUES D'ORIGINE TUMORALE	52

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : E-MAIL ADRESSE AUX MEDECINS DE SOINS PALLIATIFS.....	135
ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE.....	138
ANNEXE 3 : OUTIL DN4.....	149

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : Amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASIC : Acid Sensing Ionic Channel
ATP : Adénosine TriPhosphate
BDSP : Banque de Données de Santé Publique
BIUM : Bibliothèque Inter-universitaire de Santé de Paris
CGRP : Calcitonin Gene-related Peptide
CHL : Centre Hospitalier Local
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CI : Confidence Interval
CIDN : Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par une stimulation Nociceptive
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées
DESC : Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires
DN4 : Douleur Neuropathique en 4 questions
DIU : Diplôme Inter-Universitaire
DU : Diplôme Universitaire
EAPC : Association Européenne pour les Soins Palliatifs
ECG : Electrocardiogramme
EMSP : Equipe Mobile de Soins Palliatifs
ERRSPP : Equipes Ressources Régionales en Soins Palliatifs Pédiatriques
EVA : Echelle Visuelle Analogique
GDNF : Glial Derived Neutrophic Factor
HAS : Haute Autorité de Santé
IASP : International Association for the Study of Pain
IP : Internet Protocol
JALMAV : Jusqu'à La Mort Accompanyer la Vie
LANSS : Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LISP : Lits Identifiés de Soins Palliatifs
MeSH : Medical Subject Headings
MPQ : McGill Pain Questionnaire
NGF : Nerve Growth Factor
NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NNH : Number Needed to Harm
NNT : Number Needed to Treat
NPQ : Neuropathic Pain Questionnaire
NPS : Neuropathic Pain Scale
NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PQAS : Pain Quality Assessment Scale
QDSA : Questionnaire Douleur Saint Antoine
S-LANSS : Self-Report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SF-MPQ : Short Form McGill Pain Questionnaire
STOPNEP : Study of The Prevalence of Neuropathic Pain
TNS Sofres : Société française d'enquêtes par sondages
TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloid
TTX : Tétrodotoxine
USP : Unité de Soins Palliatifs
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
WDR : Wide Dynamic Range

INTRODUCTION

Ces dix dernières années, les soins palliatifs se sont développés en France et sont devenus une priorité nationale de santé. Les deux dernières années ont notamment été marquées par la promulgation de la loi n°2016-87 du 2 février 2016 « créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie », dite loi « Léonetti Claeys », et la mise en place d'un nouveau plan national 2015-2018 pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie. Ce dernier définit les soins palliatifs comme étant *« des soins actifs délivrés par une équipe multidisciplinaire, dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. Ils ont pour but de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'à la mort : ils doivent, notamment, permettre de soulager la douleur, d'apaiser la souffrance psychique, de sauvegarder la dignité de la personne malade et de soutenir son entourage. »*[1]

La prise en charge de la douleur apparaît dans cette définition comme l'un des piliers essentiels de la démarche palliative. La douleur nociceptive est connue, et sa prise en charge bien codifiée.[2,3] Toutefois, bien qu'il existe des recommandations concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques, nous rencontrons fréquemment, en pratique clinique quotidienne, des patients qui présentent ce type de douleurs, dont la prise en charge est souvent plus complexe. Face à ce constat, nous nous sommes interrogées sur les raisons de ces difficultés en médecine palliative. Nous avons recherché des informations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques, puis nous avons colligé différentes publications. Or, très peu concernaient spécifiquement les patients pris en charge en soins palliatifs.

Différentes molécules sont utilisées pour traiter les douleurs neuropathiques, notamment les antidépresseurs tricycliques et les antiépileptiques. Nous avons constaté une hétérogénéité des pratiques au sein de notre service de soins palliatifs, essentiellement en ce qui concerne la prescription d'amitriptyline. En effet, son utilisation est variable en fonction du patient, de la pathologie sous-jacente ou encore du prescripteur. L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique fréquemment utilisé en médecine palliative. C'est pour cette raison que nous avons souhaité étudier l'usage qui en était fait par les médecins de soins palliatifs, pour la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Nous exposerons, suite à une étude de la littérature relative à la douleur neuropathique et sa prise en charge thérapeutique par l'amitriptyline, les données actuelles de la

science. Puis nous présenterons les résultats d'un état des lieux de l'utilisation de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques par les médecins exerçant en soins palliatifs en France.

Pour la réalisation de cette enquête de pratique, nous avons effectué une étude observationnelle descriptive, à partir de questionnaires, adressés entre le 15 avril 2016 et le 15 juillet 2016, aux praticiens de services de soins palliatifs situés en France.

L'objectif principal de cette étude est de réaliser un état des lieux de l'utilisation de l'amitriptyline par les médecins de soins palliatifs exerçant en France, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

PREMIERE PARTIE : ETUDE DE LA LITTERATURE

LES SOINS PALLIATIFS

1. Définitions

Depuis les années 2000, différentes définitions des soins palliatifs ont été apportées. La première, est issue de la loi n°99-477 du 9 juin 1999, visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs, qui a instauré l'article L.1^{er} B du Code de la santé publique disposant que « *Les soins palliatifs sont des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage.* » [4]

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), anciennement Haute Autorité de Santé (HAS), considérait en 2002 que « *Les soins palliatifs sont des soins actifs, continus, évolutifs, coordonnés et pratiqués par une équipe pluriprofessionnelle. Ils ont pour objectif, dans une approche globale et individualisée, de prévenir ou de soulager les symptômes physiques, dont la douleur, mais aussi les autres symptômes, d'anticiper les risques de complications et de prendre en compte les besoins psychologiques, sociaux et spirituels, dans le respect de la dignité de la personne soignée. Les soins palliatifs cherchent à éviter les investigations et les traitements déraisonnables et se refusent à provoquer intentionnellement la mort. Selon cette approche, le patient est considéré comme un être vivant et la mort comme un processus naturel. Les soins palliatifs s'adressent aux personnes atteintes de maladies graves évolutives ou mettant en jeu le pronostic vital ou en phase avancée ou terminale, ainsi qu'à leur famille ou à leurs proches. Des bénévoles, formés à l'accompagnement et appartenant à des associations qui les sélectionnent peuvent compléter, avec l'accord du malade ou de ses proches, l'action des équipes soignantes.* » [5]

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) précisait quant à elle en 2002 que « *Les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. Les soins palliatifs procurent le soulagement de la douleur et des autres symptômes gênants, soutiennent la vie et considèrent la mort comme un processus normal, n'entendent ni accélérer ni repousser la mort, intègrent les aspects psychologiques et*

spirituels des soins aux patients, proposent un système de soutien pour aider les patients à vivre aussi activement que possible jusqu'à la mort, offrent un système de soutien qui aide la famille à tenir pendant la maladie du patient et leur propre deuil, utilisent une approche d'équipe pour répondre aux besoins des patients et de leurs familles en y incluant si nécessaire une assistance au deuil, peuvent améliorer la qualité de vie et influencer peut-être aussi de manière positive l'évolution de la maladie, sont applicables tôt dans le décours de la maladie, en association avec d'autres traitements pouvant prolonger la vie, comme la chimiothérapie et la radiothérapie, et incluent les investigations qui sont requises afin de mieux comprendre les complications cliniques gênantes et de manière à pouvoir les prendre en charge. » [6]

Le plan national 2015-2018 pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie reprend la notion essentielle de démarche palliative, définit auparavant dans la circulaire ministérielle n°2002-98 du 19 février 2002, relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement,[7], comme étant *« une façon d'aborder les situations de fin de vie de façon anticipée. »* Ainsi, *« Dès l'annonce d'une maladie grave, il est important d'accorder dans les échanges avec la personne et son entourage, une place aux questions éthiques, à l'accompagnement psychologique, aux soins de confort. Cette démarche ne signifie pas que les soins curatifs ne permettront pas le rétablissement mais permet d'anticiper, y compris sur de possibles moments de dépendance ou de situations de handicap. Elle facilite, lorsque la démarche curative atteint ses limites, le passage progressif à des soins palliatifs plus ou moins intenses en fonction des besoins de la personne. La démarche palliative permet également de préparer l'accompagnement de la fin de vie de personnes âgées, qui ne nécessiteront pas forcément des soins palliatifs intensifs. C'est pourquoi diffuser cette démarche ou cette culture dans l'ensemble des champs de la médecine est essentiel pour intégrer les dimensions palliative et curative dans un seul et unique soin. »* [1]

En 2016, le groupe communication de la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP) propose une nouvelle définition en précisant que *« Les soins palliatifs sont les soins et l'accompagnement apportés à une personne gravement malade pour lui permettre de bien ou mieux vivre le temps qui lui reste à vivre. »* [8]

2. Historique

2.1. Les prémices

L'accompagnement des mourants a longtemps été un rôle réservé à la famille ou aux religieux.

Madame Jeanne Garnier fonde à Lyon en 1842, les Dames du Calvaire, après la perte de son mari et de ses deux enfants. Au travers de cette œuvre confessionnelle, elle décide de se consacrer à l'accueil de femmes « incurables » et de les accompagner jusqu'à leur mort.[9]

En suivant l'inspiration de cette femme, Madame Aurélie Jousset créa en 1874 « Le Calvaire » de Paris qui deviendra la future maison médicale Jeanne Garnier.

Les hospices seront consacrés pendant plusieurs années à l'accueil des personnes en fin de vie. [10,11]

2.2. Les précurseurs

C'est en 1967 en Angleterre, dans la banlieue de Londres, qu'a été fondé le premier hospice dédié aux soins palliatifs, l'hospice de Saint Christopher, dont Cicely Saunders était à l'origine. Cette femme, infirmière, est devenue médecin afin de créer cet hospice. Elle est à l'origine des soins palliatifs comme élément fondamental de la médecine. Elle a également été précurseur en ce qui concerne la prise en charge de la douleur et, de manière plus étendue, a développé la prise en charge des symptômes de la fin de vie. Elle introduit la notion de « total pain », ou douleur globale, à l'origine du modèle bio-psycho-social (et spirituel) de la souffrance.[12]

Cet hospice sera le pionnier du « Mouvement des Hospices ».

En 1975, le Docteur Balfour M. MOUNT, crée au Canada un programme de soins palliatifs, après s'être formé à l'hospice de Saint Christopher. Il préférera le terme « soins palliatifs » à celui d'« hospice » qui a une connotation péjorative au Canada. [13]

D'autres structures vont se développer aux Etats-Unis et en Europe sur le modèle de l'hospice de Saint Christopher. [10,11,14]

2.3. Développement des soins palliatifs en France

Dans les années 1970, à la suite des travaux de Virginia Henderson, la notion de prise en charge globale se développe dans le corps infirmier.

Dès 1974 les publications du Père Patrick Verspieren, suite à son séjour à Londres, à l'hospice de Saint Christopher, vont participer au développement du mouvement des soins palliatifs.

La première consultation de soins palliatifs à Paris est créée, en 1978, par le Docteur M.H. Salamagne.

Les premières consultations en douleurs apparaissent dès 1981 à Paris.

En 1983 l'association Jusqu'A La Mort Accompagner la Vie (JALMAV) dédiée à l'accompagnement des patients en fin de vie est créée.

Le 23 février 1983, le Président de la République, Monsieur François Mitterrand, crée le premier Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé.

On observe rapidement une prise de conscience quant à la nécessité de développer les soins palliatifs en France.

En 1985, les pouvoirs publics se saisissent de cette problématique, en créant un groupe de travail, sous la direction de Madame Geneviève Laroque, inspectrice générale des affaires sociales, nommée par le ministre de la santé, afin de mener un groupe de réflexion autour de la question des soins palliatifs. La ministre de la santé, Madame Michèle Barzach, va officialiser la notion de soins palliatifs par la publication de la circulaire Laroque du 26 août 1986, relative à « l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale ». Elle encourage alors la mise en place d'unités de soins palliatifs. [15]

Le Docteur Maurice Abiven ouvrira la première unité de soins palliatifs, le 14 juin 1987, à l'Hôpital International de la Cité Universitaire de Paris.

En 1989, la première équipe mobile de soins palliatifs est créée à l'Hôtel Dieu à Paris.

Cette même année, les différentes associations existantes et les professionnels de santé (médecins, infirmiers, psychologues,...) décident de se regrouper et créent la SFAP. Ils veulent être reconnus auprès des différentes sociétés savantes médicales mais aussi des mouvements associatifs et représenter ensemble les intérêts des soins palliatifs auprès des pouvoirs publics. [16]

Les missions de la SFAP sont de :

- Mobiliser les acteurs des soins palliatifs ;
- Développer et transmettre les savoirs ;

- Promouvoir l'accès aux soins palliatifs et à l'accompagnement ;
- Diffuser la culture palliative ;

En 1990, la SFAP adhère à l'Association Européenne pour les Soins Palliatifs (EAPC).

En 1999, le secrétaire d'état à la santé, Monsieur Bernard Kouchner, porte le projet de loi du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs. Ce dernier permet notamment la mise en place d'un congé d'accompagnement pour la famille. [17]

Un premier plan triennal de développement des soins palliatifs, dit plan Kouchner, a été mis en œuvre entre 1999 et 2001.

La loi n°2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, prévoit que les décisions soient prises par le patient et ouvre un droit au refus de l'acharnement thérapeutique. [18]

Un second programme national de développement des soins palliatifs est mis en place entre 2002 et 2005.

La circulaire ministérielle n°2002-98 du 19 février 2002, relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement, introduit la définition de « démarche palliative » dont le but est d'« *Asseoir et développer les soins palliatifs dans tous les services (et à domicile) en facilitant la prise en charge des patients en fin de vie et de leurs proches par la mise en place d'une dynamique participative prenant en compte les difficultés des soignants.* » [7]

En 2005, avec la médiatisation de l'affaire « Vincent Humbert », le débat sur l'euthanasie et la prise en charge de la fin de vie est relancée. Une mission parlementaire, dirigée par le Docteur Jean Leonetti, député, est mise en place afin de tenter de clarifier le débat.

La loi n°2005-370, dite loi Leonetti, relative aux droits des malades et à la fin de vie est publiée le 23 avril 2005.[19] Elle inscrit la loi française dans le principe du double refus, celui de l'acharnement thérapeutique et de l'euthanasie.

En 2006, le comité national de suivi du développement des soins palliatifs et de l'accompagnement de la fin de vie est créé, sous la direction du Docteur Régis Aubry.

Entre 2008 et 2012 un troisième plan gouvernemental de développement des soins palliatifs est mis en œuvre. [20]

En 2009, le comité national de suivi du développement des soins palliatifs et de l'accompagnement de la fin de vie met en place l'allocation journalière d'accompagnement d'une personne en fin de vie.

Au mois de février 2010, l'observatoire national de la fin de vie est créé afin de faciliter la diffusion de la démarche palliative. [11]

En 2012, le Président de la République, Monsieur François Hollande, demande une mission présidentielle de réflexion sur la fin de vie. Cette mission, présidée par le Docteur Didier Sicard, ancien président du Comité Consultatif National d'Éthique, est à l'origine du rapport portant le même nom. Il dénonce l'accès insuffisant aux soins palliatifs.

Le 2 février 2016, la loi n°2016-87 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie, présentée par les députés Alain Claeys et Jean Leonetti, est adoptée. [21]

Cette loi renforce les droits des patients et introduit un nouveau droit : la notion de sédation profonde et continue jusqu'au décès est introduite dans trois situations spécifiques :

- A la demande du patient « atteint d'une affection grave et incurable et dont le pronostic vital est engagé à court terme » qui « présente une souffrance réfractaire aux traitements »
- « Lorsque la décision du patient atteint d'une affection grave et incurable d'arrêter un traitement engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable »
- Enfin, « lorsque le patient ne peut pas exprimer sa volonté et, au titre du refus de l'obstination déraisonnable mentionnée à l'article L. 1110-5-1, dans le cas où le médecin arrête un traitement de maintien en vie » [21]

Le statut de la « personne de confiance » est renforcé. Désormais, le témoignage de cette personne prévaut sur celui de tout autre proche du patient.

Les directives anticipées deviennent contraignantes mais non opposables. De plus, leur durée de validité de trois ans a été supprimée. [22]

En parallèle un quatrième plan gouvernemental 2015-2018, pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie est mis en place. Il répond à deux

priorités : placer le patient au cœur des décisions qui le concernent et développer les prises en charge au domicile. [1]

3. Structures existantes en 2016

En 2016, la SFAP répertorie en France, 431 équipes mobiles de soins palliatifs, 151 unités de soins palliatifs, 113 réseaux de soins palliatifs, 2 équipes mobiles de soins palliatifs pédiatriques et 16 équipes ressources régionales de soins palliatifs pédiatriques. [23]

4. Douleur et soins palliatifs

La douleur est l'un des symptômes les plus fréquents chez les patients pris en charge en soins palliatifs, qu'elle soit nociceptive, neuropathique ou mixte. La plupart des patients suivis en médecine palliative présentent des mécanismes douloureux multiples intriqués sous la forme de douleurs mixtes, c'est à dire associant des douleurs nociceptives et neuropathiques. Les étiologies principales à l'origine des douleurs neuropathiques en soins palliatifs sont les pathologies tumorales mais aussi les polyopathologies ou maladies neurologiques.[24,25]

Une étude descriptive transversale a été menée sur le Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris en 2004 dont l'objectif était de décrire les caractéristiques des patients relevant de soins palliatifs. 86% de la population étudiée avait une dépendance importante, définie selon l'échelle du « performance status » de l'OMS à 3 ou 4, c'est à dire qu'ils étaient alités plus de 50% de leur temps ou bien en permanence. 60% des patients déclaraient un degré d'inconfort supérieur ou égal à trois sur une échelle graduée de zéro à quatre. La prévalence de la douleur chez ces patients est évaluée à plus de 50% (entre 50 et 55%). C'est le troisième symptôme en terme de prévalence après l'asthénie et l'amaigrissement. 78 % des patients bénéficiaient d'un traitement antalgique, dont seulement 8% contre les douleurs neuropathiques. Au terme de cette étude, 28% des soignants estimaient que la prise en charge antalgique est insuffisante. Enfin, cette étude montrait que le motif de recours à l'unité mobile de soins palliatifs était dans plus de 80% des cas l'évaluation et le traitement des symptômes. [25]

Une revue de la littérature publiée en 2000 dans Palliative Medicine rapportait que la prévalence de la douleur chez des patients présentant un cancer en phase palliative était de 11 à 88%. Chez des patients en phase palliative, 67% de ceux présentant une pathologie différente du cancer rapportaient des symptômes douloureux contre 87% chez les sujets atteints de cancer. [26]

Une étude rétrospective réalisée en Australie sur une période de 2009 à 2012 étudiait la prévalence et l'intensité de la douleur chez de jeunes adultes, âgés de 15 à 25ans, atteints de cancer et suivis en soins palliatifs. Ce groupe de patients a été comparé à deux groupes d'adultes de plus de 25 ans, suivis en soins palliatifs, l'un apparié selon le sexe et le type de cancer, l'autre non apparié. 91% des jeunes adultes rapportaient des symptômes douloureux, neuropathiques pour 59% d'entre eux et nociceptifs pour 38%. Toutefois, la différence n'était pas statistiquement significative entre les groupes. [27]

Un article, publié en 2016, rapporte les résultats d'une méta-analyse, colligeant des articles jusqu'en mars 2014 sur la prévalence de la douleur neuropathique chez des adultes atteints de cancer et d'une étude réalisée auprès de médecins de soins palliatifs au sein de 50 centres de soins palliatifs en Italie. La prévalence de la douleur neuropathique dans 17 études prospectives observationnelles était de 32,4%. Dans l'étude réalisée au sein de 50 centres de soins palliatifs, en Italie, chez des patients suivis pour une pathologie cancéreuse, la prévalence de la douleur neuropathique était de 44,2%. La combinaison des données de la littérature et de données d'experts selon un modèle Bayésien permet d'évaluer la prévalence de la douleur neuropathique à 43% [CI 95% : 40%-46%] avec une différence allant de 34,9% [CI 95% : 29,9-41%] pour les patients hospitalisés à 47,4% [CI 95% : 40,6-54,2%] pour les patients à domicile. Cette étude suggère qu'environ un tiers des patients atteints de cancer souffrent de douleurs neuropathiques. [28]

Une étude réalisée sur une population de patients atteints d'un cancer en phase terminale, hospitalisés en soins palliatifs, entre juillet 2011 et mars 2013 au Japon étudiait la prévalence de la douleur neuropathique. Les résultats de cette étude indiquaient que seulement 18,6% [CI 95% : 13,5-23,8] des patients ont une douleur neuropathique. [29] Il est probable que la différence de prévalence entre cette étude et les précédentes provienne d'une part, du fait que les auteurs n'aient pas utilisé ici d'outil de dépistage de la douleur neuropathique et d'autre part, que la population étudiée ne soit pas une population caucasienne.

DOULEUR NEUROPATHIQUE

1. Définitions

En 1973 est fondée l'International Association for the Study of Pain (IASP). Cette association a pour objectif de promouvoir le développement de la recherche internationale dans le domaine de la douleur en réunissant les différents acteurs

concernés afin d'améliorer la prise en charge de la douleur. Elle exerce un partenariat avec la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD).

La douleur est définie par l'IASP comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ». [30] La douleur, décrite ainsi, est une expérience subjective. Elle associe à la fois des composantes sensori-discriminatives, cognitivo-comportementales, affectives et émotionnelles.

La SFETD distingue la douleur aiguë, liée à une atteinte tissulaire brutale, correspondant à un signal d'alarme pour l'organisme, de la douleur chronique.

La douleur chronique est définie par la HAS comme « un syndrome multidimensionnel, exprimé par la personne qui en est atteinte, quelles que soient sa topographie et son intensité. » Elle doit également comporter plusieurs des caractéristiques suivantes : persistance ou récurrence, durée au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, et notamment supérieure à trois mois, répondant insuffisamment au traitement, ou entraînant une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient ». [31]

Enfin, une distinction est faite concernant la douleur provoquée par les soins dont la prise en charge doit être anticipée. [32]

La SFETD distingue trois types de douleur chronique : la douleur par excès de nociception ou inflammatoire, la douleur neuropathique et la douleur dysfonctionnelle. La douleur par excès de nociception, ou inflammatoire, est due à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur : les nocicepteurs. Cette hyperexcitabilité des nocicepteurs peut induire secondairement une hyperexcitabilité des systèmes nociceptifs centraux. Les douleurs sont secondaires à une stimulation excessive des systèmes nociceptifs physiologiques. [33]

La douleur dysfonctionnelle, ou syndrome douloureux idiopathique, est induite par un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur, sans lésion identifiée. Ce type de douleur inclut un ensemble de syndromes douloureux chroniques tels que le syndrome polyalgique idiopathique diffus, les céphalées de tension, le syndrome douloureux régional complexe de type I, la colopathie fonctionnelle. [34]

Nous nous intéresserons davantage à la douleur neuropathique, tout d'abord définie par l'IASP en 1994, comme une « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou une

dysfonction du système nerveux ».[35] Cette définition a été critiquée du fait de la présence du terme « dysfonction », responsable d'un flou conceptuel. Elle ne permettait pas une distinction évidente entre les douleurs neuropathiques et les douleurs dysfonctionnelles consécutives à des modifications fonctionnelles du système nerveux central. Il était également difficile de distinguer une dysfonction neuropathique de la simple neuroplasticité physiologique du système nerveux. [36,37]

En 2008, par souci de clarification, l'IASP a modifié sa définition de la douleur neuropathique. Il s'agit d'une « douleur directement provoquée par une lésion ou une maladie affectant le système nerveux somatosensoriel ». [38]

La douleur neuropathique est dite périphérique lorsque l'atteinte est périphérique (nerfs, racines, plexus, ganglions sensitifs) ou bien centrale lorsque celle ci concerne le cerveau ou la moelle épinière. [30]

Les douleurs peuvent également être mixtes avec une composante nociceptive et neuropathique. [33]

2. Epidémiologie

Les données épidémiologiques concernant les douleurs neuropathiques étaient encore récemment très limitées. D'une part, l'évaluation des douleurs neuropathiques n'était pas standardisée et leur prévalence était sous estimée par les cliniciens. D'autre part, les études épidémiologiques réalisées concernaient la plupart du temps une étiologie spécifique de douleur neuropathique et comportaient des biais de sélection du fait de leur réalisation dans des centres spécialisés. La validation d'instruments cliniques fiables et simples qui permettent d'identifier les caractéristiques des douleurs neuropathiques a permis d'améliorer la qualité des études épidémiologiques. [34]

La prévalence des douleurs neuropathiques dans la population générale a été établie entre 1 et 3% par différents auteurs. Bowsher en 1991 l'évalue à 1% en Grande-Bretagne[39], quant à Irving, dans une publication de 2005, il estime que la prévalence de la douleur neuropathique aux Etats-Unis serait de 0,7 à 1,4 % en fonction de l'inclusion ou non des patients lombalgiques chroniques. [40]

L'étude STOPNEP (Study of The Prevalence of Neuropathic Pain) réalisée par l'institut TNS Sofres (Société française d'enquêtes par sondages) avait pour objectif d'évaluer la prévalence de la douleur chronique avec ou sans composante neuropathique dans la population française. Elle a été réalisée, sur une durée de 4 mois, d'août à novembre

2004, par questionnaire postal, auprès d'un panel de la population française, âgé de plus de 18 ans, constitué de 30155 personnes. La douleur neuropathique était établie si le score DN4 était ≥ 4 . [41]

7522 personnes, soit 31,7% [95%CI: 31,1-32,3] de la population étudiée rapportent une douleur chronique. Parmi les patients présentant une douleur chronique, la prévalence de la douleur neuropathique est estimée à 6,9% [95%CI: 6,6-7,2], soit environ un quart de la population étudiée. Cette douleur est d'intensité modérée à sévère chez 5,1% des patients [95%CI: 4,8-5,4]. Dans cette étude, une plus grande prévalence de la douleur neuropathique est liée au sexe (plus fréquente chez les femmes), au mode de vie (rural), à l'âge (âge moyen) et à la profession (agriculteurs et ouvriers). [34,41,42]

Une étude épidémiologique a été réalisée dans trois villes du Royaume-Uni par Torrance, avant l'étude STOPNEP, basée sur 6000 questionnaires, envoyés dans la population générale. Le taux de réponse était de 52,4%. 2957 personnes ont été incluses. 1420 personnes soit 48% [95%CI: 46,2-49,8] de la population étudiée présentait une douleur chronique. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes. Au total, 241 individus rapportaient une douleur chronique neuropathique, associée à un score de S-LANSS (Self-Report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs score) positif, soit 8,2% [95%CI: 7,2-9,2] de la population étudiée. [43]

La prévalence de la douleur chronique, dans cette étude réalisée au Royaume-Uni, est plus importante que dans l'étude menée en France ce qui s'explique certainement par une définition différente de la douleur chronique. Cependant, les prévalences de la douleur neuropathique dans ces deux études restent comparables.

De manière plus spécifique, différentes études ont été menées afin de déterminer la prévalence des douleurs neuropathiques dans certains contextes étiologiques.

La névralgie post zostérienne et la neuropathie diabétique périphérique sont les étiologies les plus fréquemment incluses dans les études cliniques concernant la douleur neuropathique.

La prévalence de la névralgie post zostérienne varie de 19,2% à 1 mois à 7,2% à 3 mois tout âge confondu, contre 44,4% à 20% dans une population âgée de 60ans et plus, où la névralgie post zostérienne est plus fréquente. [44] Une étude de 2005 indique que la prévalence de la névralgie post zostérienne serait comprise entre 15 et 35% chez les patients atteints d'un zona. [45]

Une étude de 2004 estime que la prévalence de la neuropathie diabétique périphérique est de 16,2% [CI 95% : 2,6-7,2%]. Une autre étude l'évalue à 26,4% chez le diabétique de type deux. [46,47]

Dans une étude publiée en 2012, les auteurs ont effectué une revue de la littérature afin d'établir la prévalence des douleurs neuropathiques chez les patients qui présentent des douleurs dans un contexte de cancer. La douleur cancéreuse concerne 64 à 75% des patients atteints d'une maladie avancée. La prévalence de la douleur neuropathique chez ces patients varie d'une estimation allant de 19% [9,4 à 28,4%] à 39,1% [28,9% à 49,5%] lorsque les patients présentant une douleur mixte sont inclus. D'une façon générale, les auteurs considèrent qu'elles sont dues à la tumeur dans 64% des cas, secondaires aux traitements anticancéreux dans 20,3% (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie), associées au cancer pour 3,5% d'entre elles, sans rapport avec le cancer pour 10,2% et d'étiologie inconnue dans 2% des cas.[48]

Les douleurs neuropathiques périphériques induites par les chimiothérapies seraient estimées à 38% des patients traités par des chimiothérapies inductrices. [49]

Une étude publiée en 2016 rapporte que la prévalence des douleurs dans les suites d'une chirurgie de cancer du sein serait de 46,3% à vingt et un mois, dont 24% seraient d'intensité modérée à sévère. [50] De manière plus spécifique, les douleurs de membre fantôme sont estimées entre 13 et 44%, les douleurs post mastectomie sont de l'ordre de 20%, et le risque de douleurs de névromes estimé entre 23 et 49%. [51]

La prévalence des douleurs neuropathiques suite à une thoracotomie est de 29%. [52]

De manière plus générale, la prévalence des douleurs chroniques post-opératoires serait comprise entre 10 et 50%. Les douleurs neuropathiques d'origine iatrogène représentent la plus grande partie de ces douleurs post-opératoires. [53]

En ce qui concerne les douleurs neuropathiques d'origine neurologique, la prévalence des douleurs faisant suite à un accident vasculaire cérébral est de l'ordre de 10%. [54] Une méta-analyse publiée en 2016 indique que la prévalence des douleurs neuropathiques d'origine médullaire est de 53% [CI 95% : 38,58-67,47]. [55] Une méta-analyse rapporte que les douleurs dans la sclérose en plaques représentent une prévalence de 63% [CI 95% : 55-70%], dont 26% représente les douleurs neuropathiques des extrémités. [56]

3. Physiopathologie

La somesthésie, étymologiquement, est la sensibilité du corps (du grec SOMA : corps et AISTHESIS : sensation). Elle permet la perception des stimuli externes et internes appliqués sur l'organisme.

La somesthésie se décompose en trois fonctions qui possèdent chacune des sensibilités élémentaires :

- la fonction extéroceptive (cutanée, musculo-squelettique et viscérale)
 - mécanoréception : sensibilité tactile, à la pression, aux vibrations
 - thermoréception : sensibilité aux stimuli thermiques (froid, chaud)
 - nociception : sensibilité aux stimuli douloureux
- la fonction proprioceptive : renseigne le système nerveux central sur la position et le mouvement des segments corporels et du corps dans l'espace
- la fonction intéroceptive : renseigne le système nerveux central sur l'état du milieu intérieur

Les nerfs impliqués dans la sensibilité superficielle, ou cutanée, sont constitués de trois groupes de fibres : A β , A δ et C, dont le corps cellulaire se trouve dans les ganglions rachidiens. Ils constituent les neurones primaires.

Ceux impliqués dans la sensibilité profonde, ou musculaire et articulaire, sont constitués de quatre groupes de fibres : les groupes I (A α), II (A β), III (A δ) et IV (C).

Enfin, les nerfs impliqués dans la sensibilité viscérale sont quasiment exclusivement constitués des fibres C. De ce fait, le simple contact avec les viscères n'engendre aucune stimulation.

La perception sensorielle de la douleur implique une stimulation périphérique à l'origine d'un message nociceptif. Elle fait intervenir des dimensions affectives et émotionnelles. [57-59]

Nous rappelons ci-après le mécanisme physiopathologique à l'origine de la douleur et plus particulièrement de la douleur neuropathique, qu'elle soit périphérique ou centrale. Nous détaillerons également les systèmes de contrôle de la nociception.

3.1. Nocicepteurs

3.1.1. Généralités

En 1967, Burgess et Perl mettent en évidence une activité électrique au sein de fibres nerveuses qui déchargent sous forme de potentiel d'action, en présence d'un stimulus nociceptif : les nocicepteurs. [60]

Parmi les nocicepteurs, nous retrouvons deux types de fibres :

- fibres A δ : petit diamètre d'environ 1 à 5 μm , faiblement myélinisées. Leur vitesse de conduction est lente : de 4 à 30 m/s.
- fibres C : diamètre d'environ 0,3 à 1,5 μm , amyéliniques. Leur vitesse de conduction est lente : de 0,4 à 2 m/s.

A l'inverse, les fibres myélinisées A β sont de gros diamètre (6 à 20 μm) et leur vitesse de conduction est rapide : de 30 à 65 m/s. Elles n'interviennent pas dans le système nociceptif. Elles transmettent les informations tactiles et proprioceptives.

On observe ainsi que la vitesse de conduction est directement proportionnelle à la taille de la fibre nerveuse.

Dans le système nerveux périphérique, les fibres C constituent 60 à 90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales.

Les nocicepteurs A δ et C sont des récepteurs polymodaux. Les nocicepteurs A δ répondent principalement à des stimuli mécaniques intenses et pour certains à des stimuli thermiques (le froid), ils sont alors qualifiés de thermorécepteurs. Les nocicepteurs C répondent à des stimuli thermiques (le chaud), mécaniques mais également chimiques avec une réponse à des stimuli comme l'acide ou la capsaïcine.

Les nocicepteurs C sont constitués de deux sous catégories :

- Les nocicepteurs peptidergiques : ils synthétisent notamment la substance P et du Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP). Ils sont sensibles au nerve growth factor (NGF), un facteur de croissance et sont à l'origine de l'inflammation endogène.
- Les nocicepteurs non peptidergiques : ils expriment le protooncogène tyrosine-kinase RET, récepteur du glial derived neutrophic factor (GDNF), un autre facteur de croissance, ainsi que P2X₃, une sous classe de récepteurs purinergiques.

Le neuromédiateur des fibres nociceptives est le glutamate. [58]

3.1.2. Les récepteurs membranaires des nocicepteurs polymodaux

Les nocicepteurs polymodaux sont impliqués dans la sensibilité thermique et mécanique mais aussi dans la sensibilité chimique. Suite à un stimulus, leur message est véhiculé par les fibres A δ et C, activées par l'intermédiaire des récepteurs membranaires périphériques des nocicepteurs.

Les récepteurs vanilloïdes sont les principaux récepteurs membranaires.

Les récepteurs Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV) font partie de la famille des Transient Receptor Potential (TRP). Les TRPV sont des canaux cationiques, principalement calciques, non sélectifs et thermosensitifs. Nous nous intéresserons plus particulièrement au TRPV1.

Le récepteur TRPV1 est impliqué dans la nociception. Il est exprimé dans le ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière, le ganglion trijumeau des neurones et dans les terminaisons nerveuses périphériques et spinales. Il est situé sur les fibres C et est activé par des composés vanilloïdes tels que la capsaïcine ou par d'autres stimuli (température $\geq 43^{\circ}\text{C}$, pH $\leq 5,9$). Une fois activé, le seuil de déclenchement du récepteur pour la douleur est abaissé. Il pourrait être le principal responsable de la sensibilité nociceptive thermique des nocicepteurs C. Il participe au phénomène d'allodynie. [61]

Il existe d'autres récepteurs périphériques tels que les récepteurs à l'acidité ou les récepteurs purinergiques. Ces récepteurs peuvent se sensibiliser sous l'action de différents facteurs tels que le pH, la bradykinine, les prostaglandines, les lipides et l'ATP. [58,62]

3.2. Les voies de transduction du signal

3.2.1. Canaux sodiques

L'activation des nocicepteurs, par un stimulus agissant au niveau de leurs récepteurs membranaires, va induire le déclenchement du potentiel d'action et permettre ainsi la transduction du signal.

Lorsque la membrane du nocicepteur est suffisamment dépolarisée, les canaux sodiques, voltage dépendants, situés sur la membrane des terminaisons des fibres afférentes primaires, s'ouvrent et permettent le déclenchement du potentiel d'action.

La plupart des canaux sodiques sont tétrodontoxine (TTX) sensibles et ont une cinétique d'inactivation rapide.

Les fibres C possèdent certains canaux sodiques TTX résistants dont le seuil de déclenchement est élevé. Leur activation déclenche des potentiels d'actions plus rares mais de durée plus importante. Leur synthèse est augmentée au cours de l'inflammation.

Les canaux sodiques TTX sensibles sont principalement bloqués par les antiépileptiques, les anesthésiques locaux, les anti-arythmiques, mais aussi les antidépresseurs tricycliques.[58]

3.2.2. Récepteurs présynaptiques

La libération du calcium à l'origine de la libération des neuromédiateurs au niveau de la terminaison centrale, pour permettre la poursuite du message nociceptif vers l'encéphale est modulée par différents récepteurs présynaptiques. Nous distinguerons deux types de récepteurs présynaptiques :

- les récepteurs pronociceptifs : récepteurs P2X (ATP : Adénosine TriPhosphate), récepteurs 5-HT₃ (sérotonine), récepteurs EP (prostaglandines)
- les récepteurs antinociceptifs : récepteurs GABA_B (GABA : acide gamma-amino-butyrique), récepteurs α_2 (noradrénaline), récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} (sérotonine) et les récepteurs aux opioïdes μ et δ .

3.2.3. Neuromédiateurs

Différents neuromédiateurs excitateurs interviennent afin de permettre la transmission du message de la périphérie vers la moelle épinière, vont intervenir : les acides aminés excitateurs tels que le glutamate. D'autres neuropeptides, tels que la substance P, la somatostatine, la calcitonine (CGRP), des protéines (BDNF), des chémokines (CCL3) et le NO pourraient jouer un rôle de neuromodulateurs.

La libération de ces neuromédiateurs est sous le contrôle des opioïdes endogènes, du GABA et sous la dépendance des canaux calciques présynaptiques (Cav2.2). [58]

3.2.4. Premier relais : Ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière ou complexe trigéminal

Les fibres nociceptives des membres, du tronc et viscérales se projettent dans la corne dorsale de la moelle épinière, par l'intermédiaire du ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière. [58]

Les fibres nociceptives de la face se projettent au niveau du tronc cérébral par l'intermédiaire du complexe trigéminal.

Le nerf trijumeau (V) est responsable de la sensibilité de la face, des cavités buccale et nasale. Les corps cellulaires des afférences primaires constituent le ganglion de Gasser. Le complexe trigéminal a un système de fonctionnement qui lui est propre. [63]

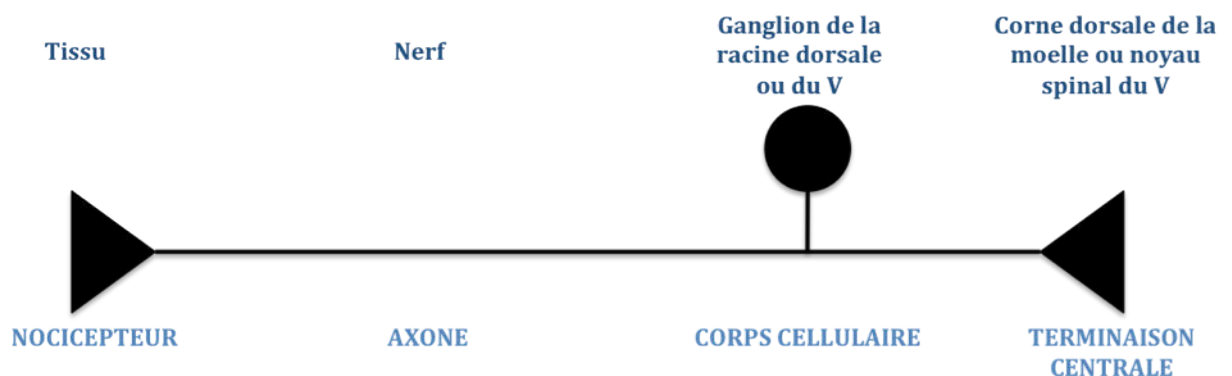


FIGURE 1 : Schéma du neurone nocicepteur d'après Woolf [64]

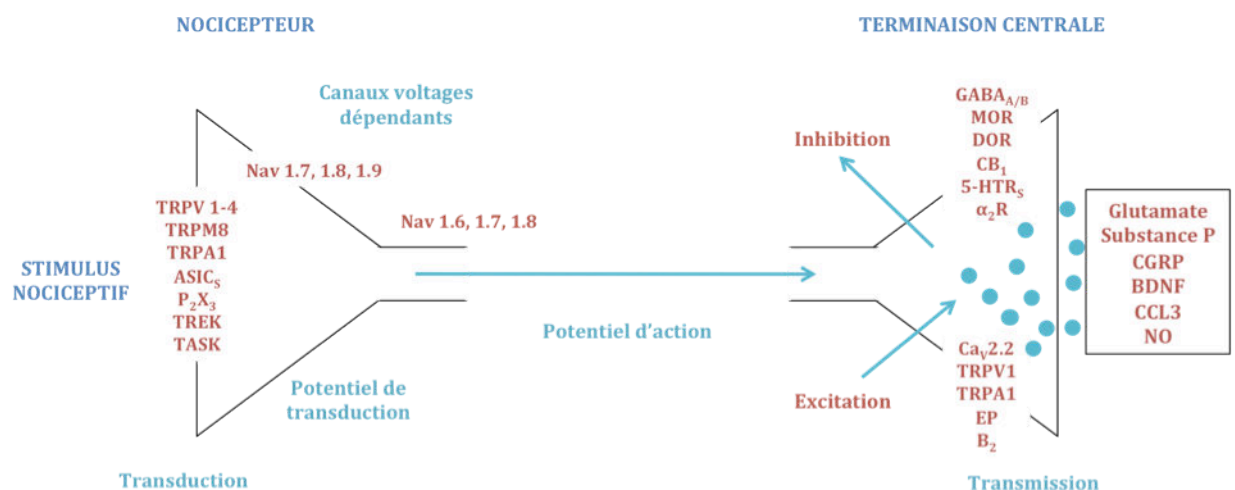


FIGURE 2 : Schéma de la transduction du signal d'après Woolf et Ma [64] Bernard et Villanueva [65]

3.2.5. Mécanismes spinaux

La moelle épinière est composée de la substance blanche, ensemble de faisceaux d'axones principalement myélinisés, ascendants ou descendants et de la substance grise composée des corps cellulaires des neurones et des cellules gliales. La corne antérieure de la substance grise est motrice et la corne postérieure sensorielle.

Les travaux anatomiques de Rexed ont permis de diviser la corne postérieure en six couches et la corne antérieure en trois couches.

Les fibres A δ et C se divisent en collatérales ascendante et descendante qui émettent des collatérales vers la corne postérieure de la moelle sur quelques segments adjacents. Les messages nociceptifs sont principalement reçus dans les couches I et II. Les neurones de la couche I constituent le relais essentiel des informations thermiques. Les neurones de la couche V reçoivent quant à eux, les projections issues des couches I et II mais également des projections des couches A β . Dans les couches I et V on observe la convergence anatomique des afférences nociceptives cutanées, musculaires et viscérales.

Les fibres A α et A β se scindent en deux collatérales, l'une ascendante qui va constituer la voie lemniscale et la seconde qui se termine dans les couches intermédiaires de la corne postérieure.

Au sein de la corne postérieure de la moelle épinière, trois groupes de neurones reçoivent les afférences des fibres sensorielles primaires :

- Les neurones nociceptifs spécifiques : situés principalement dans les couches superficielles (majoritairement I, légèrement II) mais également en plus faible quantité dans les couches profondes (V, VI, VII et X), ils reçoivent des afférences des fibres A δ et C. Ils répondent à des stimulations périphériques de haute intensité d'origine multiple (cutanée, articulaire et viscérale).
- Les neurones nociceptifs non spécifiques ou à convergence dits Wide Dynamic Range (WDR) ou neurones polymodaux : situés dans les couches profondes (V essentiellement) et en plus faible quantité dans les couches superficielles (I et II), ils répondent à des stimulations périphériques de faible ou plus haute intensité d'origine multiple (cutanée, viscérale, musculaire ou articulaire). Ils reçoivent des afférences des fibres sensorielles non nociceptives A α et A β et nociceptives : A δ et C.

- Les neurones non nociceptifs spécifiques : ils ne répondent qu'à des stimulations périphériques de faible intensité et n'interviennent pas dans l'intégration de l'information nociceptive. [57,58,65]

3.3. Les voies supra spinales

A partir de la moelle épinière, les différents axones vont se regrouper afin de constituer les voies supra spinales. Elles vont apporter le message nociceptif aux structures du système nerveux central qui vont le décoder. [57,58,65]

Nous détaillerons ci-après les différentes voies supra spinales qui interviennent dans la nociception. Celles issues de la couche I sont représentées dans la FIGURE 3 et celles issues de la couche V dans la FIGURE 4.

3.3.1. Faisceau spinothalamique

Les neurones issus des couches I et V de la corne postérieure de la moelle épinière vont se regrouper, décusser au niveau du cordon antérolatéral de la substance blanche contralatérale pour constituer le faisceau spinothalamique.

Certains axones issus de la couche V ne décussent pas au niveau médullaire mais leur rôle dans la nociception n'est pas prouvé.

Les neurones vont se projeter sur le thalamus. Ceux issus de la corne postérieure se projettent sur sa partie latérale en regard de son noyau antéro-postéro-latéral et du groupe postérieur. Ceux issus des couches VII et VIII de la corne antérieure se projettent sur sa partie médiane. Cependant, certains neurones issus de chaque couche se projettent à la fois sur les deux parties du thalamus.

3.3.2. Faisceau spinoréticulaire

Les neurones qui vont former le faisceau spinoréticulaire vont également se regrouper au sein du cordon antérolatéral de la substance blanche de la moelle épinière.

Les axones du faisceau spinoréticulaire issus de la corne antérieure vont se projeter sur les noyaux gigantocellulaire et réticulaire latéral de la substance réticulée. Les fibres issues des couches I, V à VII se projetteront sur le subnucleus reticularis dorsalis.

3.3.3. Faisceaux spino-ponto-mésencéphaliques

Les faisceaux spino-ponto-mésencéphaliques vont se projeter au niveau de la substance grise périaqueducule et de l'aire parabrachiale.

3.4. Sites de projection supra-spinaux des neurones nociceptifs

Nous détaillerons ci-après les sites de projection supra-spinaux des neurones nociceptifs. Un premier système est centré sur les neurones issus de la couche I, un second système sur ceux issus de la couche V. [57,58,65]

3.4.1. Sites de projection des neurones issus de la couche I

Les neurones issus de la couche I, après avoir traversé le cordon antérolatéral de la substance blanche vont, par l'intermédiaire du faisceau spinothalamique, rejoindre les sites supra-spinaux. Ils se projettent au niveau de la région pontomésencéphalique du tronc cérébral, en regard de l'aire parabrachiale latérale et de la substance grise périaqueducule ventrolatérale. Cette dernière participerait aux mécanismes de défense accompagnant la stimulation douloureuse.

Les neurones issus de l'aire parabrachiale latérale se projettent d'une part, au niveau du noyau central de l'amygdale, responsable des aspects émotionnels de la douleur et d'autre part, au niveau du noyau ventromédian de l'hypothalamus, qui intervient dans les aspects végétatifs et émotionnels de la nociception.

Après avoir cheminé par le tronc cérébral, les neurones vont se projeter au niveau du thalamus latéral, responsable de la discrimination somatosensorielle de la douleur. [57,58,65] Nous présentons les sites de projection des neurones issus de la couche I dans la FIGURE 3 ci-après.

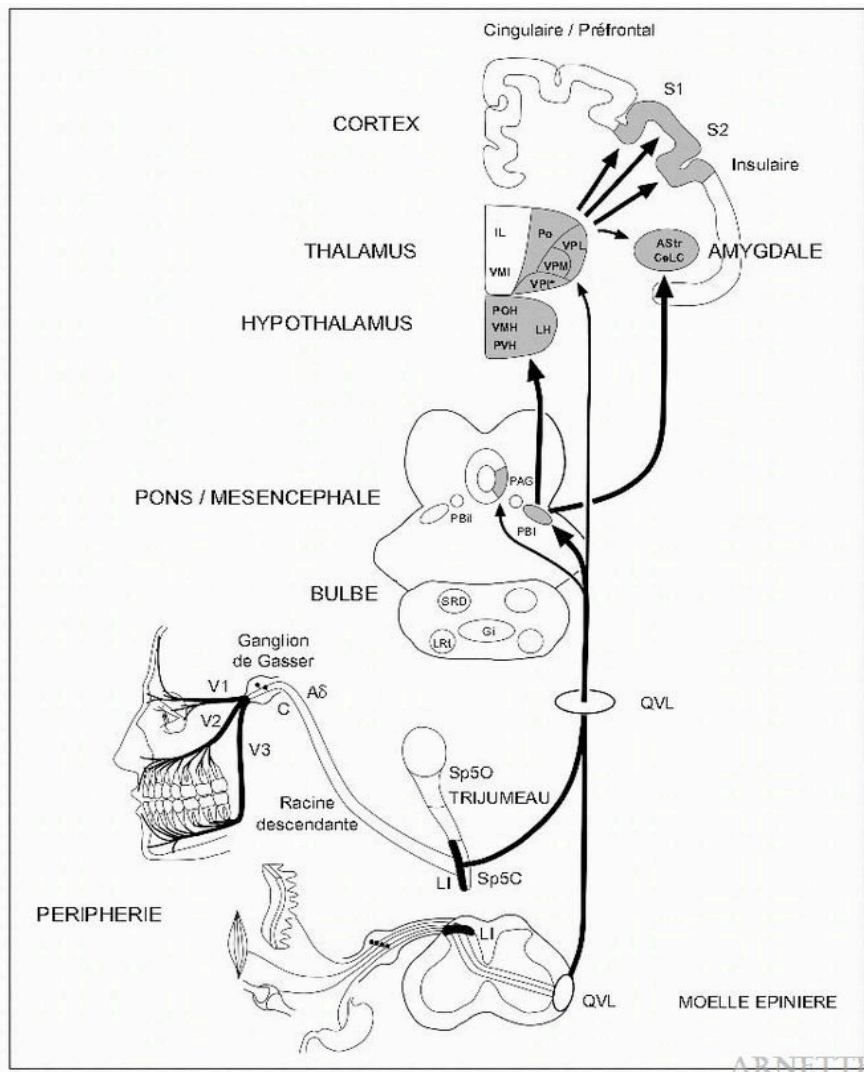


FIGURE 3 : Voies nociceptives issues de la couche I d'après Bernard et Villanueva
 (LI : couche I de la corne dorsale, QVL : quadrant antéro-latéral de la moelle, PAG : substance grise périaqueducule, PBI : noyau parabrachial latéral, LH : région latérale de l'hypothalamus, VMH : noyau ventromédian de l'hypothalamus, PVH : noyau paraventriculaire, CeLC : noyau central amygdale, Astr : striatum, VPM : noyau ventro-postéro-médian du thalamus latéral, VPL : noyau ventro-postéro-latéral du thalamus latéral, VPI : noyau ventro-postéro-inférieur du thalamus latéral, Po : noyau ventro-médian-postérieur du thalamus latéral) [65]

3.4.2. Sites de projection des neurones issus de la couche V

A l'heure actuelle, les projections des neurones de la couche V sont moins connues que celles issues de la couche I.

Les neurones issus de la couche V rejoignent le bulbe rachidien du tronc cérébral, en regard du noyau réticulaire latéral, du sous-noyau réticulaire dorsal, du noyau réticulaire gigantocellulaire et du sous-noyau parabrachial interne latéral.

A partir du sous-noyau réticulaire dorsal, les neurones se projettent ensuite vers les noyaux ventromédial (partie latérale) et parafasciculaire du thalamus médian. Ce

système aurait un rôle d'éveil et serait impliqué dans les composantes motrices et émotionnelles de la douleur.

La région réticulaire enverra des projections au niveau du sous-noyau parabrachial interne latéral et va projeter ses fibres sur le noyau paraventral et parafasciculaire du thalamus. Ce système participerait à la mise en alerte de l'individu au cours du processus nociceptif. [57,58,65]

Nous présentons le schéma des sites de projection des neurones issus de la couche V dans la FIGURE 4 ci-après.

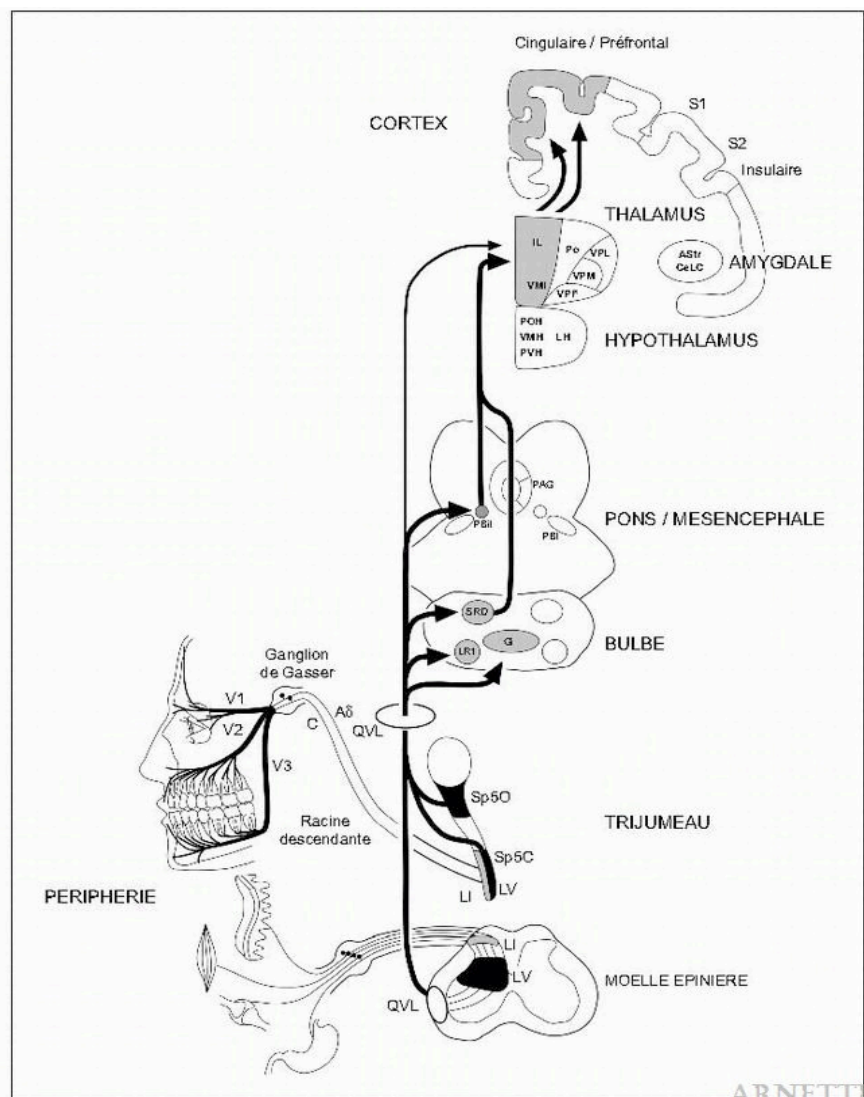


FIGURE 4 : Voies nociceptives issues de la couche V d'après Bernard et Villanueva (LI : couche I de la corne dorsale, LV : couche V de la corne dorsale, QVL : quadrant antéro-latéral de la moelle, LRT : noyaux réticulaires latéral, GI : noyau gigantocellulaire, SRD : noyau dorsal, PAG : substance grise périaqueducule, PBI : noyau parabrachial latéral, PBIL : sous-noyau parabrachial latéral interne, IL : noyau intralaminaire du thalamus médian, VMI : noyau ventromédial latéral du thalamus médian) [65]

3.5. Intégration de l'information nociceptive : le thalamus

Le thalamus est le dernier relais avant que l'information nociceptive n'arrive au cortex. Il joue un rôle clef dans l'intégration de l'information nociceptive. Un ensemble d'aires cérébrales permettront ensuite l'élaboration de la perception douloureuse. [57,58,65]

3.5.1. Thalamus latéral

Le thalamus latéral se compose des noyaux ventro-postéro-latéral recevant les afférences du corps, et du noyau postéro-médian recevant les afférences de la sphère trigéminale.

Les neurones du thalamus ventro-postéro-latéral, spécifiques de la sensibilité tactile et de la nociception, projettent leurs axones vers les aires somesthésiques primaire S1 et secondaire S2 du cortex pariétal.

Cela permet la genèse de la perception de la sensation douloureuse. [57,58,65]

3.5.2. Thalamus médian

Le thalamus médian se compose des noyaux intralaminaires et submedius.

Les neurones du thalamus médian projettent leurs axones vers les aires corticales frontales, le cortex insulaire et le cortex cingulaire antérieur.

Ils permettent les réactions motrices et émotionnelles les plus élaborées de la douleur. [57,58,65]

3.6. Systèmes de modulation de la douleur

La modulation de la douleur résulte de la mise en jeu de contrôles inhibiteurs spinaux et supraspinaux.

Des mécanismes psychologiques et neurophysiologiques interviennent également dans la dimension affective de la douleur. [57,58,65]

3.6.1. Les contrôles segmentaires spinaux

En 1965, Melzack et Wall modélisent la théorie du gate control. [66]

Ce modèle repose sur un équilibre entre les influences excitatrices et inhibitrices. Deux types d'activités sont exercés sur les neurones nociceptifs non spécifiques spinaux, à l'origine des faisceaux spinothalamiques et spinoréticulaires :

- L'activation d'origine segmentaire périphérique, véhiculée par les fibres A δ et C
- L'inhibition d'origine segmentaire périphérique, véhiculée par les fibres A α et A β et supraspinales.

L'activation des fibres A α et A β , par l'intermédiaire de l'activation d'interneurones inhibiteurs segmentaires (localisés dans la couche II), inhibe la transmission de l'information nociceptive vers les structures supraspinales.

A l'inverse, l'activation des fibres A δ et C inhibe l'activité des interneurones inhibiteurs et favorise ainsi la transmission de l'information nociceptive.

Le phénomène douloureux survient lorsque les activités excitatrices sont prépondérantes, soit par excès de nociception, soit par déficit des contrôles inhibiteurs.[57,58,65]

3.6.2. Les contrôles inhibiteurs descendants

Les contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral sont médiés par deux structures :

- La structure mésencéphalique, constituée par la substance grise périaqueducale
- La structure bulbaire rostroventrale, constituée des noyaux raphé magnus, paragigantocellulaire et gigantocellulaire.

Ces structures exercent un contrôle inhibiteur sur les neurones nociceptifs non spécifiques médullaires et bloquent la transmission spinale des messages nociceptifs par l'intermédiaire des voies descendantes sérotoninergiques qui se projettent dans la corne postérieure de la moelle. La sérotonine mais également des opioïdes endogènes sont libérés.

On comprend ainsi que ce système permet une boucle de rétrocontrôle négatif spino-bulbo-spinale.

Il existe également un système inhibiteur descendant noradrénergique issu du locus coeruleus et du locus subcoeruleus. Ces voies agissent par l'intermédiaire de récepteurs α_2 noradrénergiques. [57,58,65]

3.6.3. Les contrôles facilitateurs descendants

Les contrôles facilitateurs descendants débutent au niveau de la région bulbaire du tronc cérébral.

A des intensités élevées, une stimulation de la région rostroventrale bulbaire déclenche des effets analgésiques.

A des intensités plus faibles, une stimulation de la région rostroventrale bulbaire aura des effets facilitateurs proalgiques.

L'équilibre entre les contrôles inhibiteurs et facilitateurs descendants détermine le degré d'excitabilité du réseau neuronal au sein de la corne postérieure. [57,58,65]

3.6.4. Les contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive (CIDN)

Les CIDN concernent uniquement les neurones non spécifiques quel que soit le segment spinal concerné. Ils ne sont activés que par un stimulus nociceptif, quel que soit le territoire corporel distinct du champ excitateur du neurone stimulé (stimulation hétérotopique) y compris à partir d'un territoire viscéral. Ils codent l'intensité de cette stimulation. Plus elle sera forte, plus les inhibitions déclenchées pendant la stimulation seront puissantes et plus les effets qui les prolongent seront de longue durée.

Ces CIDN impliquent une boucle spino-bulbo-spinale dont la partie ascendante est constituée du faisceau spinoréticulaire. Il existe également un relais opioïdérique dans cette boucle. Les CIDN pourraient favoriser la détection de l'information nociceptive en améliorant le rapport signal/bruit entre la population de neurones médullaires activés par le stimulus nociceptif et l'inhibition concomitante des autres neurones médullaires. [57,58,65]

3.6.5. Mécanismes psychologiques et neurophysiologiques

Les quatre composantes psychologiques et neurophysiologiques interviennent dans la modulation de la douleur.

La composante sensori-discriminative correspond aux mécanismes neurophysiologiques à l'origine des douleurs par excès de nociception. Il s'agit du décodage des messages nociceptifs.

La composante affective et émotionnelle est responsable du caractère désagréable et insupportable de la douleur et peut se prolonger vers des états émotionnels plus différenciés comme l'anxiété ou la dépression. Cette composante intervient suite à l'activation du système limbique par le stimulus nociceptif mais aussi par les conditions environnementales dans lesquelles il survient.

La composante cognitive correspond à l'ensemble des processus qui modulent la perception de la douleur. Il s'agit par exemple de l'attention, de l'anticipation, de l'interprétation et de la valeur attribuée à la douleur en référence à une culture, une religion, un milieu social mais aussi de la référence à une expérience douloureuse antérieure.

La composante comportementale correspond à l'ensemble des manifestations verbales et non verbales du patient douloureux comme la plainte, le gémissement, la posture, les mimiques. [57,58,65]

3.7. Physiopathologie de la douleur neuropathique

La douleur neuropathique a été étudiée sur la base de modèles animaux, avec la création de modèles de lésions périphériques dans les années 1980. Plusieurs mécanismes physiopathologiques à l'origine de la douleur neuropathique ont été mis en évidence. Ils restent cependant partiellement compris et des travaux de recherche doivent être poursuivis.

La complexité de la douleur neuropathique provient notamment du fait qu'un mécanisme lésionnel peut provoquer des symptômes différents et que le même symptôme chez deux patients différents peut être le fait de deux mécanismes lésionnels différents.

La douleur neuropathique peut être associée à une douleur nociceptive, on parle alors de douleur mixte. [34,65,67]

Nous étudierons dans un premier temps les mécanismes périphériques à l'origine de douleurs neuropathiques puis, dans un second temps, les mécanismes centraux.

3.7.1. Mécanismes périphériques

Une lésion nerveuse périphérique est à l'origine d'une hyperexcitabilité des fibres sensorielles, notamment celles des nocicepteurs.

Deux mécanismes périphériques principaux sont décrits dans la genèse de la douleur neuropathique :

- La genèse d'activités nerveuses ectopiques ;
- Le développement de modifications phénotypiques ;

Au sein d'une fibre nerveuse lésée on observe l'apparition d'activités ectopiques. Ces décharges vont apparaître de manière préférentielle au niveau des fibres myélinisées. Elles peuvent se constituer au sein des bourgeons de régénération, ou bien sur un tronc nerveux en regard d'une plaque de démyélinisation, dans le ganglion rachidien au niveau des corps cellulaires ou, au sein d'un nerf, mais aussi au niveau de fibres saines adjacentes aux fibres lésées. Ces décharges peuvent être spontanées ou déclenchées par un stimulus mécanique ou thermique. Elles sont secondaires à la surexpression de canaux sodiques au sein d'un site de démyélinisation axonale, ce qui induit la génération de potentiels d'actions. Cette hyperexcitabilité membranaire peut être entretenue par des médiateurs de l'inflammation ou des médiateurs libérés lors d'un processus dégénératif.

L'hyperexcitabilité des fibres sensorielles est vraisemblablement secondaire à des modifications complexes de l'expression et des propriétés fonctionnelles des canaux ioniques, en particuliers sodiques. D'autres canaux, tels que les canaux potassiques, sont très probablement impliqués. Les récepteurs de la famille TRP, notamment le TRPV1, joueraient également un rôle dans la genèse de cette hyperexcitabilité. Une régulation négative intervient au niveau des récepteurs TRPV1 situés sur la fibre lésée pendant qu'un rétrocontrôle positif va agir sur les fibres C indemnes, ce qui peut induire une stimulation nerveuse inhabituelle.

Ces différentes données expliquent l'efficacité des traitements stabilisateurs de membrane tels que les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, prégabaline et gabapentine), qui limitent les activités ectopiques des fibres sensorielles. Les antidépresseurs tricycliques ont une propriété stabilisatrice de membrane. Cependant, leurs propriétés antalgiques sont davantage liées à leur action centrale.

Une lésion nerveuse périphérique induira également des modifications phénotypiques. Les corps cellulaires des neurones afférents primaires, au sein du ganglion rachidien, subiront des modifications métaboliques. On observe notamment, lors d'une lésion nerveuse, une surexpression de la sous-unité $\alpha_2\delta$ des canaux calciques voltage dépendants. Cette sous-unité est le site de fixation principal des antiépileptiques utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Nous avons décrit précédemment que ces canaux ioniques étaient à l'origine d'une libération de neurotransmetteurs pronociceptifs. [34,65,67]

3.7.2. Mécanismes centraux

Parmi les différents mécanismes centraux, on observe un phénomène de sensibilisation centrale. Il s'agit d'une hyperexcitabilité pathologique et durable des neurones nociceptifs centraux. Elle induira une augmentation de la réponse à des stimulations normalement nociceptives ainsi qu'une réponse pathologique à des stimulations normalement non nociceptives. Le champ récepteur excitateur des neurones nociceptifs sera également augmenté. Ce phénomène serait secondaire à une hyperactivité des fibres A δ et C qui induiraient la libération d'acides aminés excitateurs, notamment le glutamate, et ainsi une certaine autonomisation des processus d'amplification de la douleur au niveau central. Un dysfonctionnement des mécanismes de modulation de la douleur à l'étage médullaire peut être à l'origine d'une hyperactivité de ces systèmes.

Une destruction ou un dysfonctionnement des interneurons inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle épinière pourraient être dus à une stimulation excessive des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Les récepteurs NMDA sont situés au niveau de la moelle et activés par le glutamate, à l'origine d'une cascade d'événements pouvant induire des modifications de longue durée des propriétés fonctionnelles des neurones. Les résultats de différentes études sont cependant contradictoires.

Une autre hypothèse serait une diminution de l'efficacité des neuromédiateurs GABA, qui interviennent dans les processus d'inhibition segmentaire, secondaire à une diminution intracellulaire des ions chlores.

Une altération des contrôles modulateurs descendants sur les neurones nociceptifs intervient dans la physiopathologie de la douleur neuropathique. Ces contrôles ont une action facilitatrice ou inhibitrice sur la transmission médullaire des messages nociceptifs.

Les nocicepteurs, à la suite d'une lésion nerveuse périphérique, sont responsables de manière réactionnelle de remaniements du système nerveux central et induisent une hyperexcitabilité des systèmes nociceptifs. Ces modifications centrales pourraient avoir un rôle dans la transformation d'une douleur aiguë en douleur chronique. Ces phénomènes doivent encore être étudiés.

Enfin, il est décrit que les cellules gliales interviendraient dans les mécanismes centraux à l'origine de la douleur neuropathique. Une lésion périphérique serait responsable de l'activation de la microglie à l'origine de l'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs. [34,65,67]

4. Sémiologie neuropathique

Il est important de distinguer la douleur neuropathique spontanée, survenant en l'absence de stimulation, de la douleur provoquée. Les douleurs spontanées sont continues ou paroxystiques, elles peuvent être superficielles ou profondes. Les douleurs provoquées sont induites par des stimulations mécaniques ou thermiques.

Dans les douleurs provoquées il est possible de distinguer :

- **L'allodynie** qui est une douleur secondaire à un stimulus qui ne provoque pas de douleur habituellement ;
- **L'hyperalgésie** qui est une augmentation de la douleur provoquée par un stimulus habituellement douloureux ;
- **La dysesthésie** qui est une sensation anormale, désagréable mais non douloureuse, déclenchée par un stimulus mécanique (le frottement) ou thermique.

L'ensemble de ces symptômes ne peut pas être prédit du fait de la plasticité du système nerveux. [34,68]

Nous présentons dans la FIGURE 5 ci-après les différents symptômes neuropathiques.



FIGURE 5 : Sémiologie neuropathique

Les principaux symptômes des douleurs neuropathiques sont représentés dans le TABLEAU 1. Aucun n'est pathognomonique de la douleur neuropathique. Ce tableau a pour objectif de résumer les principaux symptômes positifs et négatifs mais ne doit pas faire office de référence.

TABEAU 1 : Symptômes neuropathiques [30]

SYMPTOMES POSITIFS	SYMPTOMES NEGATIFS
- Allodynie : douleur secondaire à un stimulus habituellement non douloureux, mécanique (frottement, pression) ou thermique - Hyperalgésie : augmentation de la douleur provoquée par un stimulus habituellement douloureux - Dysesthésie : sensation anormale désagréable, spontanée ou provoquée (engourdissement) - Hyperesthésie : augmentation de la sensibilité à la stimulation - Paresthésies : sensation anormale non désagréable spontanée ou provoquée (fourmillements, picotements) - Altération temporo-spatiale de la perception douloureuse - Signes vasomoteurs et sudoraux - Brûlure, sensation de froid douloureux - Démangeaisons - Douleurs paroxystiques : décharges électriques, coups de couteaux...	- Hypoesthésie : réduction de la réponse à un stimulus - o thermique (chaud, froid) - o à la piqûre - o tactile - Déficit sensitif proprioceptif - Déficit sensitif des vibrations - Déficit moteur, anomalies des réflexes

5. Echelles d'évaluation

Une des difficultés de prise en charge de la douleur neuropathique résulte souvent d'un retard diagnostique du fait d'une difficulté d'évaluation. Pour cette raison, différents outils de dépistage, d'évaluation de la douleur et des symptômes ont été développés ces dernières années. Certaines échelles ont été conçues pour le dépistage des douleurs neuropathiques, d'autres permettent d'évaluer les symptômes neuropathiques, certaines évaluent l'aspect sensoriel et affectif de la douleur et enfin un autre outil a été développé pour le suivi des douleurs. Nous présenterons ces différents outils ci-après. [69-71]

Des progrès restent encore à faire concernant le développement d'échelles d'évaluation tenant compte des différentes composantes de la douleur neuropathique permettant d'identifier certains profils spécifiques de patients. En effet, des études ont montré que certains traitements sont plus efficaces sur des symptômes spécifiques.

5.1. Outils de dépistage de la douleur neuropathique

Depuis 2001 cinq échelles ont principalement été développées. Leur objectif est d'améliorer le dépistage des douleurs neuropathiques. En effet, il n'existe pas d'élément clinique pathognomonique de la douleur neuropathique, mais certains descripteurs sont plus spécifiques de la douleur neuropathique. Il a été montré au travers de ces cinq questionnaires, que seule la combinaison de certains items était suffisante pour qualifier la douleur neuropathique.

Les deux premiers outils, le DN4 et le LANSS associent à la fois des items d'interrogatoire et d'examen clinique. Les trois autres outils, le NPQ, l'ID Pain et le PainDETECT sont des auto-questionnaires relatant uniquement des symptômes liés à la douleur neuropathique.

Certains items sont retrouvés dans l'ensemble de ces questionnaires.

Ces outils ne donnent pas d'indication sur le mécanisme lésionnel et ne peuvent pas être utilisés pour l'évaluation de l'efficacité des traitements. [70]

5.1.1. DN4 : Douleur neuropathique en 4 questions

Le DN4 [Annexe 3] est un outil élaboré par un groupe d'experts français en 2005, validé suite à une étude multicentrique française. Il est le seul outil à être validé dans les douleurs neuropathiques centrales. Ce questionnaire est actuellement le plus utilisé en France.

Il se compose de quatre questions, deux relatives à l'interrogatoire et deux qui se rapportent à l'examen clinique. 10 items sont regroupés au sein de ces quatre questions. L'interrogatoire recherche sept caractéristiques spécifiques de la douleur neuropathique (brûlure, sensation de froid douloureux, décharges électriques) et des symptômes associés tels que des fourmillements, picotements, engourdissement, démangeaisons. L'examen clinique du patient recherche une hypoesthésie au tact ou à la piqure dans le territoire douloureux ou encore une allodynie au frottement.

Chaque réponse positive vaut un point. Un score supérieur ou égal à quatre permet de caractériser la douleur comme étant neuropathique.

Le questionnaire DN4 pour le diagnostic de douleur neuropathique a une spécificité de 90% et une sensibilité de 83%.

Ce questionnaire a été traduit dans vingt cinq langues.

Une version courte du DN4 comportant uniquement les sept items descriptifs, a été développée afin qu'il puisse être utilisé comme auto-questionnaire. Un score supérieur ou égal à trois permet d'orienter vers le diagnostic de douleur neuropathique avec une spécificité de 81% et une sensibilité de 78%.

L'utilisation de cet outil diagnostique est recommandée par la HAS et la SFETD. [72-75]

5.1.2. LANSS Pain Scale : Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

La LANSS Pain Scale, développée en 2001 par Bennett, a été le premier outil de dépistage de la douleur neuropathique.

Cette échelle est un outil simple et validé, qui se compose de sept items afin d'identifier une composante douloureuse neuropathique. Elle comporte cinq items composites relatifs à la présence de certains symptômes et deux items relatifs à l'examen clinique. Les réponses sont dichotomiques (oui ou non).

Cet outil est basé sur l'analyse des descriptifs sensoriels et sur l'examen des dysfonctions sensorielles.

Un score supérieur ou égal à 12 témoigne d'une composante douloureuse neuropathique.

Ce questionnaire a une sensibilité de 83% et une spécificité de 87%.

Cet outil n'a pas été validé en français. [34,76]

Une version modifiée du LANSS, le S-LANSS Score (Self-report version of the LANSS) a été mise au point en 2005 en modifiant le questionnaire en un auto-questionnaire. Les items relatifs à l'examen clinique ont été remplacés par des items d'auto-examen. Un schéma pour notifier les zones douloureuses a été ajouté. La douleur est évaluée selon une échelle numérique allant de 0 à 10. [77]

5.1.3. NPQ : Neuropathic Pain Questionnaire

Le NPQ a été conçu en 2003 par Krause et Backonja, afin d'évaluer les symptômes de la douleur neuropathique et permettre la distinction entre une douleur neuropathique ou non neuropathique. C'est une échelle diagnostique et de mesure de la douleur.

Ce questionnaire évalue l'intensité de douze symptômes neuropathiques et utilise des coefficients discriminants pour calculer un score.

La sensibilité de ce questionnaire est de 66,6% et sa spécificité de 74,4%.

A la différence du DN4 et du LANSS, il s'agit d'un auto-questionnaire. Il ne comporte pas de critère relatif à l'examen clinique. Sa plus faible spécificité et sensibilité est expliqué par le fait que cet outil comporte des items considérant la dimension affective de la douleur, reconnus comme étant moins spécifiques.

Il n'a pas été traduit en français. [34,78]

Une forme courte du NPQ comportant seulement l'évaluation de trois symptômes a été développée.[79]

5.1.4. ID Pain

Cet outil a été développé en 2006 par Portenoy. Il s'agit d'une échelle brève de dépistage de la douleur neuropathique. Cette échelle est un auto questionnaire.

Le patient signale tout d'abord sur un morphogramme la ou les zones douloureuses. Puis, il complète une échelle qui comporte cinq items descriptifs sensoriels et un item évaluant si la douleur est localisée dans les articulations. Si le patient a plus d'une zone douloureuse, il doit prendre en considération la zone la plus pertinente selon lui pour répondre aux questions.

Un score positif est associé à la présence d'au moins un item rapportant au moins une composante non nociceptive. La douleur neuropathique est très probable si le score est égal à 4 ou 5, probable si le score est de 2 ou 3, possible si le score est de 1 et peu probable si le score est de 0 ou moins 1.

La spécificité et la sensibilité de cet outil n'ont pas été évaluées. Il n'a pas été traduit en français. [34,80,81]

5.1.5. Pain Detect

Cet outil a été développé en allemand en 2005 dans une population de patients présentant des lombalgies chroniques.

Il s'agit d'un auto-questionnaire composé de neuf items et qui ne nécessite pas d'examen clinique. Ces neuf items sont répartis en sept items descriptifs sensoriels et 2 items concernant les caractéristiques spatio-temporelles de la douleur.

La sensibilité de cet outil est de 85% et sa spécificité de 80%.

Il a été traduit en anglais. [34,82]

5.2. Outils d'évaluation des symptômes neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont décrites par les patients selon de nombreux qualificatifs se rapportant aux symptômes multiples.

Deux outils spécifiques d'évaluation des douleurs neuropathiques ont été développés. Ils sont basés sur la douleur et les descripteurs sensoriels. Leur but est de mesurer les symptômes les plus fréquemment rapportés, même si ceux-ci ne sont pas spécifiques de la douleur neuropathique. C'est pourquoi le dépistage et l'évaluation de la douleur neuropathique nécessitent des outils spécifiques différents. [70]

5.2.1. NPS : Neuropathic Pain Scale

Cet auto-questionnaire, développé en 1997 par Galer et Jensen, a pour objectif d'évaluer les effets des thérapeutiques sur les différentes composantes de la douleur neuropathique périphérique. Il inclut dix items sélectionnés sur la base d'opinions d'experts, et un item temporel. L'intensité des symptômes est évaluée selon l'échelle numérique, entre zéro et dix, pour les items descripteurs, et selon une échelle catégorielle pour l'item temporel.

Il a été conçu en anglais puis traduit dans plus de trente langues différentes.

Les différentes études réalisées à partir de ce questionnaire n'ont pas permis de mettre en évidence de phénotype spécifique de patient.

Il manque dans ce questionnaire des qualificatifs spécifiques de la douleur rencontrés fréquemment dans l'évaluation des douleurs neuropathiques, notamment relatifs à l'allodynie et à la douleur paroxystique.

Cette échelle est la première échelle d'évaluation validée dans la douleur neuropathique. Elle a un niveau de preuve A. [34,74,83]

5.2.2. NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory

Le NPSI est un auto-questionnaire développé en 2004 par D. Bouhassira et N. Attal, à la suite du NPS, afin de permettre une meilleure évaluation de la douleur neuropathique périphérique et centrale.

Il inclut dix items permettant de caractériser la douleur, dont l'intensité est évaluée selon l'échelle numérique entre zéro et dix. Deux items temporaux permettent d'évaluer la durée de la douleur continue spontanée et le nombre d'accès douloureux paroxystiques pendant 24 heures.

Une analyse factorielle a montré que les dix items descriptifs du NPSI se rapportent à cinq dimensions cliniques pertinentes distinctes : la douleur spontanée à type de brûlure, la douleur spontanée profonde, la douleur paroxystique, la douleur évoquée et les paresthésies/dysesthésies. Pour chaque sous-catégorie, l'évaluation de la douleur moyenne durant les dernières 24 heures se fait selon une échelle numérique allant de zéro à dix.

Ce questionnaire a été validé dans un premier temps en français puis traduit dans 60 langues différentes. Il a été validé et a un niveau de preuve de grade A pour l'évaluation de la douleur neuropathique.

Il devrait permettre d'identifier des profils de patients répondeurs spécifiques. [34,74,84]

5.3. Outils d'évaluation des aspects sensoriels et affectifs de la douleur

5.3.1. McGill Pain Questionnaire (MPQ)

Ce questionnaire a été développé par MELZACK en 1975. Il permet d'évaluer les composantes sensorielles, affectives et la qualité de la douleur. Il n'est pas spécifique de la douleur neuropathique.

La première partie consiste à demander au patient de localiser sa douleur sur un schéma. Ensuite, parmi une liste de 78 adjectifs répartis en 3 catégories principales (les adjectifs sensoriels, les adjectifs affectifs et des adjectifs d'évaluation de la douleur globale) et 20 sous-catégories, le patient sélectionne ceux décrivant sa douleur. Le patient devra ensuite déterminer la rythmicité de sa douleur dans le temps. Ensuite, il

évalue, pour chaque adjectif, l'intensité de la douleur selon une échelle numérique allant de un (légère) à cinq (atroce). Enfin, le patient choisit un mot dans chaque sous-catégorie. [85,86]

Une forme courte a été développée à partir du McGill Pain Questionnaire : le Short form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ).

Ce questionnaire comporte des échelles visuelles analogiques et verbales qui permettent d'évaluer l'intensité de la douleur selon 15 descriptifs, 11 adjectifs sensoriels et 4 adjectifs affectifs, chacun notés sur une échelle verbale à quatre points, allant de zéro (absence) à 3 (sévère). [87]

Le MPQ et le SF-MPQ ont été développés pour l'évaluation de tout type de douleur.

Le Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA) est la traduction française du MPQ par François Boureau, validée en France. Il en existe également une forme abrégée, le MPQ-QDSA (McGill Pain Questionnaire – QDSA). [88]

Une nouvelle version du SF-MPQ a été développée en 2009, le SF-MPQ2, afin d'évaluer les douleurs neuropathiques et non neuropathiques. Il inclut 7 items plus spécifiques de la douleur neuropathique associés aux 4 items affectifs du SF-MPQ. L'échelle d'évaluation des symptômes est remplacée par une échelle numérique allant de 0 à 10. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider ce questionnaire. [89]

5.4. Outils de suivi des douleurs

5.4.1. Brief Pain Inventory ou Questionnaire concis sur les douleurs

Il s'agit d'un auto-questionnaire développé en 1994, de durée brève. Il comporte des questions d'évaluation de l'intensité de la douleur et de son retentissement. Des questions concernent également la qualité de la douleur, son soulagement et la perception, par le patient, de son étiologie. Le patient décrit la localisation de ses douleurs sur un schéma du corps humain de face et de dos.

Il a été développé dans différentes langues.

Sa version française est le Questionnaire Concis de la douleur. [90,91]

6. Classification

Un système de classification des douleurs neuropathiques a été proposé par Treede en 2008. Il permet d'établir le niveau de certitude avec lequel les symptômes douloureux peuvent être attribués à une douleur neuropathique sous-jacente. Le niveau de certitude du caractère neuropathique de la douleur est « définie », « probable » ou « possible ».

Les critères d'évaluation sont les suivants :

- une douleur avec une distribution neuro-anatomique plausible ;
- une histoire compatible avec une lésion ou maladie affectant le système somato-sensoriel périphérique ou central ;
- la confirmation par un test diagnostique de la distribution neuroanatomique possible ;
- la confirmation de la lésion ou de la maladie par au moins un test ;

La douleur neuropathique est « définie » en présence de ces quatre items. Elle est « probable » en présence des deux premiers items associés au troisième ou au quatrième. Elle est « possible » en présence des deux premiers items. [38]

Cette classification présente cependant des limites. Il est impossible de recueillir le niveau de preuve demandé en pratique clinique, notamment la confirmation lésionnelle par un test diagnostique. De plus, certains patients présentent des déficits sans douleur sous-jacente ou encore la douleur peut être le mode d'expression d'une pathologie sous-jacente, jusqu'alors inconnue. Enfin, les douleurs ne sont pas toujours associées à une lésion nerveuse sous-jacente. Cette classification a été établie à des fins de recherche et pour la pratique clinique. Elle repose sur un consensus d'experts mais n'a pas été validée, à la différence des outils diagnostiques. Elle implique de réaliser le diagnostic lésionnel avant le diagnostic étiologique de la douleur. Cela peut être utile dans des prises en charges spécifiquement neurologiques, ce qui ne représente qu'une partie des étiologies de douleurs neuropathiques. [34]

Un algorithme a été proposé en 2014 par l'EAPC et l'IASP pour adapter ces critères de classification au patient présentant une douleur neuropathique dans un contexte de cancer. [92]

7. Etiologies

Nous détaillerons ci-après les principales étiologies des douleurs neuropathiques, périphériques ou centrales. [34,67,74,93]

7.1. Douleurs neuropathiques périphériques

Dans les douleurs neuropathiques périphériques nous distinguerons les douleurs focales ou multifocales des douleurs généralisées. Les principales étiologies sont présentées dans le TABLEAU 2 ci-après.

TABEAU 2 : Etiologies des douleurs neuropathiques périphériques

MONONEUROPATHIES / PLEXOPATHIES / RADICULOPATHIES	POLYNEUROPATHIES
<u>MONONEUROPATHIES</u> Post-traumatiques ou chirurgicales : (thoracotomie, mastectomie, traumatisme tronculaire...) - Compression nerveuse, ischémie - Névrome - Douleur de cicatrice - Post amputation : névrome, douleur du membre fantôme, douleur de moignon Névrалgie essentielle des nerfs V et IX Névrome de Morton Post-infectieuses : - Névrалgie post-zostérienne - Maladie de Lyme Métaboliques : Mononeuropathie diabétique Tumorales : Méningite carcinomateuse Syndromes canaux : - Syndrome du canal carpien - Autre syndrome canalaire Maladies de système : - Vascularites : périartérite noueuse - Lupus érythémateux disséminé <u>PLEXOPATHIES</u> Traumatiques : Avulsion ou étirement plexique Tumorales : - Syndrome de Pancoast-Tobias - Plexopathie post-radique - Autres plexopathies Autres : - Syndrome de Parsonage-Turner - Syndrome des défilés cervico-axillaires <u>RADICULOPATHIES</u> Hernie discale Canal lombaire étroit Post-chirurgicales	Métaboliques ou nutritionnelles : - Diabétique - Hypothyroïdie - Alcoolique - Carencielles : vitamines B1, B12 Iatrogènes : - Médicamenteuses : amiodarone, isoniazide, éthambutol, nitrofurantoïne, métronidazole, antirétroviraux, thalidomide, disulfirame - Chimio-induites : vincristine, sels de platines, taxanes, bortézomib Toxiques : - Métaux lourds : plomb, thallium, mercure - Organophosphorés - Arsenic - Acrylamide - Oxyde d'éthylène : éthylène glycol Tumorales : - Hémopathies : myélome - Syndromes paranéoplasiques Infectieuses ou post-infectieuses, immunitaires : - Syndrome de Guillain-Barré - VIH - Maladie de Lyme Héréditaires : - Maladie de Fabry - Amylose héréditaire - Maladie de Charcot-Marie-Tooth Maladies de système : - Syndrome de Gougerot-Sjögren - Vascularites : périartérite noueuse - Lupus érythémateux disséminé - Sarcoïdose Idiopathiques : Polyneuropathies à petites fibres Autres : - Erythromélgie - Polyneuropathie au froid

7.2. Douleurs neuropathiques centrales

Les douleurs neuropathiques centrales sont consécutives à des lésions du système nerveux central. Leurs principales étiologies sont présentées ci-dessous :

- Accident vasculaire cérébral ;
- Lésions cérébrales ou médullaires traumatiques ;
- Autres lésions médullaires : malformations vasculaires, hémorragiques, infarctus ;
- Sclérose en plaques ;
- Tumeurs cérébrales ou médullaires ;
- Syringomyélie ;
- Atteintes infectieuses cérébrales ou médullaires : abcès ;
- Myélite ;

7.3. Neuropathies secondaires aux cancers

La pathologie tumorale étant l'une de celles les plus représentées en médecine palliative, il nous paraît important de détailler plus spécifiquement les mécanismes des douleurs neuropathiques que nous pouvons rencontrer en pathologie cancéreuse. Les données sont présentées dans le TABLEAU 3 ci-après. [94]

TABLEAU 3 : Douleurs neuropathiques d'origine tumorale d'après Clère et l'AFSOS [94,95]

MECANISME	NIVEAU D'ATTEINTE	TABLEAU CLINIQUE
<u>ENVAHISSEMENT TUMORAL DIRECT</u>	Plexulaire	Plexopathie cervico-brachiale ou lombo-sacrée supérieure et inférieure
	Radiculaire	Radiculalgie
	Tronculaire	Nerf obturateur Nerf crural, nerf sciatique Nerf cutané latéral de la cuisse Nerf radial ou ulnaire Nerf intercostal Nerf intercostobrachial Nerf trijumeau
	Système nerveux central	Syndrome de compression médullaire Syndrome thalamique
<u>METASTASES</u>	Osseuses Vertébrales Costales Os long	Radiculalgie Syndrome de compression médullaire Nerf intercostal Tronc nerveux
	Viscérales	Plexopathies
	Cérébrales	Douleurs centrales
	Méningite carcinomateuse	Polyradiculalgies
<u>SYNDROME PARANEOPLASIQUE</u>	Polyneuropathies	Sensitive de Denny-Brown Sensitivomotrice terminale Démýélinisante chronique Ischémique
<u>ASSOCIEES AU CANCER</u>	Neuropathies terminales	Cachexie
	Polyneuropathies sensitives	Neuropathies métaboliques ou carentielles

7.3.1. Neuropathies chimio-induites

Les neurotoxicités induites par les chimiothérapies sont à l'origine de douleurs neuropathiques périphériques. Ces dernières peuvent être réversibles, si la posologie est adaptée ou la chimiothérapie arrêtée, ou permanentes. Leur réversibilité nécessite souvent plusieurs mois voire années. Leur incidence est corrélée à la dose par cycle de chimiothérapie, la dose cumulée et la durée de perfusion. Elle est également plus élevée lorsque plusieurs agents neurotoxiques sont associés.

Les douleurs neuropathiques induites par les chimiothérapies ont un fort retentissement sur la qualité de vie. De part l'amélioration de la prise en charge des cancers ces dernières années, notamment par le développement, l'amélioration et la multiplicité des molécules de chimiothérapies, le nombre de neuropathies périphériques secondaires est important.

Les principaux agents pourvoyeurs de neuropathies périphériques sont les vinca-alcaloïdes, les taxanes et les sels de platine.

Les neuropathies périphériques induites par les chimiothérapies sont le plus souvent sensorielles (dysesthésies, allodynie, hyperpathies, paresthésies) et motrices et localisées principalement en distalité (mains et pieds). Les symptômes moteurs prédominent sur les symptômes végétatifs.

Il existe différents facteurs de risque de développer une neuropathie périphérique induite par les chimiothérapies de types taxanes sont la préexistence d'une neuropathie, un traitement neurotoxique associé, ou encore des comorbidités associées telles que le diabète.

Le facteur de risque de développement d'une neuropathie périphérique le plus important s'agissant des sels de platine est la dose cumulée. Le risque augmente également chez les sujets âgés de plus de 65ans et chez ceux traités au préalable par des traitements neurotoxiques. Les symptômes peuvent apparaître ou s'aggraver plusieurs semaines à plusieurs mois après la fin du traitement. [96,97]

8. Prise en charge thérapeutique de la douleur neuropathique

Les douleurs neuropathiques sont considérées comme une entité d'un point de vue thérapeutique malgré leur grande diversité étiologique. De nombreux patients ne reçoivent pas les traitements adéquats.

En 2015, l'équipe dirigée par Nanna B Finnerup publie une méta-analyse pour la prise en charge pharmacologique de la douleur neuropathique chez l'adulte. [98]

Cette méta-analyse regroupe 229 études randomisées, réalisées entre janvier 1966 et le 31 janvier 2014, 196 publiées et 33 non publiées mais dont les résultats sont disponibles. Les essais utilisés étaient randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo ou en cross-over. La population cible était des patients présentant une douleur neuropathique, selon la définition de l'IASP. Les douleurs mixtes étaient également incluses. Le syndrome douloureux régional complexe de type I, les lombalgies sans radiculalgie, la fibromyalgie et la douleur faciale atypique étaient exclus. La névralgie du trijumeau a, quant à elle, été traitée de manière distincte. Les patients devaient avoir pris un traitement systémique ou topique pendant une durée d'au moins trois semaines. La plupart des études ont été menées sur une longue période. Très peu durent plus de douze semaines.

La plupart des essais, soit 55% (n = 127) étaient réalisés chez des patients présentant une neuropathie diabétique ou une névralgie post-zostérienne. L'efficacité des traitements était indépendante de l'étiologie de la douleur neuropathique.

Dans 77% des études (soit 176 des 229 études), les analyses statistiques ont permis de calculer le NNT (Number Needed to Treat : nombre de patient devant être traité afin d'obtenir une réduction de trente à cinquante pour cent de la douleur, soit une douleur modérée au minimum) et le NNH (Number Need to Harm : nombre de patient devant être traité pour un patient sorti d'étude du fait d'effet indésirable) pour les différents traitements. 15 études, représentant un total de 948 patients, étudiaient l'amitriptyline, à la posologie de 25 à 150mg par jour, contre placebo. Leur comparaison a permis d'évaluer un NNT de 3,6 (95% IC : 3,0 – 4,4) et un NNH de 13,6 (95% IC : 9,3 – 24,4) pour l'amitriptyline.

Cette méta-analyse a permis de recommander en première ligne de traitement les antidépresseurs tricycliques ainsi que la gabapentine, la gabapentine à libération prolongée : enacarbil (non commercialisée en France), la prégabaline, les inhibiteurs sélectifs des récepteurs à la sérotonine et noradrénaline (duloxetine ou venlafaxine) avec un fort niveau de preuve. [98]

Les données de cette méta-analyse se rapprochent des données des précédentes revues, notamment d'une revue Cochrane publiée par Saarto en 2007[99] ou encore des recommandations publiées en 2007 par Moulin pour la société canadienne de la

douleur[100] ou en 2013 des recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ces derniers soulignent la présence d'effets indésirables, notamment un effet sédatif, perçu comme un effet indésirable chez certains patients, mais qui peut également être un effet intéressant chez d'autres patients présentant des troubles du sommeil.[101]

Dans une étude de 2005, Finnerup a réalisé un algorithme de prise en charge thérapeutique de la douleur neuropathique présenté ci-après dans la FIGURE 6. Les antidépresseurs apparaissent comme étant le traitement de première intention. [102]

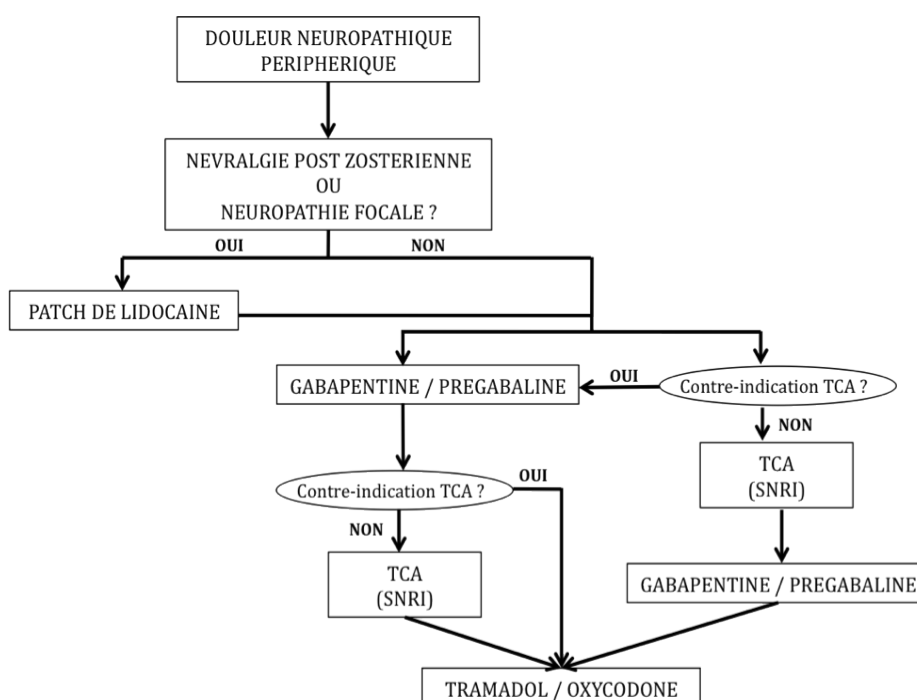


FIGURE 6 : Algorithme de prise en charge thérapeutique de la douleur neuropathique d'après Finnerup [102]

Dworkin en 2007 suggérait que les amines secondaires, telles que la nortriptyline ou la desipramine, devaient être utilisées préférentiellement aux amines tertiaires du fait de leur meilleur profil de tolérance, sans diminution de leur efficacité. Cependant, les amines secondaires ne sont pas commercialisées actuellement en France. [103]

En 2010, Dworkin propose un processus de gestion de la douleur neuropathique en quatre étapes. [104]

- La première étape consiste à établir le diagnostic de douleur neuropathique puis de déterminer le diagnostic étiologique et d'envisager un traitement. Il est nécessaire également d'identifier les comorbidités du patient qui nécessiteraient

un ajustement thérapeutique. Enfin, il faut expliquer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique au patient et établir avec lui un plan de traitement réaliste.

- La deuxième étape consiste à initier le traitement étiologique lorsque cela est possible puis, d'initier le traitement symptomatique avec :
 - Un anti dépresseur tricyclique (nortriptyline ou desipramine), ou un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (duloxetine, venlafaxine), ou un inhibiteur des canaux calciques : gabapentine ou prégabaline ;
 - Pour les patients présentant une douleur exacerbée, une douleur neuropathique cancéreuse ou nécessitant un soulagement rapide de la douleur pendant la titration : les opioïdes ou le tramadol peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec les traitements de première ligne ;
 - Il faut évaluer les méthodes non pharmacologiques (prise en charge du sommeil et du stress, thérapies physiques comme la neurostimulation transcutanée (TENS)) et les initier si nécessaire ;
- La troisième étape consiste à réévaluer la douleur et la qualité de vie du patient :
 - Si la douleur est améliorée et les effets indésirables tolérés, le traitement sera poursuivi ;
 - Si l'amélioration de la douleur est partielle, après une durée de traitement appropriée, une bithérapie peut-être proposée ;
 - Si l'amélioration de la douleur est inférieure à 30%, c'est à dire insuffisante au dosage thérapeutique cible, il faut arrêter le traitement et le remplacer par un autre traitement de première ligne ;
- La dernière étape consiste, en cas d'échec des premières lignes de traitement, à considérer les traitements de deuxième ou troisième ligne.

Les traitements de deuxième ligne, dont le niveau de preuve est plus faible, sont les patchs de capsaïcine, les patchs de lidocaïne et le tramadol.

Les traitements recommandés en troisième ligne sont la toxine botulique A en sous cutanée, et les opioïdes forts du fait des précautions d'utilisation nécessaires, du risque d'abus, de leurs effets cognitifs et endocriniens.

Cependant, les auteurs notent une hétérogénéité dans les phénotypes des patients. Les résultats suggèrent que certains traitements répondraient davantage à certains phénotypes, mais cela nécessite encore d'être étudié. [74]

8.1. Douleurs neuropathiques du cancer

8.1.1. Généralités

La douleur neuropathique dans un contexte de pathologie cancéreuse est l'une de celle les plus fréquemment rencontrée en médecine palliative. Très peu de données scientifiques sont disponibles pour déterminer une prise en charge thérapeutique spécifique à cette population de patients. La prise en charge thérapeutique est adaptée à partir des études cliniques réalisées chez les patients atteints d'une neuropathie diabétique ou d'une névralgie post zostérienne.

Les traitements utilisés, que ce soit les antiépileptiques ou les antidépresseurs tricycliques, comportent des effets secondaires non négligeables. Les patients atteints d'une pathologie cancéreuse sont plus à risques de subir ces effets indésirables car davantage fragiles. De plus, ces traitements sont souvent prescrits de manière associée aux traitements morphiniques, ce qui peut majorer leurs effets indésirables.

La prise en charge de ces douleurs est donc un enjeu majeur. En effet, 20% des patients qui présentent une pathologie tumorale, ne sont pas soulagés en fin de vie toute douleur confondue. Le non contrôle des douleurs neuropathiques en pathologie cancéreuse est associé à une augmentation de l'anxiété, des syndromes dépressifs et de la réduction de la qualité de vie. [105]

L'Organisation Mondiale de la Santé a publié des recommandations en 1996, pour la prise en charge antalgique des cancers. Elle recommande l'utilisation de traitement adjuvants, tels que les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline ou imipramine) ou les antiépileptiques, en association aux traitements antalgiques usuels, pour la prise en charge des douleurs neuropathiques. [106]

Une étude de 2006 met cependant en évidence le fait que les traitements antalgiques, que ce soient les antidépresseurs tricycliques, en particulier l'amitriptyline, ou les antiépileptiques, sont trop peu prescrit dans la prise en charge des douleurs neuropathiques dans un contexte de cancer. Dans cette étude réalisée sur une cohorte de 965 patients présentant une douleur neuropathique dans un contexte de pathologie

cancéreuse, 14,2% étaient traités par antidépresseur tricyclique, dont 78,7% par amitriptyline et 16,8% étaient traités par antiépileptique. [107]

L'utilisation de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques chez les patients suivis pour une pathologie cancéreuse s'appuie sur les données de la littérature et notamment une revue Cochrane de prise en charge de la douleur neuropathique en dehors d'un contexte de malignité. [108]

Une étude publiée en 2012 comparait l'efficacité de l'amitriptyline, la gabapentine et la prégabaline dans la douleur neuropathique du cancer. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. Les résultats de cette étude mettent en évidence une efficacité de ces trois traitements dans la prise en charge de la douleur neuropathique dans un contexte de cancer. Les auteurs ont également montré que ces traitements ont un effet d'épargne morphinique. Cependant, la prégabaline permet une épargne morphinique et une prise en charge antalgique supérieure à la gabapentine ou l'amitriptyline. [109]

Une étude clinique publiée en 2013 a étudié les recommandations européennes concernant la prise en charge thérapeutique de la douleur neuropathique dans un contexte de pathologie cancéreuse. L'ensemble des recommandations est critiqué. [110]

En 2014, Virginie Piano et Michel Lanteri-Minet ont réalisé un état des lieux des recommandations en Europe. Seulement neuf recommandations de bonnes pratiques ont été retrouvées. Six des neuf recommandations extrapolaient les résultats concernant les douleurs neuropathiques de la population générale aux patients cancéreux. Ces recommandations étaient très hétérogènes et aucun consensus sur le traitement n'était retrouvé.[111] Les auteurs recommandent l'utilisation de l'amitriptyline ainsi que des antiépileptiques en première intention, même s'ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, du fait de l'absence d'alternative thérapeutique et la preuve de leur efficacité dans d'autres étiologies de douleurs neuropathiques. [49,97]

8.1.2. Traitement de la neuropathie périphérique post-chimiothérapie

Kautio, dans une étude publiée en 2008, a étudié l'efficacité de l'amitriptyline, à posologie progressivement croissante jusqu'à 50mg par jour, comparativement au placebo, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie. Aucune différence significative n'a été montrée entre les groupes. [112]

Cependant, une étude randomisée de 231 patients publiée en 2013 a mis en évidence une supériorité de la duloxétine, à la posologie de 60mg par jour, comparativement au placebo, chez des patients présentant une neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie. [113]

8.1.3. Traitement de la neuropathie périphérique post-chirurgicale : exemple de la mastectomie

Kalso, en 1995, réalise une étude clinique chez des patients présentant des douleurs neuropathiques suite à une mastectomie. Les auteurs ont comparé l'efficacité de l'amitriptyline, à posologie progressivement croissante jusqu'à 100mg par jour contre placebo, sur la douleur neuropathique faisant suite à une chirurgie mammaire dans un contexte de cancer.

Les résultats de cette étude indiquaient que l'amitriptyline diminue les douleurs dans la région mammaire et le bras ipsilatéral. [114]

8.1.4. Prévention de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie

Concernant la prévention des douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie, Kautio, en 2009, a publié un essai clinique randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo afin d'étudier l'efficacité de l'amitriptyline dans la prévention des neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie. Il s'agissait d'une étude prospective. L'amitriptyline était introduite à 25mg puis augmentée progressivement jusqu'à 100mg par jour en fonction de la tolérance. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la fin de la chimiothérapie.

Les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre le groupe amitriptyline et le groupe placebo sur l'apparition d'une neuropathie périphérique, ni sur sa sévérité ou sur la qualité de vie. Aucun traitement n'est actuellement recommandé en prévention de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie. [49,96]

9. Avancées et recherche

La difficulté de la prise en charge des douleurs neuropathiques résulte notamment de leur hétérogénéité. En moyenne, seulement un tiers des patients sous traitement est soulagé. De plus, de nombreuses études cliniques ne montrent pas d'efficacité des différents traitements, par comparaison au placebo. [115]

Les derniers travaux de recherche visent à établir des profils de patients répondant aux différents traitements en fonction de leurs symptômes spécifiques et non plus selon l'étiologie de leur douleur neuropathique. Le regroupement de ces patients permettrait d'essayer de trouver un profil de répondant à certains traitements spécifiques. L'hypothèse serait de considérer que les symptômes correspondent à un mécanisme physiopathologique particulier, et, de ce fait, qu'une cible thérapeutique identique pourrait être utilisée. La limite de cette hypothèse est que les différents modèles animaux ne sont pas extrapolables chez l'humain dans l'immédiat. [115]

Une étude clinique réalisée chez 482 patients présentant une douleur neuropathique centrale ou périphérique n'a pas réussi à montrer d'association entre les différents symptômes, l'étiologie, la localisation de la douleur ou le type de lésion. [116]

Deux autres études ont confirmé l'hétérogénéité des différents symptômes chez des patients présentant des douleurs neuropathiques secondaires à une névralgie post-zostérienne ou une polyneuropathie diabétique. La première, menée par Baron en 2009 dans une cohorte de 2100 patients, a permis de mettre en évidence cinq profils différents de patients. [117] La deuxième, menée par Maïer en 2010 dans une cohorte de 1236 patients, a mis en évidence une grande hétérogénéité des symptômes. [118]

10. Spécificités de la douleur neuropathique pédiatrique

La douleur neuropathique est moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. De plus, les étiologies principalement rencontrées chez l'adulte, telles que la neuropathie diabétique ou la névralgie post zostérienne sont extrêmement rares en population pédiatrique. [119] Aucune étude offrant un niveau de preuve suffisant n'a étudié le traitement de la douleur neuropathique en population pédiatrique. [120]

Actuellement, il n'existe donc pas d'outil diagnostique spécifique de la douleur neuropathique chez l'enfant. La SFETD, dans ses recommandations de 2010, mentionne que le questionnaire DN4 peut être utilisé chez l'adolescent et chez l'enfant dès qu'il est en mesure d'en comprendre les termes (en général à partir de 10ans).[74] Une étude est actuellement en cours afin de créer une version imagée du questionnaire DN4 plus adaptée aux jeunes enfants. [121]

La douleur neuropathique chez l'enfant est souvent méconnue et de ce fait souvent sous diagnostiquée. Les symptômes sont pour la plupart les mêmes que ceux de l'adulte à savoir picotements, fourmillements, brûlure, prurit, décharge électrique, allodynie, hypoesthésie ou anesthésie dans le territoire douloureux. L'une des difficultés

principales repose sur le fait que compte-tenu de leur développement cognitif limité, les jeunes enfants ne sont pas en mesure de reconnaître ces symptômes spécifiques comme étant des symptômes douloureux. [121,122]

Les étiologies des douleurs neuropathiques les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant sont : [120,121]

- traumatismes compliqués d'une lésion nerveuse, avec ou sans fracture ;
- chirurgie orthopédique invasive ;
- atteintes neurologiques du cancer : envahissement, compression, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, amputation ;
- Autres envahissements : lymphangiome ;
- Atteintes nerveuses des affections neurologiques aiguës : Syndrome de Guillain-Barré ;
- Atteintes nerveuses des affections neurologiques chroniques : maladies dégénératives, maladies lysosomales, cytopathies, maladies de surcharge, neuropathies du SIDA ;
- Zona ;
- Névrome de cicatrice ;

Il semblerait que les lésions du système nerveux en population pédiatrique induisent moins de douleur neuropathique chez le jeune enfant que chez le grand enfant ou l'adulte, du fait d'une plus grande plasticité du système nerveux. [121]

Les experts se sont accordés pour admettre la généralisation des recommandations spécifiques concernant la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte à la prise en charge pédiatrique. [120]

L'amitriptyline, dont la galénique en suspension buvable sous forme de gouttes permet des adaptations thérapeutiques plus fines, est recommandée par les experts en première intention. L'AFFSAPPS, dans ses recommandations de bonnes pratiques de 2009, recommande de prescrire l'amitriptyline à la posologie de 0,3 à 1 mg/kg/j en une ou deux prises quotidiennes. En cas de prise unique elle sera administrée le soir, du fait des effets sédatifs. Le traitement doit être initié à dose faible et la posologie augmentée progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérance. La posologie considérée efficace est de 1mg/kg/jour. La posologie maximale tolérée sera poursuivie sur une durée minimum de 6 mois puis après réévaluation clinique, diminuée progressivement

jusqu'à la posologie minimale efficace. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez l'enfant n'est disponible que pour les indications d'énurésie nocturne à partir de 6 ans et d'épisode dépressif majeur. [120–122]

En cas d'échec partiel, l'AFSSAPS indique qu'une association de deux antalgiques ayant des mécanismes d'action différents pourra être envisagée.[120]

Une publication a étudié l'utilisation de l'amitriptyline par voie intraveineuse, dans un contexte de neuropathies intenses lorsque la voie orale n'est pas disponible. Cet essai a été réalisé chez 8 enfants. Les patients naïfs d'amitriptyline recevaient la posologie de 0,2mg/kg. Ceux prenant de l'amitriptyline par voie orale auparavant et pour lesquels la voie orale ne pouvait être conservée recevaient la moitié de la posologie orale par voie intraveineuse. La posologie était établie sur le principe d'une meilleure biodisponibilité de l'amitriptyline par voie intraveineuse comparativement à la biodisponibilité orale, de l'ordre de 50%, du fait d'un premier passage hépatique. [123]

La gabapentine est recommandée à la posologie de 10 à 30 mg/kg/j en trois prises. La prégabaline, utilisée fréquemment chez l'adulte, n'a pas l'AMM en pédiatrie. [120]

Des études cliniques doivent être réalisées en population pédiatrique afin d'évaluer, dans cette population spécifique, la prise en charge des douleurs neuropathiques.

AMITRIPTYLINE

1. Généralités

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique, imipraminique.

L'imipramine est l'une des deux premières molécules dont les propriétés antidépressives ont été découvertes par Roland Kühn en 1957.

L'amitriptyline a été découverte en 1960.

Les antidépresseurs imipraminiques ont été utilisés à partir des années 1960 à visée antidépressive. En parallèle, ils ont été étudiés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. [124]

2. Classification

Les antidépresseurs tricycliques ont été élaborés à partir de la phénothiazine. Ils sont nommés ainsi du fait de leur structure moléculaire à trois anneaux. Les imipraminiques

différent de la chlorpromazine par la substitution d'un pont éthylène au soufre du cycle médian de la phénothiazine. Leur cycle est heptagonal. Ils Parmi les imipraminiques, l'amitriptyline est un dibenzocycloheptadiène. [125]

La structure chimique de l'amitriptyline est présentée ci dessous dans la FIGURE 7 ci-après. [126]

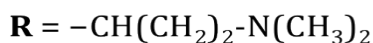
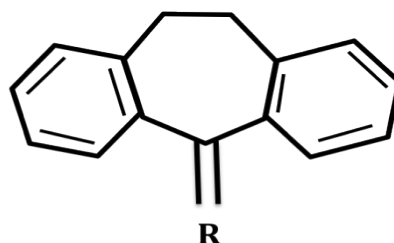


FIGURE 7 : Structure chimique de l'amitriptyline

3. Pharmacodynamie

3.1. Action pré-synaptique : blocage de la recapture des monoamines

L'amitriptyline agit au niveau pré-synaptique en inhibant la recapture des monoamines : la noradrénaline et la sérotonine. Elle possède une action mixte et non sélective. Ce blocage va renforcer l'action des contrôles inhibiteurs descendants. [34,127]

Le blocage de la recapture pré-synaptique de la sérotonine et de la noradrénaline induit une augmentation de la sérotonine, de la noradrénaline, du GABA dans l'espace pré-synaptique, ce qui améliore la suppression de la douleur.

L'amitriptyline a une puissance intermédiaire sur la sérotonine et la noradrénaline.[128]

3.2. Action post-synaptique

L'amitriptyline agit également au niveau post-synaptique où elle a une action antagoniste des récepteurs cholinergiques de type muscariniques, histaminiques H1, α_1 -adrénergiques et sérotoninergiques, surtout 5-HT₂. [125,127,129]

Les antidépresseurs tricycliques ont une action α -adrénergique post-synaptique en bloquant les récepteurs à l'histamine H1 et les récepteurs cholinergiques de type

muscariniques. Ils n'ont pas d'effet sur la recapture de la dopamine mais possèdent une activité dopaminergique indirecte par leur action adrénergique sur la désensibilisation des récepteurs dopaminergiques D2. [130]

L'action sur les récepteurs histaminiques est responsable de l'effet sédatif et d'une prise de poids éventuelle.

Les effets anticholinergiques sont centraux et périphériques et induisent certains effets indésirables.

3.3. Action sur les canaux sodiques

Une étude expérimentale a montré que les antidépresseurs tricycliques et notamment l'amitriptyline ont une action de blocage des canaux sodiques et ont ainsi une activité stabilisatrice de membrane qui interviendrait dans leur rôle antalgique. [65,130,131]

3.4. Activité NMDA

Un effet des antidépresseurs tricycliques sur le blocage des récepteurs NMDA est évoqué mais cela reste très controversé. [65]

4. Pharmacocinétique

4.1. Absorption

Après administration orale, les antidépresseurs tricycliques ont une bonne absorption. Le taux d'absorption de l'amitriptyline par voie orale à partir du tractus gastro-intestinal, est plus rapide le matin.

Leur concentration plasmatique maximale est atteinte après 1 à 4 heures.

Les effets anticholinergiques de type muscariniques et sédatifs de l'amitriptyline sont relatifs à la concentration en métabolite actif dans le plasma durant la phase d'absorption, ce qui explique que la tolérance soit meilleure en une prise le soir. [132]

4.2. Distribution

La liaison des antidépresseurs tricycliques aux protéines plasmatiques est importante, de l'ordre de 90%.

Ils ont une grande liposolubilité, ce qui induit une accumulation importante dans certains tissus, tels que les poumons, le cœur, les surrénales et les reins, davantage que dans le plasma ou le cerveau.

Ils traversent la barrière hémato-encéphalique.

Ils ont un grand volume de distribution (7 à 22 L/kg).

4.3. Métabolisme

L'amitriptyline a une biodisponibilité de 25 à 50% selon les individus après absorption orale.

Du fait d'un premier passage hépatique lors de l'administration par voie entérale, la biodisponibilité de l'amitriptyline est réduite d'environ 50% par rapport à l'administration par voie parentérale. [129]

Elle est métabolisée au niveau hépatique, où elle est déméthylée par l'intermédiaire du cytochrome CYP450 et plus particulièrement ses isoenzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4. L'effet du premier passage hépatique a un rôle clef dans le métabolisme de l'amitriptyline.

Son métabolisme débute par l'hydroxylation du noyau aromatique suivie de la conjugaison avec l'acide glucuronique, la déméthylation de la fonction amine de la chaîne latérale et la déamination.

Les amines tertiaires sont déméthylées en amines secondaires, physiologiquement actives, puis en amines primaires, inactives. L'amitriptyline, amine tertiaire, est ainsi métabolisée en amines secondaires, la nortriptyline, son métabolite actif principal, ou la desipramine.

Le polymorphisme génétique est responsable d'une variabilité de l'efficacité de l'amitriptyline en fonction des individus et nécessite d'effectuer des ajustements thérapeutiques. D'autres facteurs peuvent également intervenir tels que l'âge (métabolisme hépatique diminué chez la personne âgé), la dénutrition (du fait de la liaison de la molécule aux protéines plasmatiques) et d'autres facteurs alimentaires pouvant être à l'origine d'une diminution de l'absorption, ou encore les interactions médicamenteuses.

Il existe un polymorphisme génétique sur l'isoenzyme CYP2D6 responsable, chez certains patients, de modifications de la vitesse de leur métabolisme. Chez certains patients, métaboliseurs rapides, la prescription devra être évitée en raison du fort risque d'inefficacité. Sinon, la posologie initiale sera augmentée et un dosage biologique pour le suivi sera nécessaire. D'autres patients sont des métaboliseurs intermédiaires.

Dans ce cas, la posologie initiale sera majorée de 25% et un suivi biologique sera nécessaire pour les ajustements thérapeutiques. Enfin, certains patients métaboliseurs faibles, la prescription sera évitée du fait d'une majoration potentielle des effets indésirables.

S'agissant des patients atteints d'un polymorphisme génétique sur l'isoenzyme CYP2C19, s'ils sont des métaboliseurs rapides, la prescription devra être évitée. En revanche, s'ils sont des métaboliseurs intermédiaires, l'amitriptyline pourra être utilisée à une posologie identique, pour les métaboliseurs faibles, la posologie sera réduite de 50% et un suivi biologique sera nécessaire. [125,133]

Parmi les antidépresseurs imipraminiques, les amines secondaires, telles que la desipramine et la nortriptyline, présentent moins d'interactions car ce sont des inhibiteurs faibles du cytochrome CYP450 2D6.

Cependant, si au regard des données actuelles la nortriptyline est moins toxique que les autres antidépresseurs tricycliques, une revue Cochrane de 2015 étudiant l'utilisation de la nortriptyline dans la prise en charge de la douleur neuropathique ne recommande pas en première intention l'utilisation de ce traitement du fait d'un niveau de preuve insuffisant. Dans cette revue, l'efficacité était similaire à l'amitriptyline et l'importance des effets indésirables était identique. De plus, les amines secondaires, ne sont pas, à l'heure actuelle, commercialisées en France [134]

4.4. Elimination

80% des conjugués hydrosolubles sont excrétés par voie rénale et 20% dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de l'amitriptyline est de 22 à 40 heures.

Du fait d'une demi-vie d'élimination relativement longue, il est préférable de l'administrer en une dose unique quotidienne le soir. [129]

4.5. Relation concentration-activité

Le taux plasmatique d'efficacité minimale thérapeutique de l'amitriptyline est évalué entre 120 et 250 ng/ml. [129]

4.6. Délai d'action

Le délai d'action de l'amitriptyline est de 5 à 7 jours et son efficacité maximale peut être atteinte jusqu'à 5 semaines après le début du traitement en fonction de la durée de la titration. [34]

En cas d'efficacité du traitement il est conseillé de le poursuivre au minimum jusqu'à 6 à 8 semaines (dont deux semaines à posologie maximale tolérée) puis de diminuer progressivement la posologie jusqu'à l'obtention de la posologie minimale efficace. Etant donné que la plupart des études cliniques ne dépassent pas 6 semaines, il est difficile de donner une ligne de conduite quant à la durée optimale du traitement. [135,136]

5. Modalités d'arrêt

Il est préférable d'arrêter l'amitriptyline progressivement afin de limiter le risque de symptômes de sevrage. En effet, après 8 semaines ou plus de traitement il existe un risque de syndrome de sevrage. Cela peut se manifester selon quatre symptômes distincts :

- Troubles gastro-intestinaux et malaise généralisé avec frissons, céphalées, hyperhydrose, anxiété et agitation ;
- Troubles du sommeil avec insomnie, pouvant être associés à des rêves anormaux ;
- Syndrome parkinsonien ou akathisie ;
- Hypomanie ou manie ;

Il semblerait que les symptômes de sevrage soient plus sévères et plus fréquents chez l'enfant.

La plupart de ces symptômes sont expliqués par un rebond en acétylcholine et peuvent être limités par une réduction progressive de la posologie. [125]

6. Indications

L'amitriptyline a obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les indications suivantes : [137]

- Episode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé) ;
- Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte ;
- Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue (comprimés de 25mg et solution buvable de 40mg/ml uniquement) ;

Pour la douleur neuropathique du cancer, les antidépresseurs tricycliques ont un niveau de preuve B. [71]

7. Effets sur les symptômes douloureux

Les antidépresseurs tricycliques sont efficaces sur la douleur continue et paroxystique dans la neuropathie diabétique et post zostérienne.

Cependant, les effets sur les symptômes évocateurs de douleur sont controversés. L'effet serait modéré sur l'allodynie comparativement à la douleur spontanée.

Une revue Cochrane de 2015 étudie l'amitriptyline dans la prise en charge de la douleur neuropathique chez l'adulte. Cette revue précise le fait que l'amitriptyline est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de la douleur neuropathique, avec une réelle efficacité clinique. Cependant, il n'y a aucune preuve formelle de son efficacité dans les essais thérapeutiques, ni aucune preuve de son absence d'efficacité. Du fait de son efficacité clinique, l'amitriptyline doit être utilisée, mais il faut garder à l'esprit que l'efficacité n'est pas garantie chez tous les patients. D'autres études cliniques doivent être menées afin de trouver un traitement qui puisse davantage soulager les douleurs neuropathiques. [138]

8. Effet antalgique versus antidépresseur

L'efficacité antalgique de l'amitriptyline est indépendante de son effet antidépresseur. L'action antalgique est obtenue à des posologies plus faibles et est d'installation plus rapide que l'effet antidépresseur. [34,130]

Une étude clinique réalisée par Dworkin en 1985, a étudié si la réponse au traitement pouvait être prédite chez le patient douloureux chronique selon son profil psychologique. Cette étude a été réalisée dans deux groupes de patients, l'un dépressif l'autre non. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. [139]

Une méta-analyse de 39 études a été réalisée en 1992 afin d'évaluer si les antidépresseurs tricycliques avaient une activité antalgique propre ou si leur effet antalgique était secondaire à leur effet antidépresseur. Dans cette dernière hypothèse, leur effet pourrait être secondaire au traitement d'une dépression masquée ou existante, ou encore secondaire à leurs propriétés sédatives et enfin le fait d'un éventuel effet placebo.

Les résultats de cette méta-analyse indiquent que 71,8% des études retrouvent une différence statistiquement significative sur au moins l'un des paramètres de la douleur entre le traitement antidépresseur comparativement au placebo. 58% des patients rapportent au moins une amélioration de 50% de leur douleur. L'amitriptyline, utilisée dans 32,6% des études, est le traitement antidépresseur le plus fréquemment introduit. Plus de la moitié des études ont utilisé des posologies inférieures à celles utilisées habituellement dans le traitement d'un syndrome dépressif. L'effet antalgique n'est pas significativement différent en fonction de la posologie. Il n'y a pas non plus de différence concernant la présence ou l'absence d'un syndrome dépressif associé ou la présence ou l'absence d'un effet antidépresseur.

Au total, cette méta-analyse a permis de mettre en évidence que l'effet analgésique des antidépresseurs est indépendant de l'effet antidépresseur. [140]

9. Posologie

Le résumé des caractéristiques du produit recommande d'initier l'amitriptyline à une posologie comprise entre 12,5 et 25mg par jour, en une prise quotidienne.[129] En revanche, les recommandations plus récentes de la SFETD préconisent de l'initier à une posologie comprise entre 10 et 25mg et pour l'IASP à 25mg par jour en une à deux prises.[74,103]

Le traitement sera ensuite majoré de 12,5 à 25mg toutes les semaines selon le résumé des caractéristiques du produit [129], ou de 25mg tous les 3 à 7 jours selon l'IASP et la SFETD, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.[74,103]

La posologie moyenne efficace est de 75mg par jour. [74,98,103]

La posologie maximale préconisée est de 150mg par jour. Au delà de cette posologie, et en cas de nécessité de majorer l'amitriptyline, un dosage sanguin devra être réalisé. Si le taux sanguin du métabolite actif est inférieur à 100ng/ml la titration pourra être poursuivie avec précaution. Cependant, en pratique clinique courante, il n'est pas recommandé de dépasser cette posologie. [103]

Chez le sujet âgé, défini à partir de 65ans, il est recommandé d'initier à plus faible posologie et de diminuer les paliers de titration, en augmentant la posologie de 5mg afin de limiter les effets indésirables. Il est recommandé de ne pas dépasser la posologie de 75mg par jour d'amitriptyline chez ces patients afin de limiter le risque de chute et l'effet sédatif. [74,98]

En population pédiatrique la posologie recommandée par l'AFSSAPS, dans ses recommandations de 2009 était de 0,3 à 1 mg/kg/j en une ou deux prises quotidiennes. En cas de prise unique elle sera administrée le soir. Le traitement doit être initié à dose faible et la posologie augmentée progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérance. La posologie considérée efficace est de 1mg/kg/jour. Nous rappelons que l'utilisation de l'amitriptyline pour la prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant est basée sur un accord d'experts mais reste hors AMM. [120]

Une étude publiée en 1992, réalisée à Oxford, a étudié si l'amitriptyline à faible posologie avait un effet sur les douleurs chroniques non spécifiques. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, en cross-over, comparative contre placebo, les patients avaient des douleurs à type de brûlure ou d'endolorissement, qui ne répondaient pas à un antalgique conventionnel. Ils recevaient 25mg d'amitriptyline ou un placebo. Elle durait 6 semaines, réparties en deux périodes de 3 semaines, sans période de wash-out. 33 des 41 patients recrutés ont été intégrés dans l'analyse.

Les résultats de cette étude ont montré que l'amitriptyline induit une analgésie statistiquement significative à 25mg par jour comparativement au placebo, dès la première semaine. Cependant, les patients avaient reçu l'amitriptyline pendant la première période. Du fait de l'absence de période de wash-out, l'efficacité de l'amitriptyline était encore certainement présente.[141]

Enfin, l'effet antidépresseur n'est obtenu qu'à partir de 75mg par jour.[74]

10. Administration

L'administration se fait préférentiellement par voie orale en une à deux prises quotidiennes. [74,129]

Du fait de l'absence d'effet de premier passage hépatique, sa biodisponibilité par voie parentérale est environ doublée par rapport à celle d'une administration orale.[129] Cependant, bien qu'elle apparaisse dans le résumé des caractéristiques du produit, aucune société savante ne mentionne son utilisation dans cette indication. En effet, l'intérêt de cette voie d'administration par rapport à celui de la voie orale n'est pas validé.[34]

L'administration sous-cutanée est hors AMM. Le Conseil de l'Ordre précise dans un rapport du 30 juin 2000 que « Une prescription hors AMM n'est pas illégale. Elle n'est déontologiquement envisageable que dans la mesure où le prescripteur obéit à des

critères conformes aux données actuelles scientifiquement établies de la thérapeutique médicale. »[142]

Une revue de la littérature concernant l'utilisation de la voie sous-cutanée de médicaments en médecine palliative a été réalisée en 2012. Cette revue ne recommande pas l'utilisation de l'amitriptyline par voie sous-cutanée du fait de l'absence de références scientifiques.[143]

Une enquête a également été réalisée, auprès d'unités de soins palliatifs en 2011, sur l'utilisation de la voie sous-cutanée en situation palliative. Dans cette étude, 16 médecins administraient l'amitriptyline par voie sous-cutanée. L'administration sous-cutanée de l'amitriptyline provoquait des douleurs pour 30% des infirmiers interrogés en administration continue et pour 20% en discontinue. L'efficacité était estimée « modérée » par 11 des 16 utilisateurs. Cependant, du fait d'un trop faible taux de réponse, ces résultats ne sont pas extrapolables.[144]

11. Effets indésirables [126,129]

De nombreux effets indésirables sont rapportés avec les antidépresseurs tricycliques et limitent parfois leur utilisation.[145]

Cependant, la tolérance est obtenue en poursuivant le traitement et les effets indésirables deviennent moins fréquents. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de débiter le traitement à faible posologie. [125,129]

Les antidépresseurs tricycliques, sous forme d'amines secondaires, comme la nortriptyline, sont mieux tolérées mais ne sont plus commercialisés en France.

11.1. Effets indésirables périphériques

11.1.1. Anticholinergiques

Ils sont secondaires à l'action antagoniste de l'amitriptyline sur les récepteurs cholinergiques de type muscariniques M_1 : (par ordre de fréquence décroissante)

- Xérostomie ;
- Constipation ;
- Troubles de l'accommodation ;
- Tachycardie, palpitations ;
- Sueurs ;
- Troubles mictionnels avec dysurie voire rétention aiguë d'urines ;

11.1.2. Adrénolytiques

Ils sont secondaires à un blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques :

- Hypotension artérielle orthostatique ;
- Impuissance ;

11.2. Effets indésirables centraux

11.2.1. Antihistaminiques

Ils sont secondaires à l'action de l'amitriptyline d'antagonisme des récepteurs histaminiques de type H1 :

- Somnolence, sédation ; (fréquents)
- Prise de poids ;

11.3. Autres

11.3.1. Cardiovasculaires

- Hypotension artérielle orthostatique ;
- Tachycardie ;
- Augmentation du risque de mort subite d'origine cardiaque ;
- Ralentissement de la conduction cardiaque : bloc auriculo-ventriculaire II de type I (type Wenckebach ou Mobitz I) chez un patient présentant un bloc de branche préexistant ;
- Modifications ECG : allongement des intervalles QT, PR et du QRS ;
- Effet antiarythmique de type IA ;
- Syncope ;

Les effets indésirables cardiovasculaires sont dose-dépendant.

Une cohorte de 481.744 personnes a été constituée, sur une période de 6 ans, entre 1988 et 1993, soit 1.282.996 personnes-années, parmi lesquelles 58.956 personnes-années étaient sous antidépresseurs tricycliques dont 29.612 sous amitriptyline. L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre les antidépresseurs tricycliques et le risque de mort subite d'origine cardiaque.

Le risque augmente avec l'âge et est plus élevé chez les hommes. Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de mort subite d'origine cardiaque à posologie inférieure à 100mg par jour, l'odds ratio était de 0,97 (CI 95% : 0,72-1,29). A posologie

supérieure ou égale à 100mg par jour, on note une augmentation de 41% du risque par rapport aux non-utilisateurs d'amitriptyline avec un odds ratio de 1,41 (CI 95% : 1,02-1,95). A une posologie quotidienne de 300mg, l'odds ratio est de 2,53 (CI 95% : 1,04-6,12), soit une augmentation du risque de 2,5 fois.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées. Aucune de ces analyses n'a montré d'augmentation du risque à des posologies inférieures à 100mg par jour. Il est donc recommandé d'avoir une utilisation prudente aux posologies supérieures à 100mg par jour chez les patients présentant une augmentation du risque de mort subite. [146]

Plus récemment, Cohen, dans une étude publiée en 2000, a retrouvé une augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez les patients sous antidépresseurs tricycliques. La posologie de l'antidépresseur tricyclique n'était pas précisée dans l'étude. Le risque relatif ajusté à l'âge et au sexe est de 2,2 (CI 95% : 1,3-3,7). L'analyse stratifiée n'a pas montré d'augmentation significative du risque relatif d'infarctus du myocarde chez les patients ne prenant pas de traitements à visée cardiaque (excluant les anti-hypertenseurs et les hypolipémiants) : 1,8 (CI 95% : 0,9-3,4) à la différence de ceux sous traitement à visée cardiaque 2,6 (CI 95% : 1,1-6,2).[147]

En 2000, l'American Heart Journal publie un article dans lequel ils indiquent qu'il est préférable d'éviter d'utiliser les antidépresseurs tricycliques chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde. En effet, les antidépresseurs tricycliques sont apparentés à des antiarythmiques de classe IA. Deux études CAST puis CASTII ont été interrompues du fait d'une augmentation de la mortalité par arythmie chez les patients traités par anti-arythmiques à la suite d'un infarctus du myocarde. [148]

Il est recommandé d'utiliser les antidépresseurs tricycliques avec précaution chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire, d'effectuer un électrocardiogramme avant l'initiation du traitement chez les sujets de plus de 40 ans ou ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire et d'utiliser des posologies inférieures à 100mg/jour lorsque cela est possible. [136]

11.3.2. Neurologiques

Ces effets indésirables sont plus rares :

- Tremblements ;
- Symptômes extrapyramidaux occasionnels : dysarthrie ;
- Crise convulsive sur terrain prédisposé (rare : 3 à 6/1000) ;
- Syndrome confusionnel transitoire ;

- Ataxie ;

11.3.3. Psychiatriques

- Syndrome sérotoninergique (en association) ;
- Secondaires à la nature de la maladie dépressive :
 - Levée de l'inhibiteur psychomotrice avec risque suicidaire ;
 - Syndrome délirant ;
 - Manie ou hypomanie ;
 - Troubles du comportement ;
 - Anxiété ;

11.3.4. Gastro-intestinaux

- Dysgueusie avec amertume ou goût métallique ;
- Stomatite ;
- Nausées, vomissements ;

11.3.5. Réactions d'hypersensibilité

- Urticaire ;
- Angio œdème ;
- Hépatite cytolytique ou cholestatique : exceptionnelle ;

11.3.6. Hématologiques

- Hyperéosinophilie ;
- Leucopénie ;
- Agranulocytose ;
- Thrombopénie ;

11.3.7. Endocriniens

- Gynécomastie ;
- Galactorrhée ;

11.3.8. Effet de classe

- Augmentation du risque de fractures osseuses, de mécanisme inconnu ;

12. Contre-indications [129]

- Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle ;

- Risque de rétention aiguë d'urines liée à des troubles uréthro-prostatiques ;
- Infarctus du myocarde récent ;
- Association aux IMAO non sélectifs ;
- Hypersensibilité à l'amitriptyline ;

13. Interactions médicamenteuses

13.1. Médicaments sédatifs

Risque de majoration de l'effet dépresseur du système nerveux central : dérivés morphiniques, neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines et autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

13.2. Médicaments atropiniques

Risque de majoration des effets indésirables atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques et la clozapine.

13.3. Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Majoration du risque de survenue de crise convulsive : la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, ISRS), neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), méfloquine, bupropion, tramadol.

13.4. Syndrome sérotoninergique

Risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique en association avec certains traitements.

13.5. Associations contre-indiquées

- IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) : risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique ;
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes ;

13.6. Associations déconseillées

- Alcool : majoration de l'effet sédatif ;
- IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone), linézolide : risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

13.7. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : augmentation des concentrations sériques de l'antidépresseurs avec majoration du risque de convulsions et augmentation des effets indésirables.

14. Populations spécifiques

14.1. Personne âgée

La personne âgée est définie dans les études par un âge supérieur à 65ans.

Aux posologies usuelles, les personnes âgées présentent des taux plasmatiques plus importants d'amitriptyline. Les raisons ne sont pas évidentes mais la demi-vie plasmatique est augmentée, davantage en rapport avec une augmentation du volume de distribution, du fait d'une diminution de la teneur en eau et une augmentation de la graisse dans l'organisme, que d'une diminution de la clairance dans cette population de patients. Il est probable que la plus grande sensibilité aux effets indésirables soit davantage en rapport avec les propriétés pharmacodynamiques que les altérations pharmacocinétiques relatives à l'âge. [149–151]

C'est pourquoi il est conseillé d'adapter sa prescription en diminuant la posologie initiale et en effectuant une titration plus lente. Enfin, il est préconisé de ne pas dépasser la posologie de 75mg par jour du fait d'une plus grande sensibilité aux effets indésirables et aux risques potentiels, notamment de chute.[150–152]

14.2. Patient épileptique

Une étude de cohorte, sur une durée de 12 ans environ, publiée en 2015, étudiait l'association entre la prise d'un traitement antidépresseur et l'apparition de crises convulsives. 238.963 patients ont été inclus dans cette cohorte. Parmi eux, 209.476 patients ont reçu un traitement antidépresseur. Les résultats de cette étude ont montré une association statistiquement significative entre la prise d'un traitement antidépresseur et l'apparition de crises convulsives. L'hazard ratio à 5 ans des antidépresseurs tricycliques, ajusté à la posologie et à la durée, était de 2,32 [CI 95% : 1,79-3,01] avec pour l'amitriptyline un hazard ratio ajusté à 5ans de 1,94 [CI 95% : 1,35-

2,78]. Cependant, sur un total de 41.130 patients-années sous antidépresseurs tricycliques, seulement 82 patients ont présenté un événement.[152]

15. Formes pharmaceutiques [129]

- ELAVIL 25mg comprimé pelliculé ;
- LAROXYL 25mg comprimé pelliculé ;
- LAROXYL 40mg/ml solution buvable ;
- LAROXYL 50mg/2ml solution injectable ;
- LAROXYL 50mg comprimé pelliculé ;

16. Coût

L'amitriptyline est une molécule de faible coût. C'est un traitement de liste I, pris en charge à 65% par la sécurité sociale.

A la posologie moyenne de 75mg par jour, le coût quotidien du traitement revient à 0,21 euros. [129]

17. Thérapies combinées

L'efficacité de la prise en charge des douleurs neuropathiques par monothérapie est limitée avec seulement un tiers des patients déclarant une amélioration au moins modérée de la douleur. [153]

Les différents traitements utilisés dans la douleur neuropathique ont des propriétés pharmacodynamiques différentes. C'est pourquoi l'utilisation de thérapies combinées semble pertinente.

Une revue Cochrane de 2012 recueille 21 essais randomisés, contrôlés, soit un total de 1972 patients, dans lesquels ont été étudiés des thérapies combinées. [154] Parmi ces essais, deux ont étudié l'association des antidépresseurs tricycliques aux opioïdes : Khoromi en 2007 dans les lombalgies chroniques, et Mercadante en 2002.[155] Un essai publié en 2009 par Gilron, étudiait l'association de la nortriptyline avec la gabapentine.[156] Enfin, trois essais (Gomez-Perez en 1985, Gomez-Perez en 1996 et Graff-Radford en 2000) étudiaient l'association d'un antidépresseur tricyclique (nortriptyline ou amitriptyline) avec la fluphénazine (neuroleptique). [157,158]

Les études menées par Gomez-Perez étudiaient l'efficacité d'une bithérapie antalgique dans la prise en charge des polyneuropathies diabétiques associant la nortriptyline (à la

posologie de 60 mg/jour) à la fluphénazine (à la posologie de 3 mg/jour) contre placebo en 1985 ou contre la carbamazépine (jusqu'à 600 mg/jour) en 1996. Les auteurs ont montré une amélioration d'au moins 50% de la douleur avec la thérapie combinée. L'étude de 1996 n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes. [157]

Graff-Radford a étudié l'association de l'amitriptyline (jusqu'à 200 mg/jour) à la fluphénazine (jusqu'à 3 mg/jour), comparativement à chaque traitement en monothérapie ou à un placebo impur, le glycopyrrolate, chez des patients présentant une névralgie post-zostérienne. Les auteurs ont noté une amélioration des douleurs avec le traitement combiné et l'amitriptyline en monothérapie selon l'EVA mais aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée sur la base du McGill Pain Questionnaire.

Mercadante a réalisé une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en cross-over. L'objectif était l'utilisation de l'amitriptyline dans la prise en charge de douleurs neuropathiques d'origine cancéreuse chez des patients sous morphine. Les patients avaient une pathologie avancée et ne recevaient plus de traitement oncologique. [155]

L'amitriptyline était introduite à la posologie de 25mg puis augmentée au troisième jour à 50mg. Pour les patients âgés de plus de 65 ans, la posologie initiale était de 15mg puis augmentée à 30mg. Un bras de l'étude recevait l'amitriptyline et le second le placebo. Après 7 jours de traitement, les bras de l'étude étaient inversés. Aucun bénéfice significatif sur l'intensité douloureuse globale n'a été montré. Aucune différence sur la posologie du traitement opioïde ni sur la qualité de vie n'a été observée. Dans cette étude, il n'y avait pas de période de wash-out. L'activité résiduelle de l'amitriptyline serait de 1 à 4 jours, ce qui peut expliquer que ses effets pouvaient persister pendant la période placebo. L'effet de l'amitriptyline est uniquement significatif pour la douleur maximale rapportée par les patients. Par ailleurs, les auteurs ont également noté une augmentation significative des effets indésirables notamment de la somnolence, de la confusion et de la xérostomie. Les résultats de cette étude doivent tenir compte du fait qu'elle a été menée sur une petite population de 16 patients. [155]

Un essai clinique randomisé, en cross-over, publié en 2009 par Gilron, avait pour objectif d'étudier l'efficacité de l'association de la gabapentine et de la nortriptyline par rapport à une monothérapie utilisant l'un ou l'autre des traitements dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, chez des patients présentant une polyneuropathie

diabétique ou une névralgie post-zostérienne. Chaque patient a reçu chacun des trois traitements (la nortriptyline, la gabapentine, ou l'association de ces deux traitements) sur une période de 6 semaines. Les doses maximales cibles étaient de 3600mg pour la gabapentine et de 100mg pour la nortriptyline. L'objectif principal était l'évaluation moyenne de l'intensité de la douleur selon une échelle numérique, à posologie maximale tolérée.

Les résultats de cette étude ont montré que la douleur était significativement plus basse avec le traitement combiné comparativement à la gabapentine -0,9 [CI 95% -1,4 à -0,3] ou à la nortriptyline en monothérapie -0,6 [CI 95% -1,1 à -0,1]. Par ailleurs, les analyses en sous-groupes rapportent une amélioration statistiquement significative pour les patients diabétiques sous traitement par gabapentine associé à la nortriptyline 2,2 [CI 95% 1,5 – 2,8] comparativement à la nortriptyline en monothérapie 2,9 [CI 95% 2,3 – 3,6] ou à la gabapentine en monothérapie 3,1 [CI 95% 2,4 – 3,7]. Pour les patients suivis pour une névralgie post-zostérienne, l'effet global des traitements n'était pas significatif ($p=0,054$) probablement du fait d'un échantillon trop petit (29% des patients inclus ont une névralgie post-zostérienne contre 71% une neuropathie diabétique).

L'étude a montré que l'association de la nortriptyline et de la gabapentine dans la prise en charge de la polyneuropathie diabétique ou de la névralgie post-zostérienne induisait une diminution de la douleur moyenne quotidienne, comparativement à chacun de ces traitements en monothérapie. [156]

En 2015, Finnerup réalise une méta-analyse dans laquelle deux études étudient l'association de la gabapentine à la morphine pour la première ou à la nortriptyline pour la seconde, comparativement à chaque traitement en monothérapie, ont montré une supériorité des bithérapies comparativement aux monothérapies, à faible posologie et sans effet indésirable supplémentaire. [98]

Les recommandations concernant les thérapies combinées préconisent d'associer deux molécules qui ont un mécanisme d'action différent.

La méta-analyse de Finnerup en 2015 rapporte des résultats non concluants concernant les thérapies combinées. Cependant, l'association d'un antidépresseur tricyclique ou de la duloxétine à la gabapentine ou à la prégabaline, est proposée en alternative à la majoration des posologies des traitements en monothérapies en cas de réponse partielle, mais d'autres études cliniques doivent être menées afin de préciser les effets des thérapies combinées. [98,154]

Les thérapies combinées présentent un intérêt lorsque la monothérapie n'est que partiellement efficace ou bien lorsque le patient présente des effets indésirables invalidants. Elles permettraient d'obtenir une efficacité clinique supérieure, du fait de l'association de traitements présentant un mécanisme physiopathologique différent, avec des posologies moins élevées, ce qui permettrait d'améliorer leur profil de tolérance. Il peut également être intéressant d'associer un traitement à début d'action rapide à un second qui présente un délai d'action plus long. Il faut cependant tenir compte du fait que les effets indésirables peuvent également se majorer, que les coûts seront augmentés, que la polymédication peut être responsable d'interactions médicamenteuses, et enfin que cela peut également diminuer l'adhésion au traitement. [103,159]

Il est recommandé d'administrer tout d'abord un premier traitement en monothérapie, afin d'améliorer la sécurité pharmacologique et de limiter la polymédication. Si la monothérapie est tolérée et efficace le traitement sera réévalué régulièrement. Si le traitement n'est pas toléré il devra être arrêté. Enfin, s'il est partiellement efficace à posologie maximale tolérée, un second traitement, dont le mécanisme d'action sera différent, pourra être introduit et titré. Cette méthode risque de limiter la posologie du second traitement du fait d'une majoration des effets indésirables. L'autre possibilité est de débiter la bithérapie de manière simultanée à la posologie maximale tolérée. Cette méthode devrait permettre d'obtenir un meilleur équilibre. Elle est intéressante notamment en cas d'introduction d'un traitement dont l'effet maximal nécessite plusieurs semaines. L'introduction en parallèle d'un second traitement dont l'efficacité est immédiate permettra ainsi une analgésie plus rapide. Le risque d'effets indésirables est additif, les interactions seront également augmentées. Le risque est de créer un schéma thérapeutique plus difficile à respecter pour le patient et d'obtenir une moins bonne adhésion au traitement. [153]

DEUXIEME PARTIE : ENQUETE DE PRATIQUE

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Objectifs

Les soins palliatifs sont une discipline relativement récente.[11] De ce fait, peu de recommandations spécifiques à la prise en charge palliative ont été élaborées. La prise en charge d'une douleur nociceptive est bien codifiée.[2,3] A l'inverse, même si les douleurs neuropathiques sont fréquentes, leurs traitements sont moins connus. Les pratiques diffèrent en médecine palliative du fait de la diversité des pathologies prises en charges et de l'état général du patient. C'est pour cette raison que nous avons souhaité recueillir, auprès d'un grand nombre de médecins exerçant la médecine palliative, leur pratique concernant la prise en charge de ce type spécifique de douleur, en se limitant plus particulièrement à une molécule, l'amitriptyline.

L'objectif principal de cette étude est d'effectuer un état des lieux de l'utilisation de l'amitriptyline par les médecins exerçant en soins palliatifs en France.

1.2. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive, observationnelle, multicentrique. Il s'agit d'un état des lieux de l'utilisation d'une thérapeutique, l'amitriptyline, par les médecins exerçant en soins palliatifs en France.

L'étude a été réalisée de manière anonyme, informatisée, à l'aide d'un questionnaire auto-administré auprès des médecins exerçant en soins palliatifs en France.

1.3. Population cible

La population cible de l'étude est l'ensemble des médecins exerçant dans une structure prenant en charge des patients en soins palliatifs en France : équipe mobile de soins palliatifs, hospitalière ou ambulatoire, unité de soins palliatifs, réseau de soins palliatifs. Les structures de soins concernées peuvent à la fois être publiques (CHU, CHL...) mais également privées (cliniques).

Nous avons choisi d'exclure les médecins exerçant dans une structure de soins palliatifs ne répondant pas aux critères indiqués ci-dessus.

La seconde question interrogeait les participants sur le lieu d'exercice professionnel. Elle nous a donc permis d'exclure les questionnaires des participants non concernés par l'étude selon les critères que nous avons déterminés.

1.4. Préalable au recueil de données

Préalablement au recueil de données, nous avons effectué une étude de la littérature sur le sujet. Cela nous a permis de confirmer la pertinence de notre questionnement, et aidé à construire notre questionnaire. [Annexe 2]

Nous avons effectué une étude de la littérature sur la douleur neuropathique et sa prise en charge thérapeutique par l'amitriptyline.

Elle a été effectuée en utilisant PubMed, ScienceDirect, SUDOC et Google.

De plus, une demande à la Bibliothèque Inter-universitaire de Santé de Paris (BIUM) a été effectuée par e-mail afin de compléter notre recherche par les archives de la Banque de Données de Santé Publique (BDSP), EMBASE et le catalogue national de l'enseignement supérieur.

Les termes MeSH utilisés, dans des ordres différents et avec les opérateurs booléens AND, OR ont été : amitriptyline, neuropathic pain, neuralgia, cancer, cancer pain, drug therapy, palliative care, pharmacology, treatment, combination pharmacotherapy, pediatric, subcutaneous, intravenous administration, depression, cardiovascular diseases.

Nous avons également contacté le laboratoire TEOFARMA en Italie, par téléphone, afin d'obtenir des données complémentaires sur l'amitriptyline. Le laboratoire n'a pas souhaité nous transmettre d'autres informations que le résumé des caractéristiques du produit.

Le questionnaire a été conçu selon différentes parties, allant du plus général au particulier. Nous avons utilisé des branchements conditionnels afin que les questions ne concernant pas certains participants disparaissent de leur écran, et permettre ainsi de réduire leur temps de réponse et d'améliorer la lisibilité du questionnaire soumis.

Nous avons utilisé des questions fermées afin, là encore, en vue de diminuer le temps de réponse et de favoriser le taux de réponse. Le questionnaire était également construit avec quelques questions ouvertes afin de limiter les biais. Nous avons utilisé à plusieurs reprises une échelle de Likert à quatre variables. Il s'agit d'une échelle intuitive, proposant des choix de réponses allant d'un extrême à l'autre, d'évaluation des attitudes et comportements. Nous avons volontairement choisi de la construire sur un modèle

unipolaire à quatre variables afin d'éviter une certaine neutralité dans la réponse aux questions. [160]

Chaque praticien a été assuré du respect de son anonymat afin qu'il puisse répondre librement.

Notre questionnaire a été testé préalablement auprès de quatre médecins exerçant en médecine palliative puis retravaillé avant d'être adressé à l'ensemble de la population cible.

Le temps nécessaire au remplissage du questionnaire a ainsi pu être précisé et estimé à 15 minutes.

La première partie du questionnaire permet de décrire l'échantillon, la seconde de recueillir des généralités au sujet de l'amitriptyline et la dernière d'étudier plus spécifiquement la prise en charge pédiatrique.

Nous avons défini des variables permettant d'établir un panorama des pratiques :

- Structure d'exercice du médecin interrogé ;
- Nombre d'années d'exercice ;
- Type de formation en soins palliatifs ;
- L'utilisation d'échelles d'évaluation de la douleur neuropathique ;
- Les modalités d'utilisation de l'amitriptyline, la voie d'administration, la posologie, la titration, les effets indésirables redoutés ;
- L'utilisation spécifique de l'amitriptyline dans le cas où le patient présente un syndrome dépressif associé ;
- Le relais de l'amitriptyline par voie intraveineuse ;
- La place de la bithérapie à visée antalgique neuropathique ;
- L'utilisation de l'amitriptyline pour la prise en charge des douleurs neuropathiques en pédiatrie ;

1.5. Recueil de données

Afin de recueillir les e-mails des médecins exerçant dans une structure de soins palliatifs, nous avons utilisé l'annuaire national de la SFAP qui répertorie l'ensemble des structures de médecine palliative et le nom du médecin responsable, un numéro de téléphone ainsi qu'une adresse e-mail. Nous avons également utilisé une mailing-list disponible au sein de notre service de soins palliatifs, réalisée lors de précédents travaux, que nous avons réactualisée par l'intermédiaire d'internet mais aussi en

appelant certaines structures. Enfin, nous avons utilisé la mailing-list des anciens étudiants du DESC (Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires) de médecine de la douleur et médecine palliative depuis cinq ans.

Nous avons sollicité la SFAP en vue de la diffusion de notre questionnaire. Concomitamment, une demande similaire a été effectuée dans le cadre d'un autre projet de recherche réalisé au sein de notre service de soins palliatifs. Cependant, il n'a été donné suite à aucune de ces demandes.

Un e-mail a été adressé aux médecins, expliquant l'objectif de ce travail de recherche. Il précisait que cette étude préservait leur anonymat, les remerciait de leur participation et les informait que les résultats de l'étude leurs seraient communiqués. Nous avons également indiqué dans l'intitulé de l'e-mail que cette étude était adressée aux médecins de soins palliatifs. [Annexe 1]

Nous avons réalisé le recueil de données par l'intermédiaire du logiciel SurveyMonkey® qui est un logiciel de sondage sur internet, développé en 1999 par Ryan Finley.

Nous avons choisi ce logiciel car il est d'une grande facilité d'accès. Par ailleurs, il est possible de répondre au sondage d'un ordinateur mais aussi d'un smartphone ou d'une tablette. De plus, les réponses des participants sont directement enregistrées sans que ceux-ci n'aient besoin de répondre par e-mail. La durée du questionnaire est plus brève car les participants ont, pour la plupart des questions, de simples cases à cocher. Le logiciel mémorise les adresses IP (Internet Protocol) des ordinateurs, par l'intermédiaire des cookies, ce qui permet d'éviter qu'un participant réponde au sondage plusieurs fois, afin de ne pas biaiser les résultats. Enfin, les réponses sont sécurisées c'est à dire qu'aucun participant ne peut consulter celles des autres.

1.6. Déroulement de l'enquête

L'enquête s'est déroulée entre le 2 mai 2016 et le 15 juillet 2016.

L'e-mail adressé aux médecins comportait un lien hypertexte redirigeant vers le questionnaire sur internet.

Les médecins ont été sollicités à quatre reprises, par l'intermédiaire d'un e-mail de rappel.

1.7. Analyse de données

Les données de l'échantillon ont été saisies sur le logiciel Excel et analysées à l'aide du logiciel SAS.

Nous avons sollicité l'aide d'un médecin de santé publique pour l'analyse statistique descriptive.

2. RESULTATS

2.1. Echantillon

Nous avons envoyé 512 e-mails et reçu 249 réponses au questionnaire.

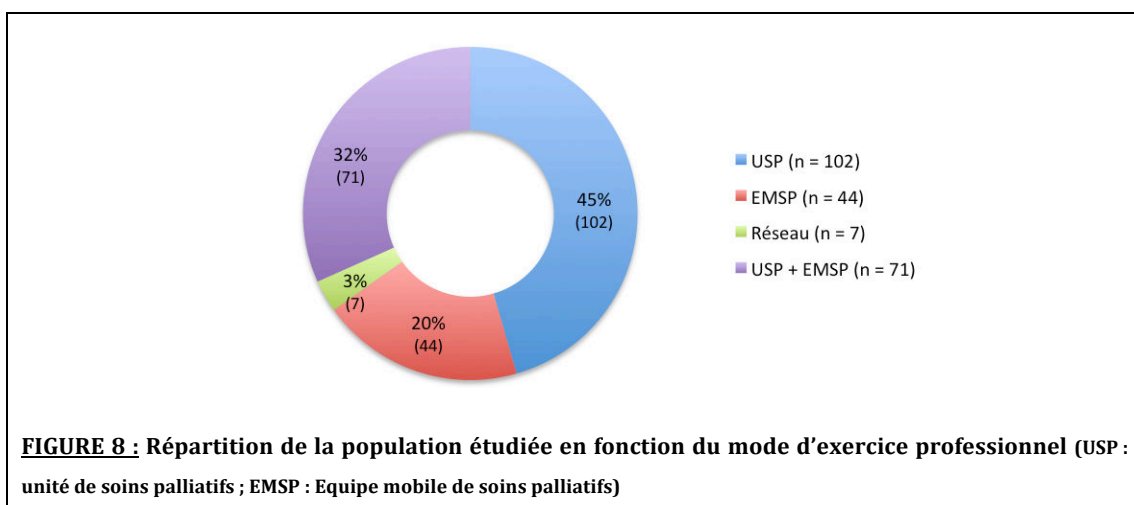
Nous avons exclu 23 questionnaires de l'analyse statistique selon les critères d'exclusion précisés dans le paragraphe « Matériels et Méthodes ». Ces praticiens n'exerçaient pas spécifiquement en médecine palliative. Parmi ces 23 participants, 8 exerçaient en oncologie, 6 en centre d'étude et de traitement de la douleur, 4 en Hospitalisation à domicile, 2 dans un service avec des lits identifiés de soins palliatifs, 1 en médecine polyvalente, 1 en pédiatrie et 1 était interne.

Nous avons retenu 226 questionnaires pour l'analyse statistique.

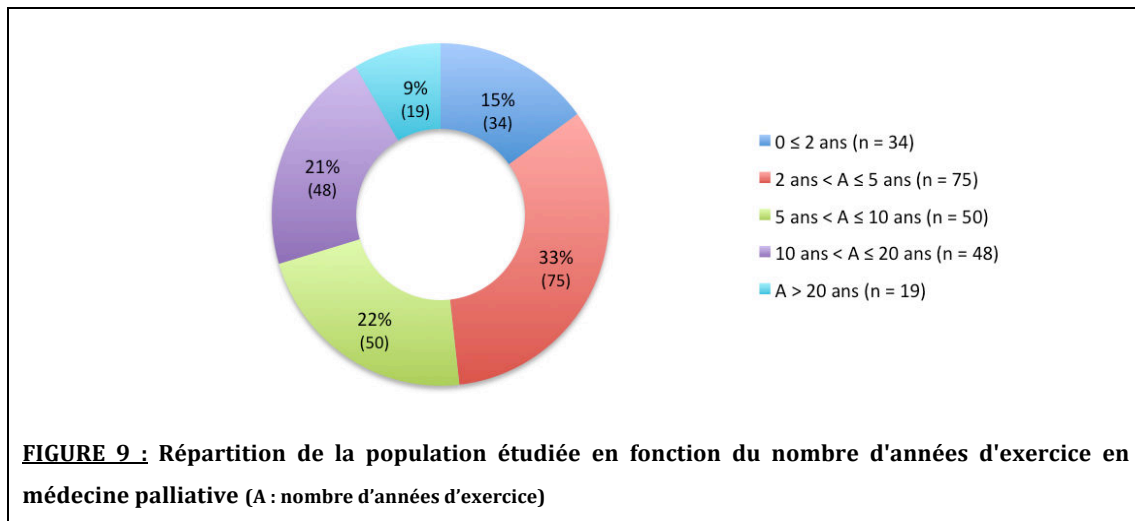
Le taux de participation est de 48,6%.

Parmi la population étudiée 72% (n= 161) sont des femmes et 28% (n= 64) des hommes. Un participant a ignoré cette question.

Les modalités d'exercice professionnel des 226 participants sont représentées dans la FIGURE 8. Une réponse était non appropriée, et un participant a ignoré la question.



Nous avons représenté dans la FIGURE 9 le nombre d'années d'exercice en médecine palliative pour chacun des 226 participants.



Nous avons interrogé les participants sur leurs différentes formations en médecine palliative et douleur.

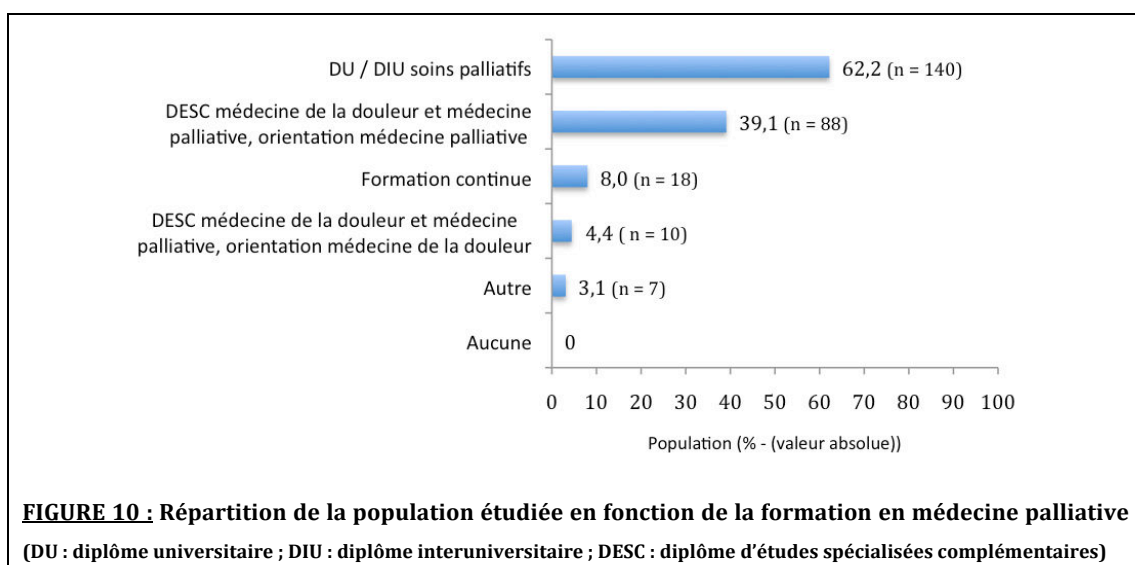
Etait considérée comme formation en médecine palliative ou douleur, toute formation réalisée pendant le troisième cycle des études médicales, ou à posteriori, en complément de la formation initiale des médecins interrogés.

Formation en médecine palliative

Les formations en médecine palliative de la population étudiée sont présentées dans la FIGURE 10. Les participants pouvaient réaliser plusieurs formations.

Aucun des médecins interrogés n'a déclaré n'avoir aucune formation en médecine palliative.

Un participant a ignoré la question.



Parmi les 7 médecins (3,1%) déclarant avoir une formation non spécifique (« autre ») en médecine palliative, les formations citées sont les suivantes :

- DIU (Diplôme Inter-Universitaire) Soins oncologiques de support (1 médecin) ;
- DIU d'éthique (3 médecins) ;
- Master (1 médecin) ;
- Deux médecins ont signalé qu'ils avaient reçu une formation à l'étranger, dont un aux Etats-Unis, sans toutefois spécifier l'intitulé de la formation ;

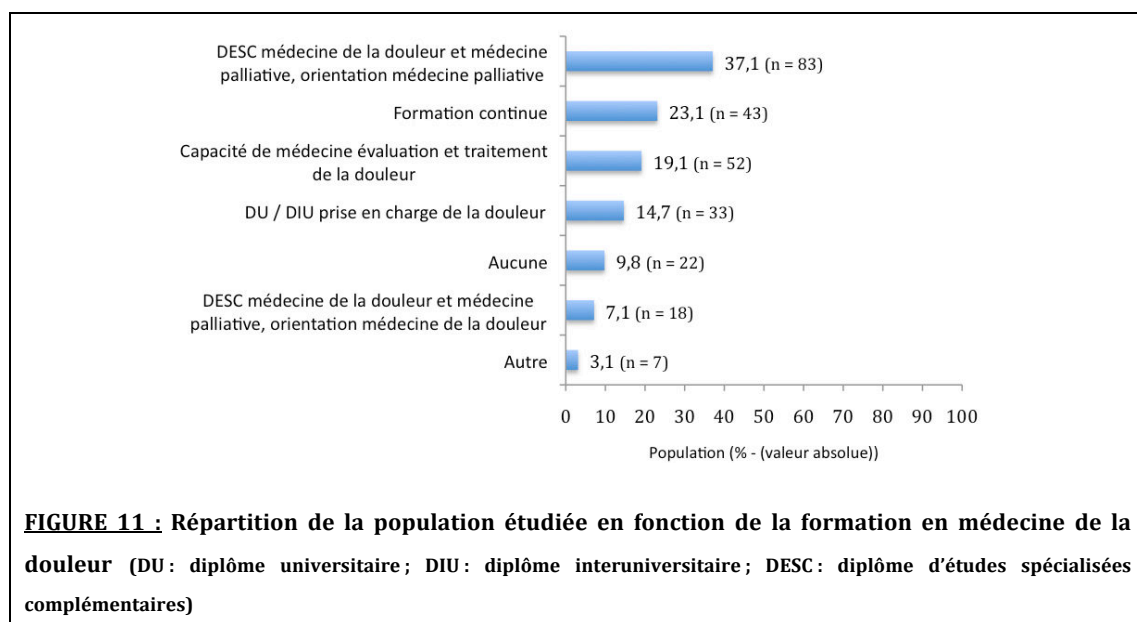
Formation en douleur

Les formations en douleur de la population étudiée sont présentées dans la FIGURE 11.

Les participants pouvaient réaliser plusieurs formations.

Un participant n'a pas répondu à la question.

9,8% des médecins (n = 22) n'ont pas de formation spécifique en douleur.

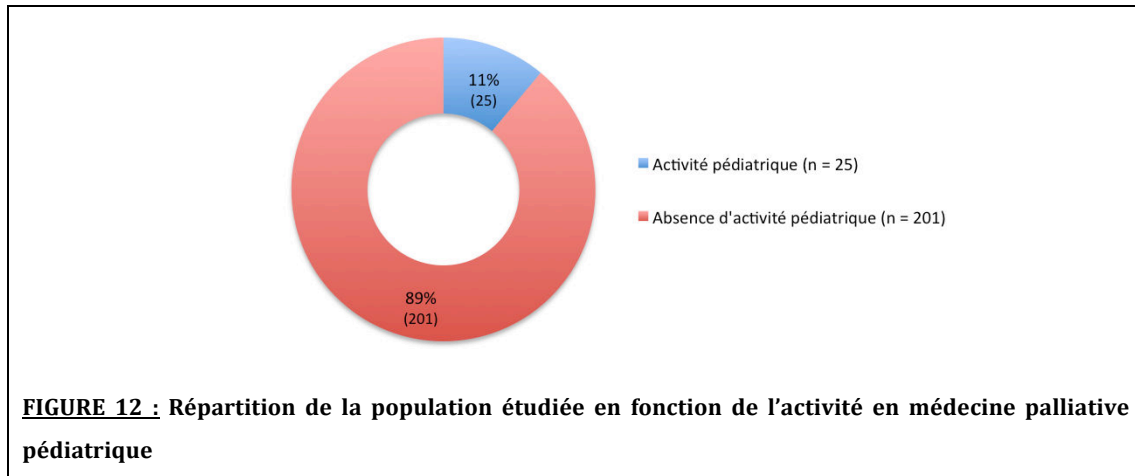


Parmi les 7 praticiens (soit 3,1%) déclarant avoir une formation non spécifique (« autre ») en médecine de la douleur, les formations citées sont les suivantes :

- DU Douleur en oncologie (1 médecin) ;
- DIU Soins oncologiques de support (1 médecin) ;
- DES d'anesthésie-réanimation en formation initiale (3 médecins) ;
- Master II de thérapeutique (1 médecin) ;
- Un médecin a reçu une formation en douleur aux Etats-Unis ;

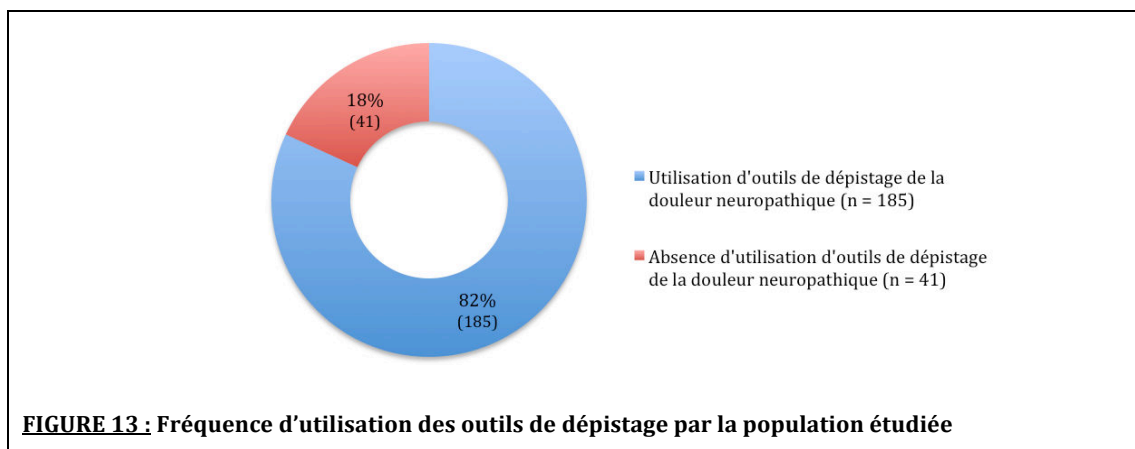
Activité pédiatrique

Parmi les 226 médecins interrogés, 11,1% (n= 25) exercent une partie de leur activité en médecine palliative pédiatrique. Les résultats sont présentés dans la FIGURE 12.



2.2. Outils de dépistage de la douleur neuropathique

81,9% des praticiens (n = 185) utilisent des outils de dépistage de la douleur neuropathique. Ces résultats sont présentés dans la FIGURE 13.



Parmi les 81,9% (n = 185) des médecins utilisant des outils de dépistage de la douleur neuropathique, 92,4% (n= 171) utilisent toujours ou souvent le DN4. Aucun ne l'utilise jamais. Les autres échelles de dépistage ne sont que rarement utilisées.

Parmi les 81,9% participants utilisant des outils de dépistage, 16 (8,6%) n'ont pas répondu à la question concernant les échelles LANSS pain scale et NPQ, et 18 (9,7%) concernant les échelles ID Pain et Pain Detect.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 14.

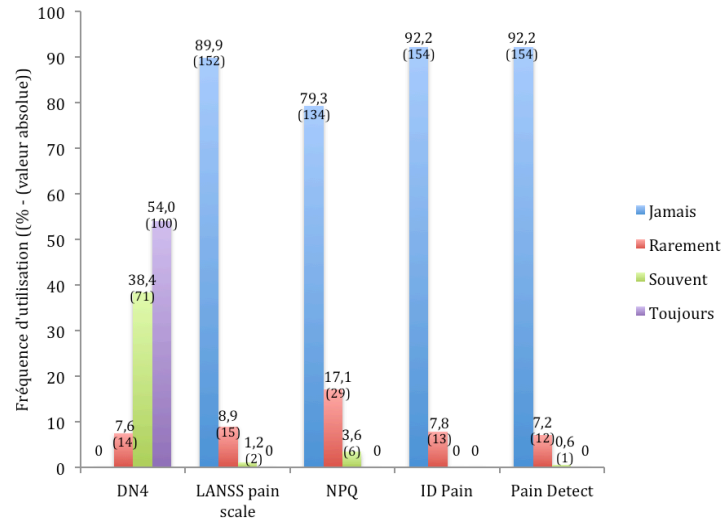


FIGURE 14 : Fréquence d'utilisation des échelles de dépistage de la douleur neuropathique, parmi la population étudiée déclarant les utiliser, selon une échelle de Likert (DN4 : Douleur Neuropathique en 4 questions ; LANSS : Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs ; NPQ : Neuropathic Pain Questionnaire)

2.3. Généralités sur l'amitriptyline

Concernant les contextes spécifiques d'utilisation préférentielle de l'amitriptyline pour la prise en charge d'une douleur neuropathique, 45,5% (n = 85) des médecins l'introduisent préférentiellement lorsque le patient présente des troubles du sommeil ou une douleur à recrudescence nocturne associés, 41,7% (n = 78) dans un contexte anxieux et/ou dépressif.

Dans certaines situations, les praticiens préféreront l'amitriptyline du fait de sa galénique qui est disponible soit en suspension buvable sous forme de gouttes soit par voie intraveineuse, respectivement pour 5,3% (n = 10) et 6,4% (n = 12) d'entre eux.

12,8% (n = 24) ne l'introduisent dans aucun contexte spécifique.

17,3% (n = 39) des participants ont ignoré la question.

Les contextes spécifiques d'utilisation de l'amitriptyline par la population d'étude sont regroupés dans la FIGURE 15.

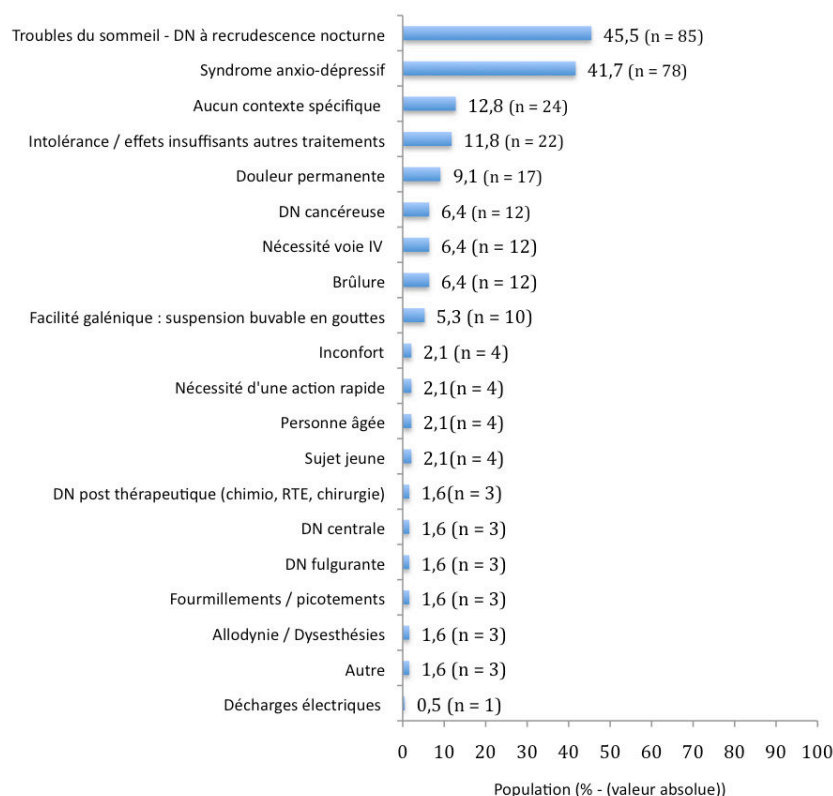


FIGURE 15 : Répartition de la population étudiée en fonction des contextes spécifiques d'utilisation de l'amitriptyline (DN : douleur neuropathique, IV : intraveineux, chimio : chimiothérapie, RTE : radiothérapie)

La posologie initiale de prescription d'amitriptyline est comprise entre 5 et 12,5mg par jour pour 58% (n= 126) de la population d'étude.

10 participants (4,4%) ont ignoré cette question.

Ces résultats sont présentés dans la FIGURE 16.

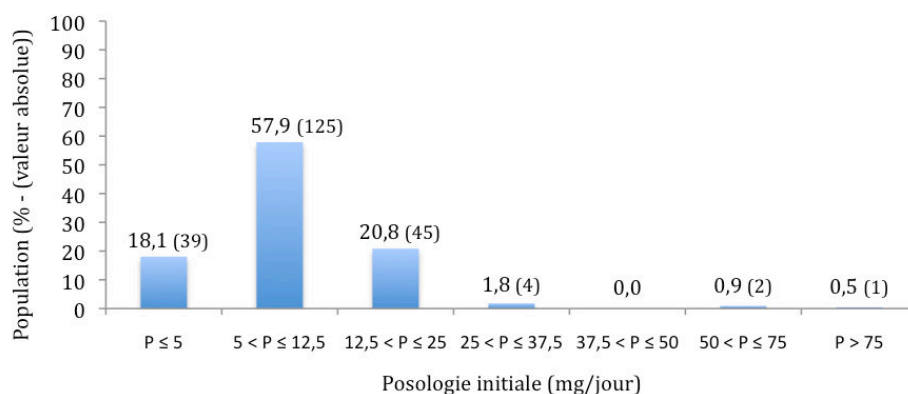
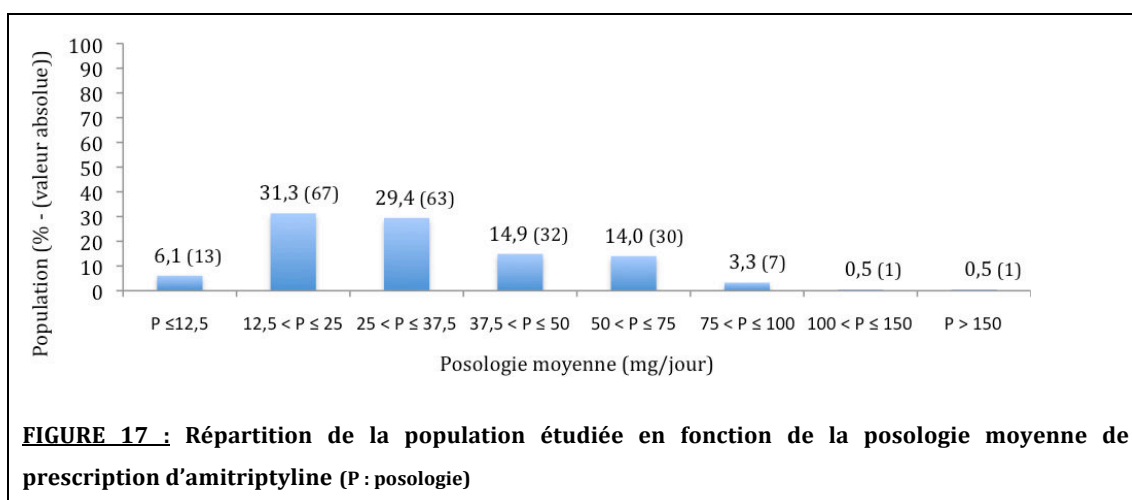


FIGURE 16 : Répartition de la population étudiée en fonction de la posologie initiale de prescription d'amitriptyline (P : posologie)

La posologie moyenne d'amitriptyline prescrite par la population d'étude est comprise entre 12,5 et 37,5 mg par jour pour 60,7% (n = 130) des médecins.

12 participants (5,3%) ont ignoré cette question.

Ces résultats sont présentés dans la FIGURE 17.



2.4. Modalités d'administration

L'administration préférentielle de l'amitriptyline en une prise quotidienne par voie orale est le choix de notre population, toujours pour 34% (n = 71), à souvent pour 55% (n = 115). La prise d'amitriptyline par voie orale de manière biquotidienne est souvent réalisée pour 16,8% (n = 30) des praticiens.

L'administration discontinue par voie intraveineuse est essentiellement réalisée en une prise quotidienne, toujours pour 17% (n = 35) à souvent pour 45% (n = 29) de notre population. L'administration intraveineuse discontinue en 2 ou 3 prises quotidiennes n'est jamais réalisée respectivement pour 60% (n = 102) et 86% (n = 137) de la population. L'administration intraveineuse continue n'est jamais réalisée pour 77% (n = 125) des praticiens interrogés.

8 participants (3,5%) ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 18.

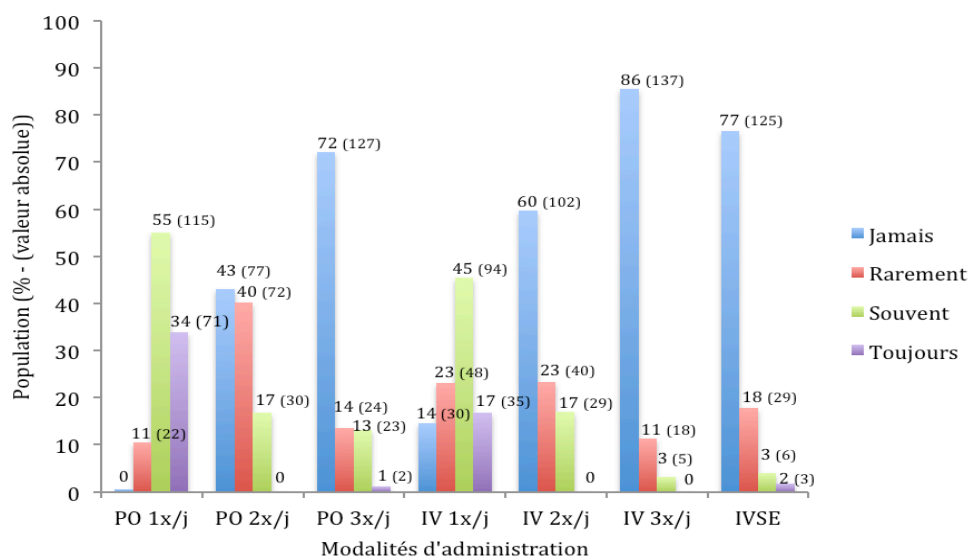


FIGURE 18 : Répartition de la population étudiée en fonction des modalités d'administration de l'amitriptyline, selon une échelle de Likert (PO : per os ; j : jour ; IV : intraveineux ; IVSE : intraveineux continu)

2.5. Utilisation sous-cutanée

Parmi la population étudiée, 47,4% (n = 101) utilisent l'amitriptyline par voie sous-cutanée.

5,8% (n = 13) ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 19.

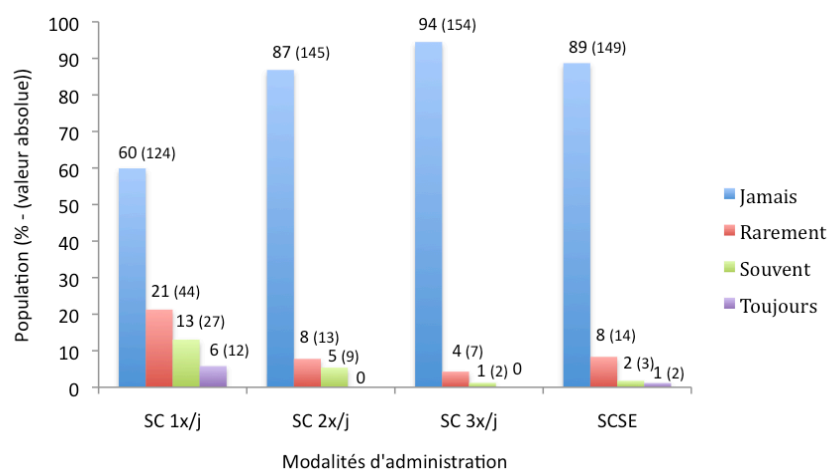


FIGURE 19 : Répartition de la population étudiée en fonction des modalités d'administration de l'amitriptyline par voie sous-cutanée (SC), selon une échelle de Likert (SC : sous-cutanée ; SCSE : sous-cutanée continue ; j : jour)

Parmi les 47,4% (n = 101) utilisant l'amitriptyline par voie sous-cutanée, 77,2% (n = 78) en ont indiqué le ou les motifs :

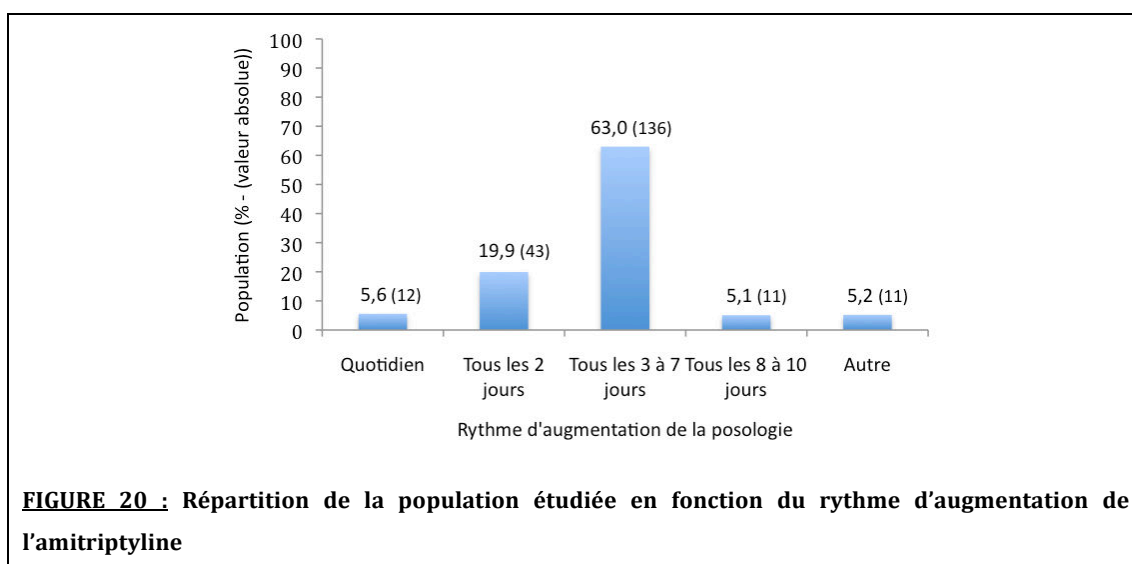
- L'impossibilité ou les difficultés d'utilisation de la voie orale, pour 5,1% (n = 4) ;
- L'impossibilité ou les difficultés d'utilisation de la voie intraveineuse pour 1,3% (n = 1) ;
- L'impossibilité ou les difficultés d'utilisation de la voie orale et intraveineuse pour 93,6% (n = 73) ;

2.6. Titration de l'amitriptyline

Concernant le rythme d'augmentation de la posologie de l'amitriptyline lors de la titration, 62,5% (n = 135) de la population étudiée l'augmente tous les 3 à 7 jours.

10 participants (4,4%) ont ignoré la question. 3 ont répondu de manière inappropriée.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 20.



5,2% des praticiens interrogés (n = 11) réalisent une autre méthode de titration :

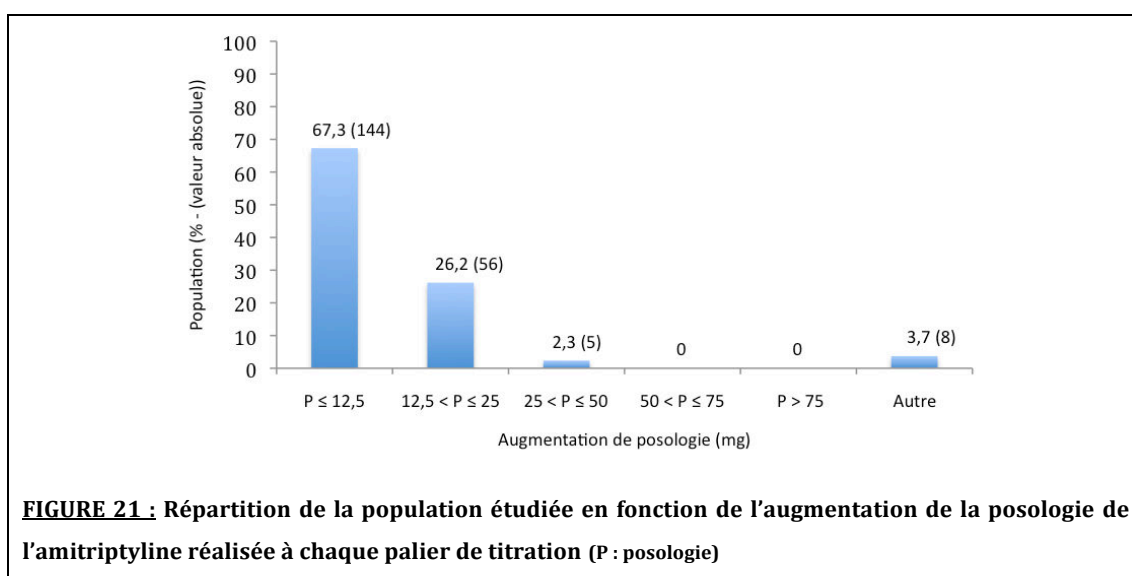
- 10 participants ont une prise en charge variable :
 - 5 participants adaptent leur prescription selon la tolérance et l'efficacité. Un d'entre eux augmente la posologie tous les 8 à 10 jours ou tous les 3 à 7 jours en cas de bonne tolérance ;
 - 3 participants adaptent leur prescription en fonction du patient : 1 participant augmente la posologie de tous les 2 jours à tous les 5 à 6 jours, 1 participant adapte sa prescription en fonction de l'âge et des traitements psychotropes, un dernier augmente tous les 3 à 7 jours chez la personne âgée et tous les 2 jours s'il s'agit d'une douleur neuropathique intense ;
 - 1 participant augmente tous les 2 à 3 jours en fonction du contexte ;

- 1 participant ne précise pas sa prise en charge ;
- 1 participant majore la prescription tous les deux jours si le traitement est administré par voie orale et quotidiennement si l'administration est intraveineuse ;

Concernant l'augmentation de posologie réalisée à chaque palier de titration, 67,3% (n = 144) de la population augmente l'amitriptyline d'une posologie inférieure ou égale à 12,5mg.

12 participants (5,3%) ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 21.



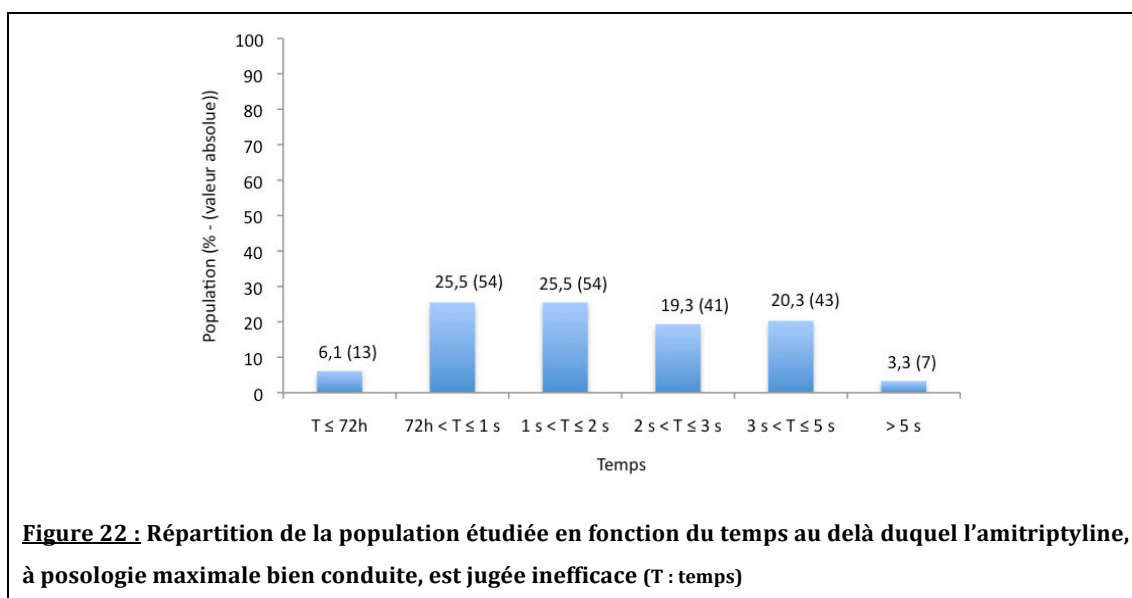
Parmi les 3,7% (n = 8) effectuant une autre augmentation de posologie :

- 1 participant augmente la posologie de 2mg ou 50% de la posologie précédente ;
- 1 participant augmente la posologie de 30 à 50% de la posologie précédente ;
- 2 participants augmentent la posologie de 5 à 10mg puis 25mg au delà de 25mg ;
- 1 participant augmente la posologie de 10mg puis 10 ou 25mg selon la réponse ;
- 1 participant augmente la posologie à 8mg puis 15mg, 25mg, 50mg et 75mg ;
- 1 participant augmente chaque palier d'une posologie inférieure à 12,5mg par voie orale et entre 12,5 et 25mg par voie intraveineuse ;
- 1 participant adapte sa prescription en fonction de l'efficacité et de la tolérance ;

2.7. Efficacité de l'amitriptyline

Nous présentons dans la FIGURE 22 la répartition de la population étudiée en fonction du temps au delà duquel l'amitriptyline, à posologie maximale bien conduite, est jugée inefficace.

14 participants (6,2%) ont ignoré la question.



Prise en charge en cas d'échec à posologie maximale :

Lors de l'échec de l'amitriptyline à posologie maximale, 52,8% (n = 113) des praticiens vont arrêter ce traitement et introduire une autre molécule à visée antalgique neuropathique.

La plupart des médecins poursuivront l'amitriptyline et introduiront une autre molécule à visée antalgique neuropathique, un antiépileptique, avec une préférence pour la prégabaline dans 51,4% (n = 110) des cas.

Toutefois, la population d'étude pouvait répondre à plusieurs items de prise en charge. Les résultats de certains participants sont variables. En effet, certains arrêtent l'amitriptyline mais introduisent également la prégabaline (18,2% soit 39) ou la gabapentine (11,2% soit 24), la kétamine (11,7% soit 25) ou encore la morphine (13,6% soit 29).

L'un des participants concernés n'a pas justifié sa réponse.

5,3% des participants (n = 12) ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 22.

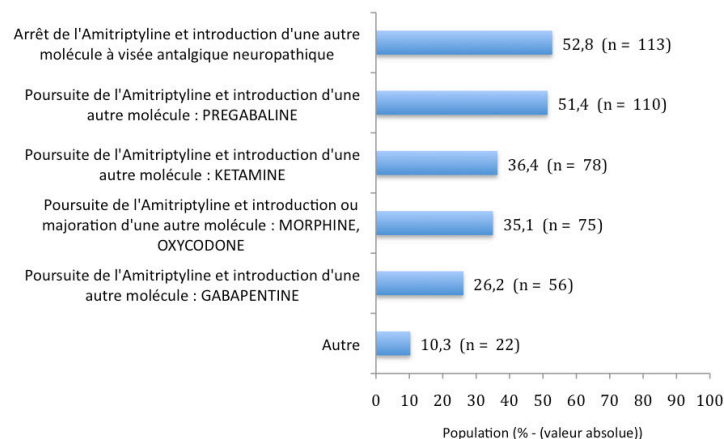


Figure 23 : Prise en charge en cas d'échec à posologie maximale de l'amitriptyline par la population étudiée

Les autres prises en charge mentionnées par 10,3% de la population étudiée sont les suivantes :

- 11 participants adaptaient leur prise en charge en fonction du contexte ;
- 5 participants introduisaient une bithérapie, sans précision ;
- 2 participants introduisaient de la méthadone ;
- 1 participant introduisait du chlorhydrate de lidocaïne ;
- 2 participants introduisaient une neurostimulation électrique transcutanée (TENS) ;
- 1 participant introduisait du clonazépam ;
- 1 participant introduisait une analgésie intrathécale ;

2.8. Modalités d'arrêt de l'amitriptyline

Les modalités d'arrêt de l'amitriptyline par la population d'étude sont présentées dans la FIGURE 24.

15 participants (6,6%) ont ignoré la question. 2 participants (0,9%) ont répondu de manière inappropriée.

71% (n = 148) effectuent une décroissance progressive de l'amitriptyline.

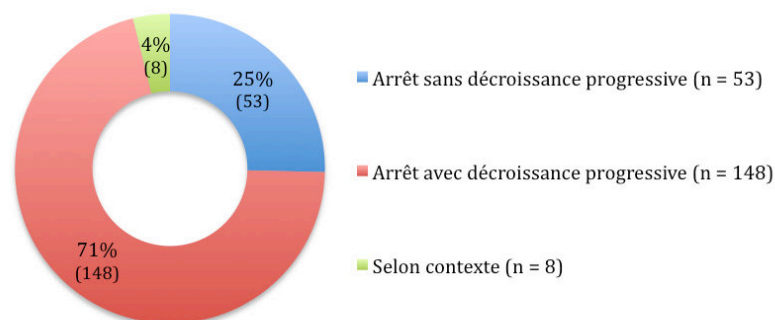


FIGURE 24 : Répartition des modalités d'arrêt de l'amitriptyline en cas d'inefficacité du traitement par la population étudiée

2.9. Effets indésirables

Nous avons représenté la fréquence d'arrêt de l'amitriptyline du fait d'une mauvaise tolérance dans la FIGURE 25.

25 participants (11,1%) ont ignoré la question.

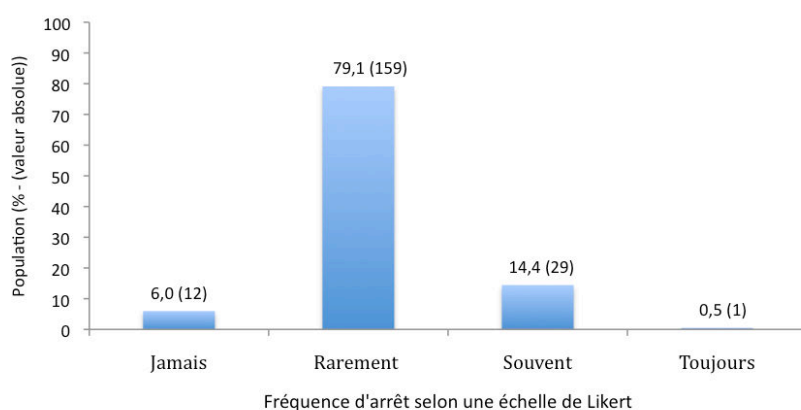


FIGURE 25 : Répartition de la population étudiée en fonction de la fréquence d'arrêt de l'amitriptyline du fait d'une mauvaise tolérance, selon une échelle de Likert

La posologie à laquelle l'amitriptyline est arrêtée le plus souvent du fait d'une mauvaise tolérance est présentée dans la FIGURE 26.

21,7% des participants (n = 49) ont ignoré la question.

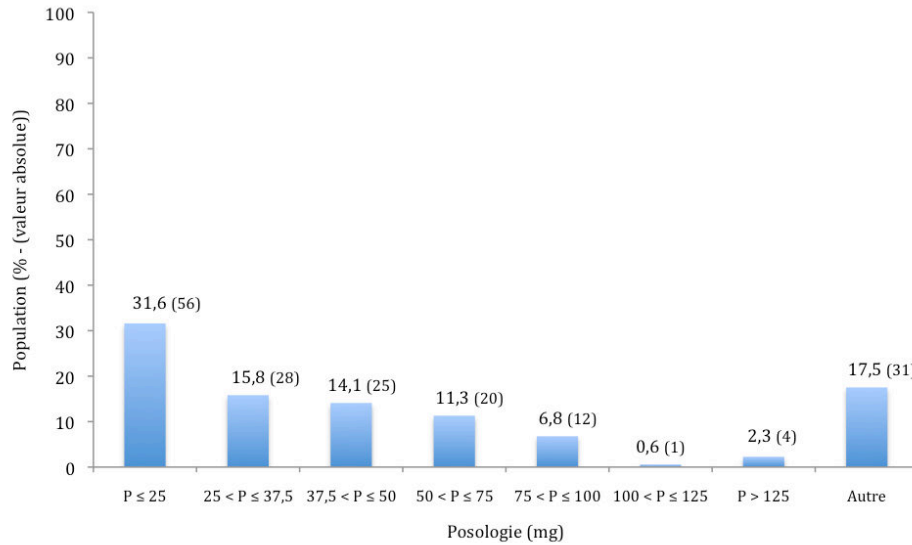


FIGURE 26 : Répartition de la population étudiée en fonction de la posologie à laquelle l'amitriptyline est arrêtée du fait d'une mauvaise tolérance (P : posologie)

Les 17,5% des praticiens ayant répondu « autre » à la question justifient leur réponse en précisant que la posologie sera variable en fonction des patients et du contexte.

Les effets indésirables redoutés par la population d'étude sont présentés dans la FIGURE 27 pour le patient habituel et dans la FIGURE 28 pour les patients âgés, fragiles, atteints d'une maladie cardiovasculaire et épileptiques.

Entre 19,9 et 28,3% (n = 45 à 64) des participants ont ignoré cette question.

Nous avons exclu de notre analyse statistique les effets indésirables n°2 et n°3 redoutés par la population étudiée. En effet, cette question induisait des facteurs de confusion limitant son analyse statistique.

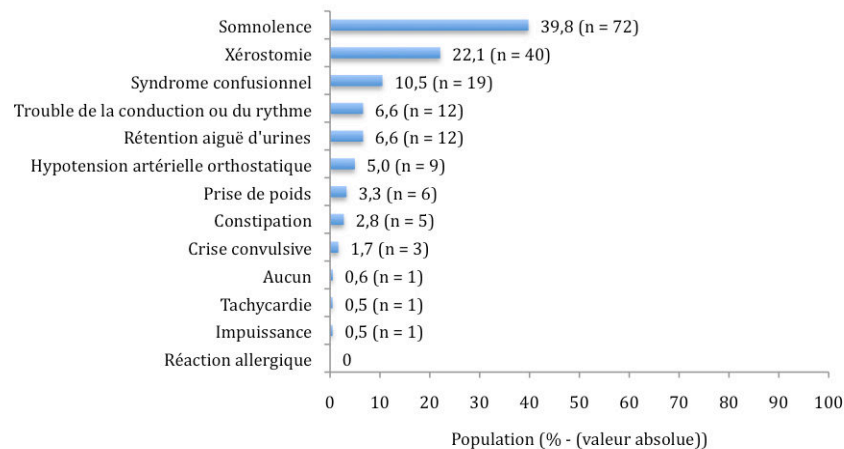
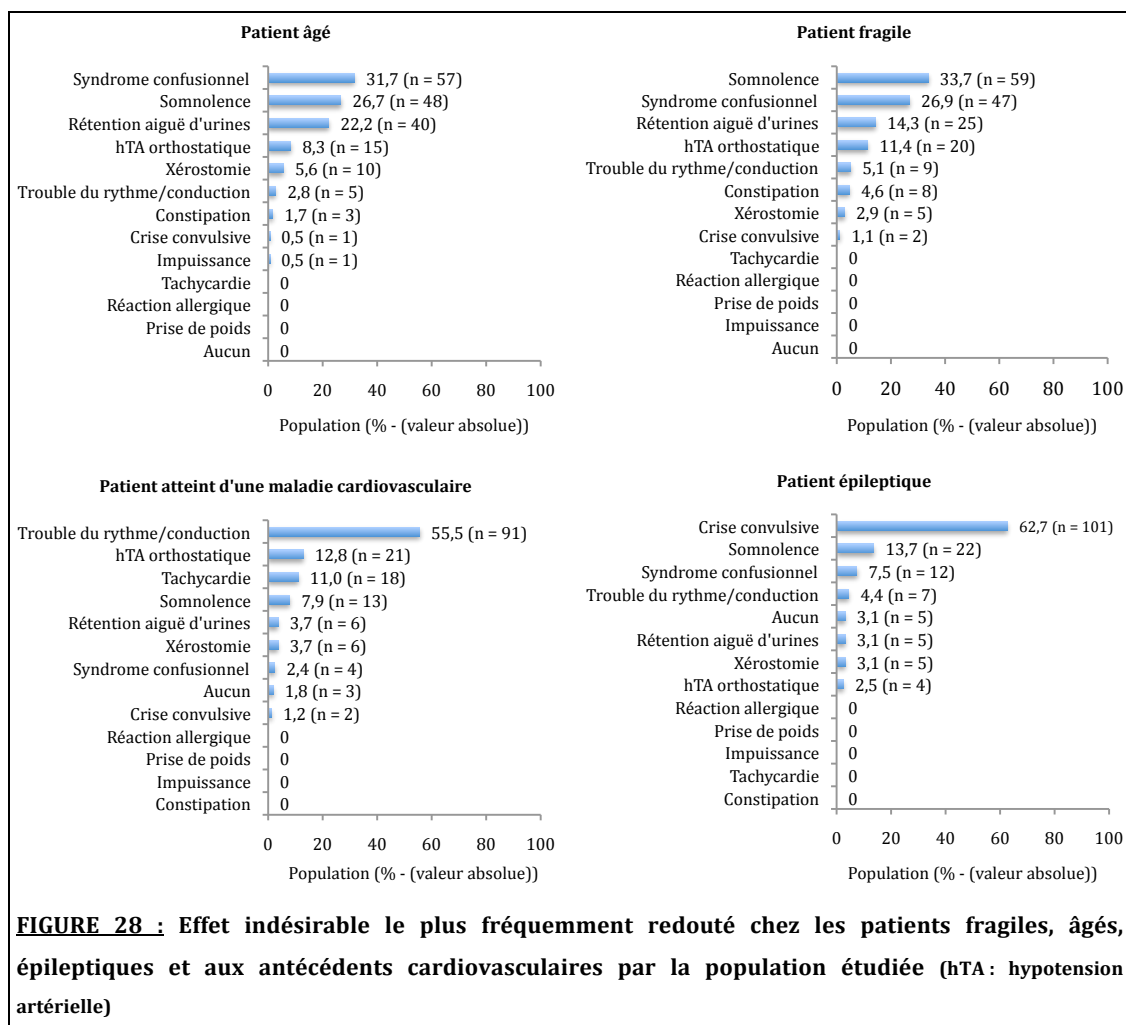
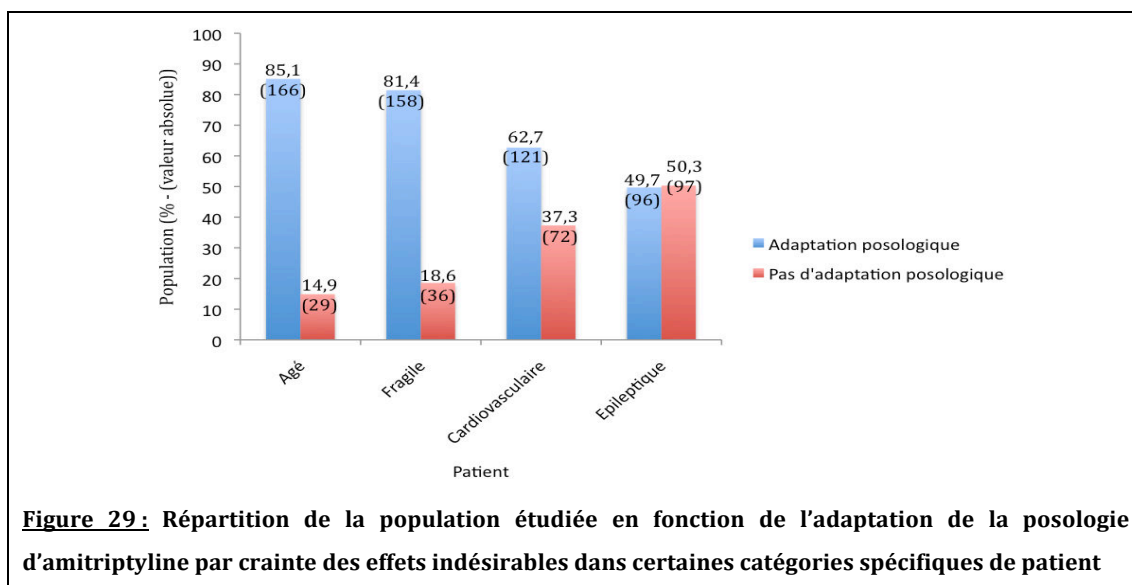


FIGURE 27 : Effet indésirable le plus redouté chez le patient habituel par la population étudiée



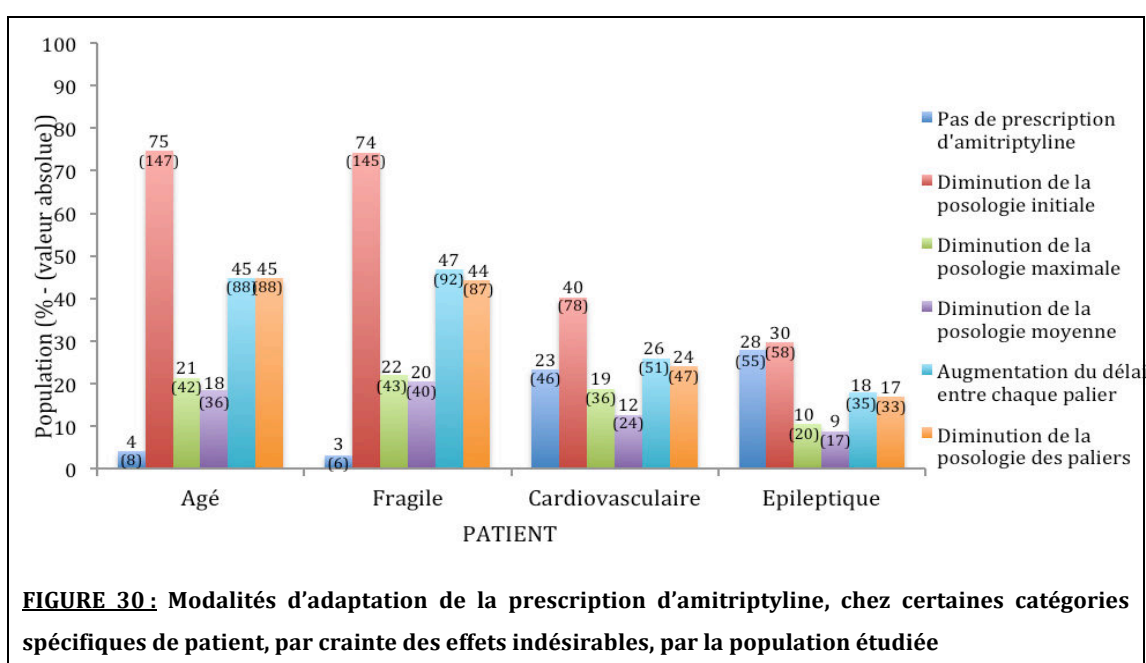
Nous avons souhaité interroger les praticiens pour savoir s'ils adaptaient leur prescription chez les patients fragiles, âgés, épileptiques et aux antécédents cardiovasculaires. Les résultats sont présentés dans la FIGURE 29.

Entre 13,7 et 14,6% (n = 31 à 33) des participants ont ignoré la question.



Nous avons renseigné dans la FIGURE 30 les modalités d'adaptation de la prescription dans certaines catégories spécifiques de patient, par crainte des effets indésirables.

Entre 12,8% et 14,6% (n = 29 à 33) des participants ont ignoré ces questions.



Nous présentons ci-après dans la FIGURE 31, la posologie maximale prescrite par la population d'étude chez le patient atteint d'une maladie cardiovasculaire.

Il convient de préciser que 46 participants n'étaient pas concernés par cette question. Etaient considérés non concernés les participants ayant répondu qu'ils ne prescrivaient pas d'amitriptyline chez le patient atteint d'une maladie cardiovasculaire.

22,8% (n = 41) des participants ont ignoré la question.

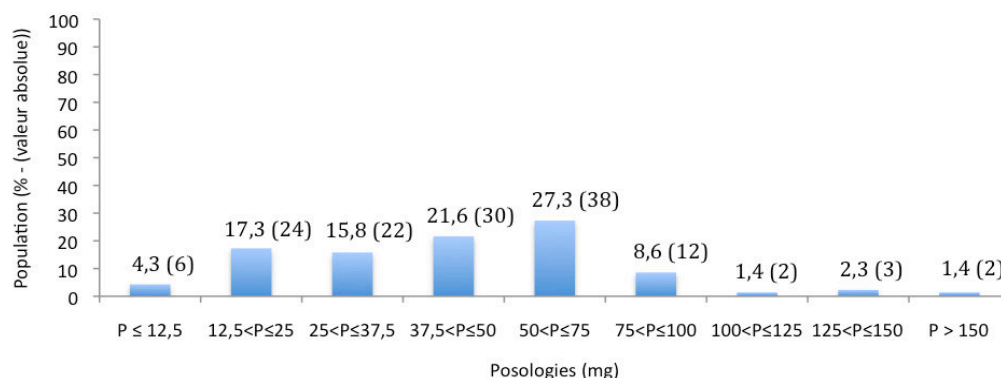


FIGURE 31 : Posologie maximale d'amitriptyline prescrite par la population étudiée chez le patient atteint d'une maladie cardiovasculaire (P : posologie)

2.10. Douleur neuropathique et syndrome dépressif

Situation clinique n°1

Une première situation clinique était proposée. Il s'agissait d'un patient présentant un syndrome dépressif et une douleur neuropathique non traités. Nous questionnions les participants sur leur choix de traitement dans cette situation.

13,3% (n = 30) des participants ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 32.

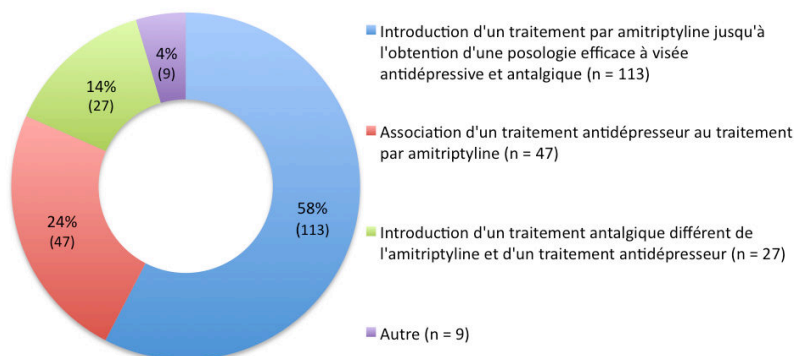


FIGURE 32 : Répartition de la population étudiée en fonction du choix thérapeutique chez un patient présentant une douleur neuropathique et un syndrome dépressif non traité

Parmi les 4,6% (n = 9) ayant répondu « autre » à cette question, les justifications sont les suivantes :

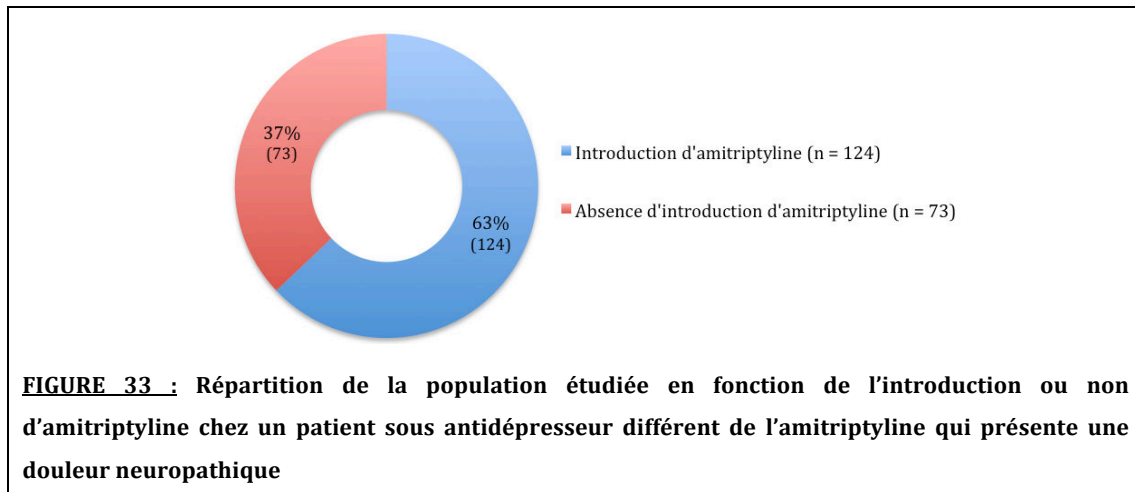
- 7 participants adaptent leur choix en fonction du contexte ;
- 1 participant prescrit un anxiolytique ;
- 1 participant fera son choix afin d'éviter la polymédication ;

Situation clinique n°2

Une deuxième situation clinique interrogeait la population d'étude sur l'introduction d'amitriptyline chez un patient sous antidépresseur, différent de l'amitriptyline, qui présentait une douleur neuropathique.

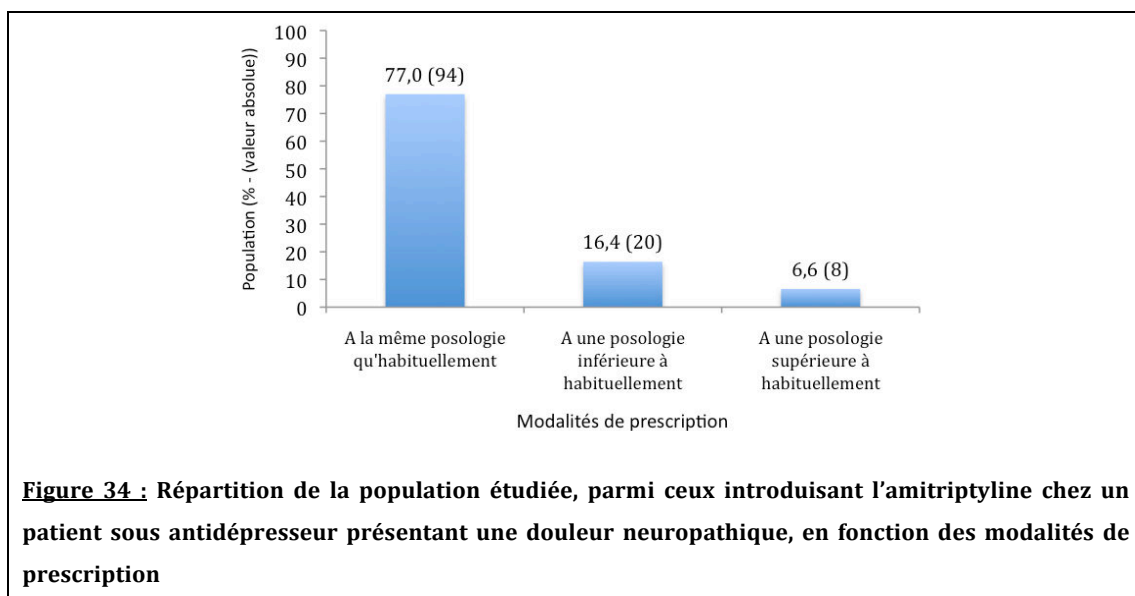
12,8% (n = 29) des participants ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 33.



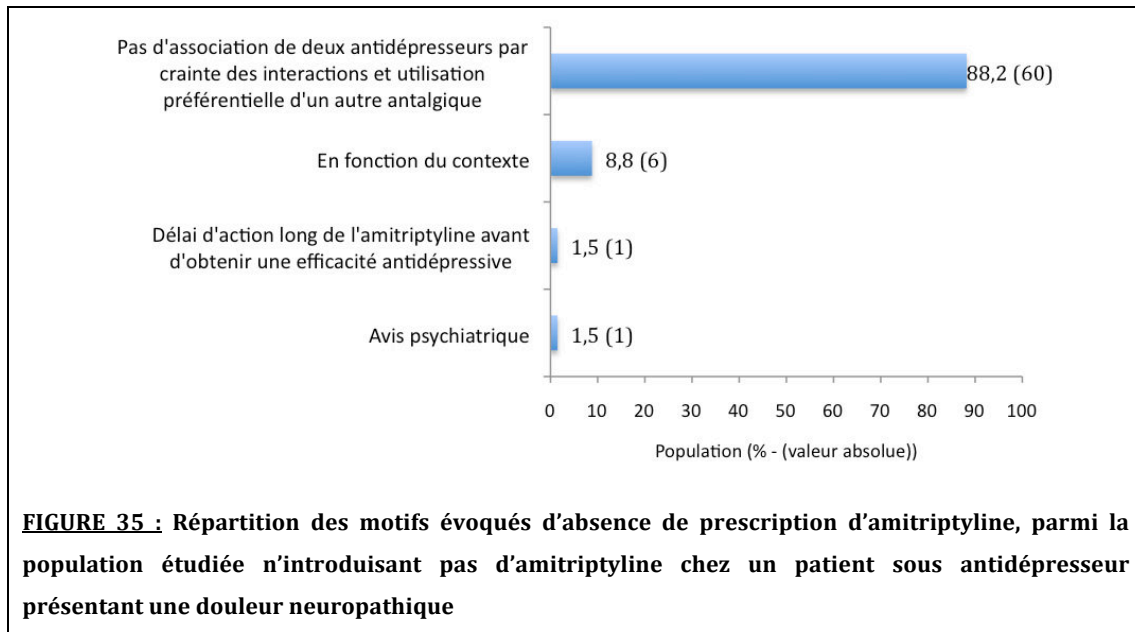
Parmi les 63% (n = 124) introduisant l'amitriptyline dans ce contexte, nous avons représenté dans la FIGURE 34 la répartition de la population en fonction des modalités de prescription.

2 participants ont ignoré la question.



37% (n = 73) de la population étudiée n'introduisent pas l'amitriptyline dans cette deuxième situation clinique. Nous avons représenté les motifs évoqués dans la FIGURE 35.

5 participants (6,8%) ont ignoré la question.



2.11. Modalités de prise

Situation clinique n°3

Dans cette situation, les participants étaient interrogés sur leur prise en charge chez un patient sous amitriptyline (par voie orale) pour le traitement de ses douleurs neuropathiques, qui n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale.

12,8 à 13,7% (n = 29 à 31) des participants ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 36.

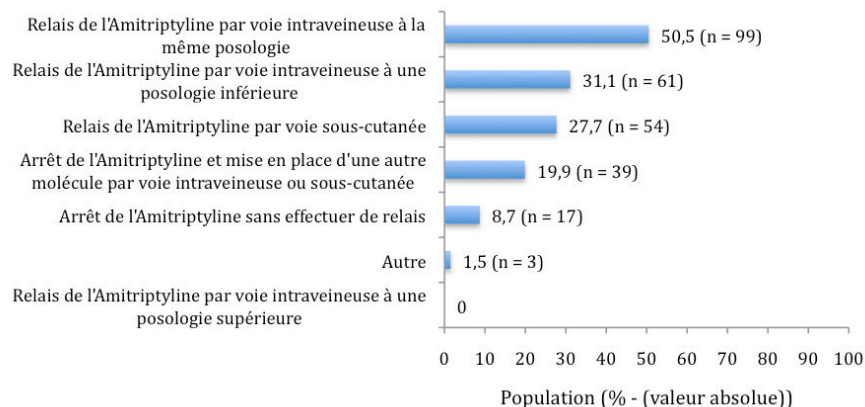


FIGURE 36 : Modalités de prise en charge, par la population étudiée, d'un patient qui n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale, sous amitriptyline (PO) pour le traitement de ses douleurs neuropathiques

Les autres prises en charge mentionnées par 1,5% des participants étaient pour un participant un relais par amitriptyline intraveineuse ou sous-cutanée en respectant les équivalences de posologie, pour un autre un relais par oxycodone et/ou clomipramine par voie intraveineuse et pour le dernier un relais par kétamine intraveineuse ou sous-cutanée.

Situation clinique n°4

Cette situation clinique interrogeait la population d'étude sur leur prise en charge d'un patient sous traitement oral, différent de l'amitriptyline, pour ses douleurs neuropathiques, qui n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale.

12,8% (n = 29) des participants ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 37.

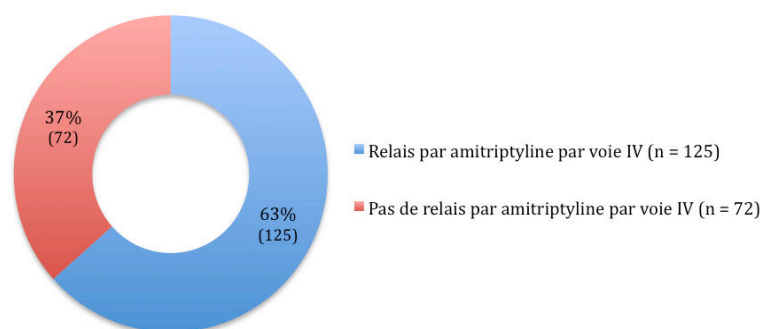
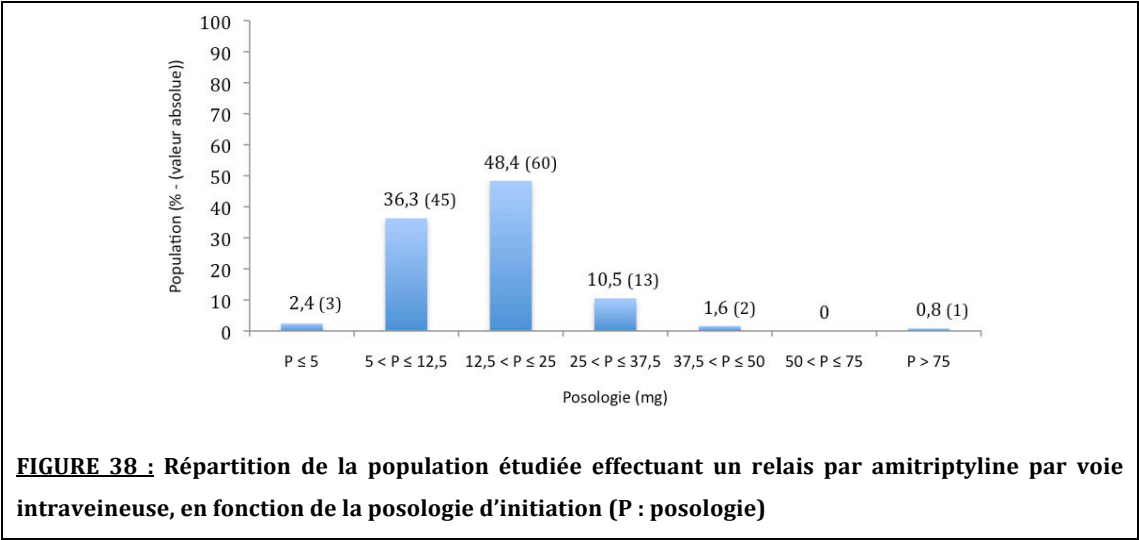


FIGURE 37 : Répartition de la population étudiée en fonction ou non du relais par amitriptyline par voie intraveineuse (IV) chez un patient qui n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale (PO) et qui prenait un traitement PO, différent de l'amitriptyline, pour la prise en charge de ses douleurs neuropathiques

Parmi les 63,5% (n = 125) des praticiens effectuant un relais par amitriptyline par voie intraveineuse, nous avons souhaité connaître la posologie à laquelle ils effectuaient ce relais.

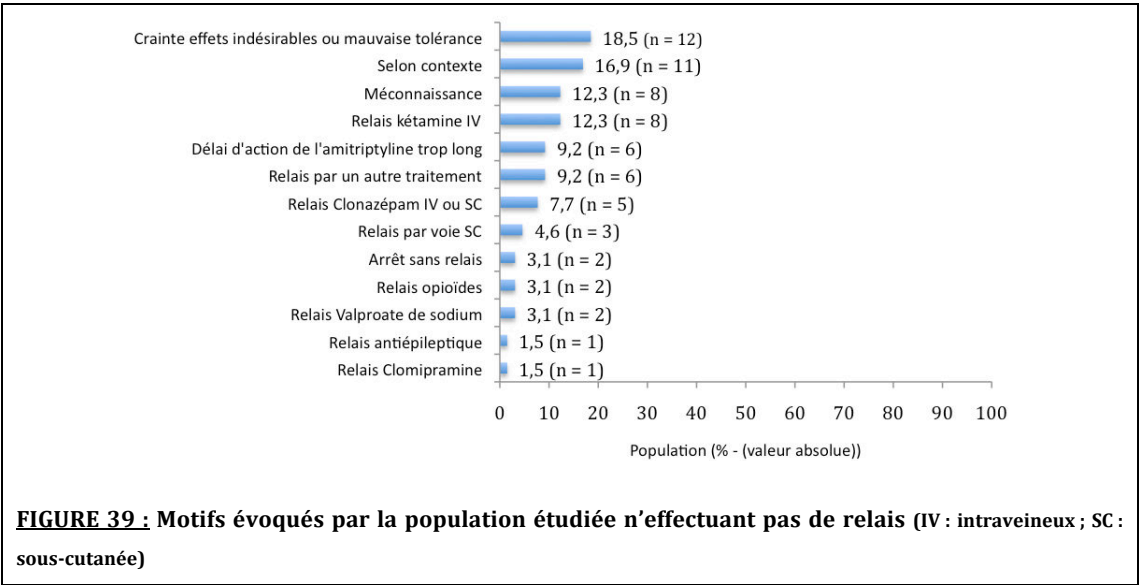
Un participant a ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 38.



Parmi les 37% (n = 72) des médecins interrogés n'effectuant pas de relais par amitriptyline par voie intraveineuse dans cette situation clinique, nous avons regroupé les raisons évoquées dans la FIGURE 39.

7 participants (9,7%) ont ignoré la question.



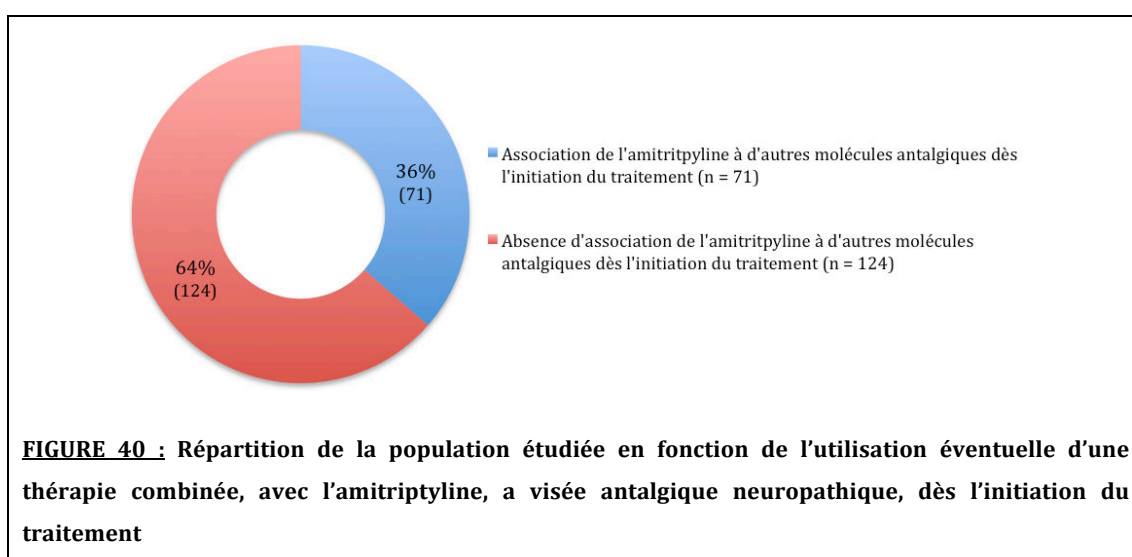
2.12. Thérapies combinées

Nous avons interrogé la population d'étude au sujet de l'utilisation de thérapies combinées à visée antalgique neuropathique.

13,3% (n = 30) des participants ont ignoré la question.

36% (n = 71) associent parfois l'amitriptyline à une autre molécule à visée antalgique neuropathique dès l'initiation du traitement.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 40.



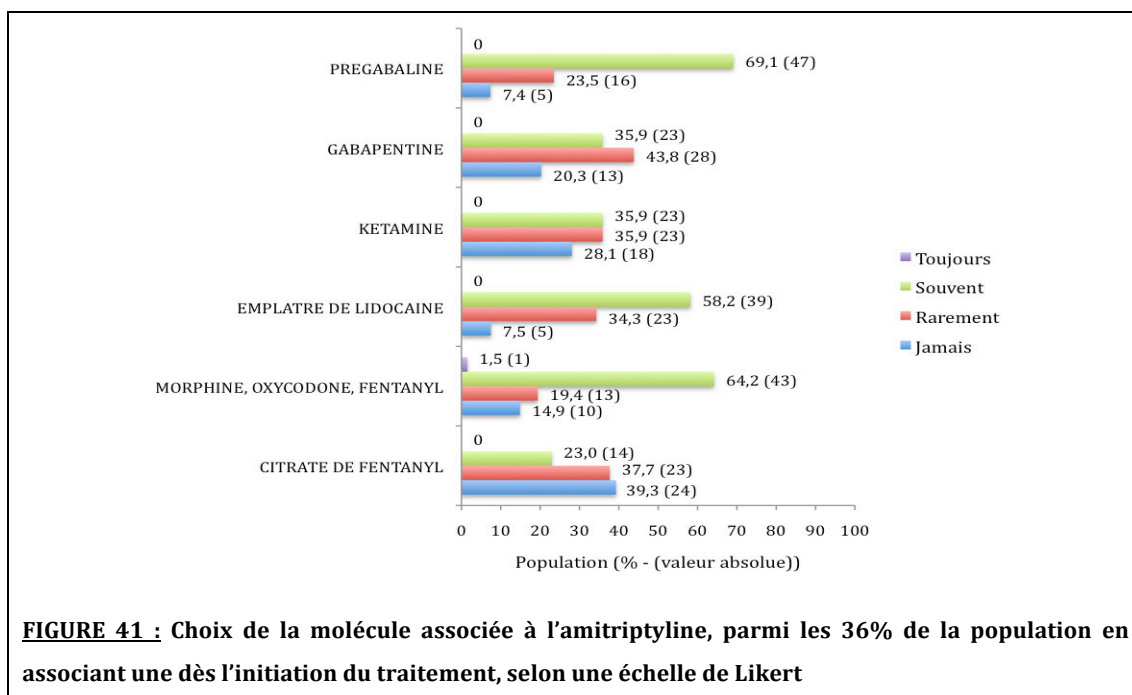
Parmi les 36% (n = 71) utilisant une thérapie combinée dès l'initiation du traitement, 22,5% (n = 16) ont ignoré la question, 32,4% (n = 23) ont répondu de manière inappropriée.

Les raisons d'association d'une seconde thérapeutique à l'amitriptyline dès l'initiation du traitement à visée antalgique neuropathique sont les suivantes :

- Pour 18 participants, afin d'optimiser la prise en charge antalgique en utilisant des molécules qui ont des mécanismes d'action différents ;
- Pour 13 participants, afin d'utiliser l'amitriptyline, qui est une molécule d'action rapide dans l'attente de l'efficacité du second traitement ;
- Pour 3 participants, afin d'utiliser un autre traitement dans l'attente de l'efficacité de l'amitriptyline qui a un long délai d'action ;
- Pour 3 participants, afin de limiter les effets indésirables des traitements ;

Entre 47,9 et 57,7% (n = 34 à 41) des participants ont ignoré la question.

Nous avons listé dans la FIGURE 41 les molécules utilisées par les 36% des praticiens interrogés utilisant une bithérapie.

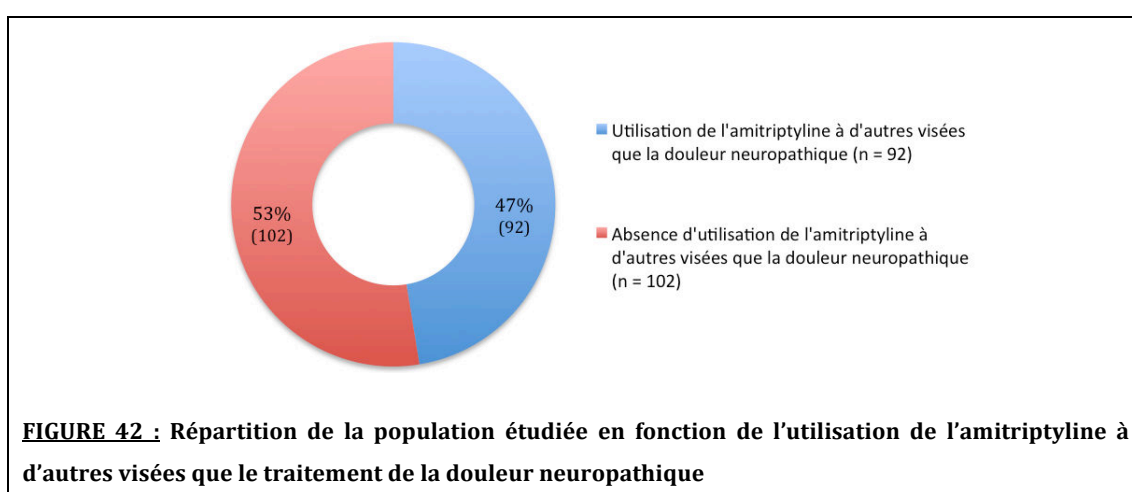


2.13. Autres indications de l'amitriptyline

Nous avons interrogé les participants afin de savoir s'ils utilisaient l'amitriptyline à d'autres visées que le traitement de la douleur neuropathique.

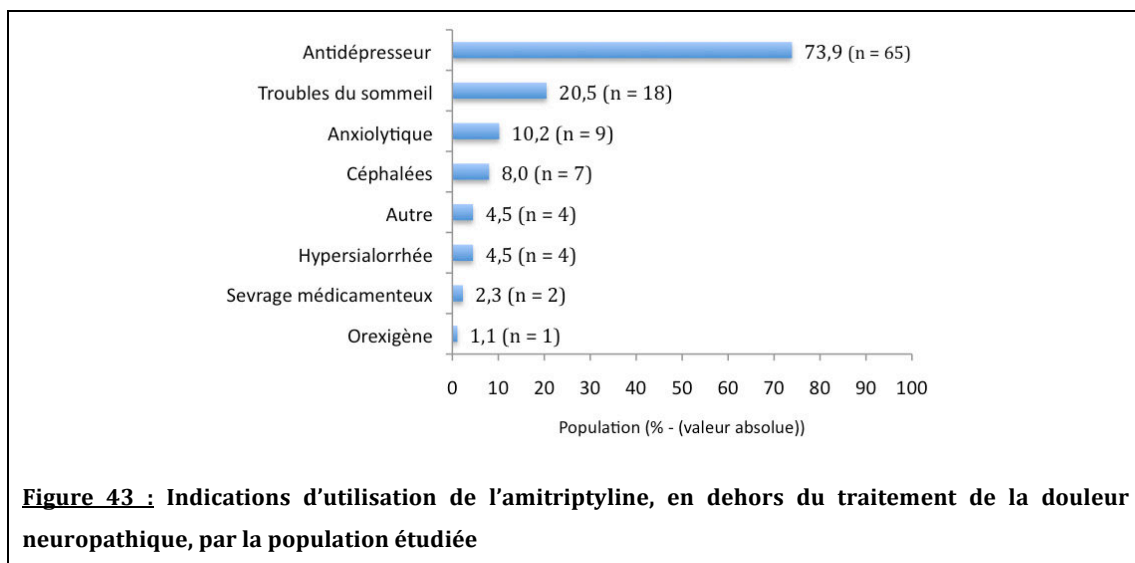
14,2% (n = 32) des participants ont ignoré la question.

Les résultats sont présentés dans la FIGURE 42.



47% (n = 92) de la population interrogée utilise l'amitriptyline à d'autres visées. Les différentes indications sont précisées dans la FIGURE 43.

4 participants ont ignoré la question.



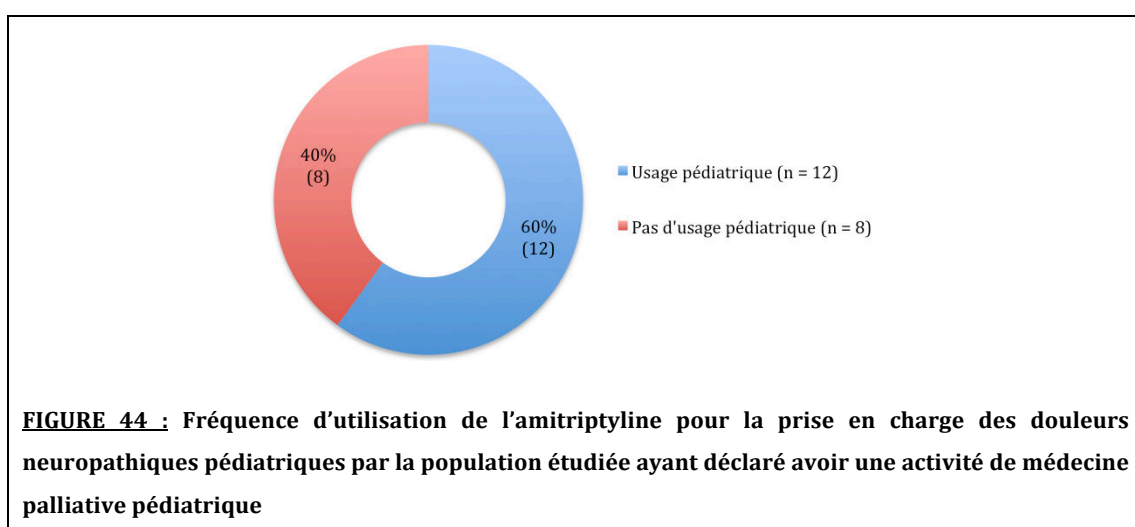
Les « autres » prises en charge, mentionnées par 4,5% de la population (n = 4), étaient pour deux d'entre eux une utilisation dans un contexte de douleur chronique, un autre l'utilise dans la prise en charge d'algies rebelles et un dernier pour des prises en charge difficiles en pédiatrie avec un inconfort généralisé.

2.14. Pédiatrie

La dernière partie du questionnaire concernait l'utilisation de l'amitriptyline en médecine palliative pédiatrique.

Parmi la population d'étude ayant une activité en médecine palliative pédiatrique (11% soit 25), le taux utilisant l'amitriptyline est présenté dans la FIGURE 44.

5 participants ont ignoré la question.



Parmi les 12 participants (11%) utilisant l'amitriptyline en médecine palliative pédiatrique, un n'a pas répondu aux questions suivantes.

Concernant l'âge ou le poids à partir duquel l'amitriptyline est introduit, 5 (42%) n'ont pas de limite d'âge, une personne l'utilise à partir de un an, 1 participant à partir de 6ans ou 20kg, 2 à partir de 12 ans, et un a répondu de manière inappropriée. 2 participants ont ignoré cette question.

Concernant la posologie maximale prescrite dans cette population, 3 participants ont ignoré la question, 2 participants prescrivent l'amitriptyline à une posologie comprise entre 0,1 et 0,2 mg/kg/jour, 3 participants la prescrivent à une posologie d'1 mg/kg/jour, 2 participants entre 2 et 5mg/kg/jour, 1 participant entre 15 et 20mg/jour et un dernier participant entre 25 et 50 mg/jour.

L'amitriptyline est principalement administrée en une prise quotidienne par voie orale pour 11 participants (92%). Un médecin a ignoré la question.

L'amitriptyline par voie intraveineuse discontinue ou continue n'est jamais utilisée par 6 participants (50%). Un prescripteur a ignoré la question.

L'utilisation sous-cutanée discontinue est utilisée par 2 participants. Un participant a ignoré la question.

3. DISCUSSION

3.1. Analyse critique de la méthode

3.1.1. Choix de la méthodologie

Nous avons choisi de réaliser un questionnaire car cela nous paraissait être la méthode la plus appropriée afin de décrire les pratiques cliniques d'une grande population. Cette méthode nous permettait de cibler un maximum de médecins exerçant en médecine palliative et obtenir ainsi un échantillon acceptable. Le fait d'assurer l'anonymat des participants leur a permis de répondre plus librement, même s'il peut persister une différence entre le déclaratif des praticiens et leur pratique clinique.

3.1.2. Elaboration du questionnaire

Pour l'élaboration du questionnaire nous avons au préalable colligé les données de la littérature. Nous avons ensuite testé ce questionnaire auprès de différents médecins afin de l'améliorer et de s'assurer de la bonne compréhension des questions.

Nous avons construit le questionnaire avec de nombreuses questions fermées simples, avec des échelles de Likert ou des échelles continues afin de diminuer le temps de réponse. Nous avons souhaité laisser un minimum de questions ouvertes dans le questionnaire. En effet, même si celles-ci induisent moins de biais de réponse, elles demandent plus de temps au participant ce qui risquait de diminuer notre taux de réponse. D'autre part, nous n'aurions pas pu étendre notre recherche à tous les domaines que nous souhaitions explorer.

Nous avons choisi d'élaborer ce questionnaire sur un logiciel et le distribuer par e-mail afin d'en faciliter sa diffusion et obtenir ainsi un meilleur taux de réponse. Il s'agit d'une alternative intéressante aux méthodes traditionnelles (postales et téléphoniques). [161]

Afin que le taux de participation soit optimal, nous avons effectué plusieurs rappels.

3.1.3. Biais

Biais de sélection

Nous n'avons pas pu collecter la liste officielle de l'ensemble des médecins exerçant en médecine palliative. En effet, il aurait fallu pour cela faire au préalable une demande à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Nous avons donc collecté les e-mails d'une part par l'intermédiaire d'une mailing-list d'anciens participants au DESC « Médecine de la douleur et médecine palliative » de ces cinq dernières années et d'autre part par l'intermédiaire d'une mailing-list établie au préalable dans notre service et remise à jour. De ce fait, nous avons un biais de sélection pour la constitution de notre échantillon. Il y a également un biais de volontariat du fait de l'absence de réponse de l'ensemble des participants. Enfin, il est probable que les participants soient ceux se sentant le plus concernés par la douleur neuropathique et son traitement par l'amitriptyline, et donc les plus sensibilisés et les mieux formés à l'utilisation de cette molécule.

Biais de classement

- **Biais de subjectivité** : La connaissance de la littérature nous a orientées dans la constitution du questionnaire. Ainsi, les répondants ont pu être influencés par les items des questions fermées.
- **Biais de non réponse** : Les participants n'ont pas répondu à l'ensemble des questions. Le questionnaire étant long, le pourcentage de non répondants augmente avec la progression du questionnaire.

Biais de réponse

- **Biais de désirabilité sociale** : La volonté du répondant de se montrer sous un jour favorable peut l'influencer à étudier la littérature avant de répondre à notre travail.
- **Artefacts du questionnaire** : Le répondant va modifier son comportement en situation de questionnaire, s'il pense avoir discerné l'objectif du questionnaire. Il serait intéressant de confronter ce que déclarent les participants à leur utilisation réelle de la molécule. [162,163]

3.2. Analyse critique des résultats

Notre étude avait pour objectif d'établir un état des lieux de l'utilisation de l'amitriptyline par les médecins de soins palliatifs en France. Il convient de souligner que nos résultats concernent uniquement la médecine palliative.

L'échantillon

Parmi les 431 EMSP, 151 USP et 113 réseaux de soins palliatifs répertoriés par la SFAP, 512 e-mails ont été envoyés.[23] Nous avons obtenu un taux de réponse modéré au questionnaire transmis, de 48,6%, qui s'explique par le fait que les personnes auxquelles nous avons adressé le questionnaire n'exercent pas toutes en médecine palliative. En effet, pour constituer notre recueil de données, nous avons utilisé d'une part, une liste de contacts mise à jour, et d'autre part, une liste de médecins anciens étudiants du DESC « Médecine de la douleur et médecine palliative », mais n'exerçant pas tous en médecine palliative. Certains exercent en centre d'étude et de traitement de la douleur, d'autres dans des spécialités différentes. Certaines personnes ayant reçu l'e-mail de participation à l'enquête ont répondu qu'elles n'étaient pas concernées, ce qui nous a permis de les exclure de l'étude. Toutefois, parmi le pourcentage de non répondants (51,4%), il est probable que certains n'exercent pas en médecine palliative.

La population étudiée est plus féminine que la population nationale des médecins. En effet, en 2015, 43,45% des médecins, toutes spécialités confondues, sont des femmes. Or, elles représentent 72% de notre population.[164] Cela s'explique notamment car la médecine palliative est une discipline récente, qui s'est développée au sein des structures hospitalières et ambulatoires depuis une trentaine d'années, avec l'ouverture de la première USP en 1987, et que la population médicale s'est nettement féminisée ces 15 dernières années.[165]

La médecine palliative ne s'exerce pas à la suite d'un Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) spécifique comme de nombreuses spécialités médicales mais est accessible à partir de DES de différentes spécialités médicales, telles que la médecine générale ou l'oncologie mais également la pédiatrie.

Dans notre travail, 98 médecins (44%) ont obtenu un DESC « Médecine de la douleur et médecine palliative ». Ces résultats ont pu être influencés par la méthodologie de recrutement de notre population. Le DESC est une formation relativement récente, créée en 2007, et dont l'application a été effective en 2008-2009.[20] Ce diplôme a contribué au développement de la médecine palliative, ce qui explique que 70% (159) de notre population d'étude exerce depuis moins de 10 ans. C'est une formation solide, sur deux ans, comportant à la fois un enseignement théorique, de 140 à 180 heures, mais également pratique, avec des stages au sein de services de soins palliatifs et de douleur. A l'issue de la première année, une année de post-internat dans un service spécialisé est réalisée, ce qui représente au total deux ans de formation à temps plein.

62,2% (140) des médecins interrogés ont souhaité bénéficier d'une formation complémentaire en médecine palliative en réalisant un diplôme (inter)-universitaire. Cette formation, dispensée depuis de nombreuses années dans un grand nombre de régions, permet aux médecins de bénéficier d'une formation continue, en parallèle de leur activité clinique et à n'importe quelle étape de leur vie professionnelle. A Poitiers, il s'agit d'une formation de deux ans, comportant 150 heures de formation théorique et un stage pratique de dix demi-journées.[166] Contrairement au DESC, les DU ou DIU ne sont généralement pas exclusivement réservés aux médecins et s'adressent à différentes professions parmi les soignants. Les enseignements y sont donc orientés différemment.

La majorité des médecins exerçant en médecine palliative ont également suivi une formation en douleur car seulement 9,8 % (22) déclarent n'avoir aucune formation spécifique. Parmi les différentes formations qui existent dans ce domaine, près de 20% des médecins interrogés (52) ont effectué la Capacité de Médecine d'Evaluation et de Traitement de la Douleur. A Nantes, cette formation réservée aux médecins, s'effectue sur deux années, et comporte un enseignement théorique de 174 heures et un enseignement pratique réparti sur 30 journées. Elle est axée sur les différentes prises en charge spécifiques de la douleur aiguë et chronique. Il s'agit d'une formation de qualité au cours de laquelle les médecins approfondissent notamment la prise en charge spécifique de la douleur neuropathique dans différents contextes.[167] Enfin, plus de 20% des médecins interrogés déclarent bénéficier d'une formation continue. Celle-ci

comporte vraisemblablement à la fois des enseignements théoriques inhomogènes selon les structures d'accueil et le fruit de l'expérience professionnelle des différents participants.

La totalité de la population étudiée a reçu une formation en médecine palliative et, pour la plupart, une formation en douleur. Les praticiens interrogés ont donc tous été sensibilisés aux douleurs neuropathiques et à leur prise en charge thérapeutique, notamment par l'amitriptyline.

En France, les soins palliatifs pédiatriques se sont développés avec le programme de développement des soins palliatifs 2008-2012.[20] A l'heure actuelle, il n'existe aucune USP pédiatrique. Les équipes ressources sont soit des EMSP ou bien des EMSP pédiatriques ou encore des Equipes Ressources Régionales en Soins Palliatifs Pédiatriques (ERRSPP). L'objectif de ces ERRSPP est de développer la culture palliative en pédiatrie.[168,169] La SFAP rapporte qu'il existe seulement 2 EMSP pédiatriques et 16 ERRSPP en France, en 2016.[23] Ces différentes données peuvent expliquer que seulement 11% (25) de la population étudiée exerce une activité de médecine palliative pédiatrique.

Un DIU douleur et soins palliatifs pédiatriques a été créé en 2014, organisé par la faculté de Lyon conjointement avec celles de Clermont-Ferrand, Nancy 1, Paris 6 et Paris Descartes, dans cet objectif d'organisation de la prise en charge des soins palliatifs pédiatriques. Cette formation est constituée d'un enseignement théorique de 144 heures réparties sur deux années.[170] Nous pouvons espérer que le développement des soins palliatifs pédiatriques se poursuive dans les années à venir, notamment grâce à cette nouvelle formation.

Quelle utilisation des outils de dépistage de la douleur neuropathique en soins palliatifs ?

Ces dix dernières années, différentes études cliniques ont été menées afin de développer des échelles d'évaluation de la douleur neuropathique. Parmi elles, cinq échelles de dépistage ont été élaborées afin d'améliorer le dépistage de la douleur neuropathique. Une équipe française a travaillé sur la création de l'une d'entre elles, le DN4.[70] Nous constatons que les différents outils de dépistage sont utilisés par 82% (185) des médecins interrogés. Il est essentiel de dépister précocement les douleurs neuropathiques afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique et ainsi améliorer la qualité de vie des patients. Ces outils doivent cependant rester des outils d'aide

diagnostique et ne doivent en aucun cas dispenser le médecin d'un interrogatoire et d'un examen clinique bien conduit.

Les patients pris en charge en soins palliatifs ont souvent de multiples raisons de présenter des douleurs neuropathiques. Une enquête de prévalence régionale PACA des patients relevant de soins palliatifs spécifiques met en évidence que ceux-ci présentent, dans plus de la moitié des situations, une pathologie tumorale. Les polyopathologies et les maladies neurologiques représentent les deux autres grandes entités retrouvées dans ce travail.[24] Une autre enquête de prévalence réalisée en 2004 par le Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière retrouve des résultats relativement similaires, les deux tiers des patients présentant un cancer et 10% des pathologies neurologiques.[25]

En effet, alors que les douleurs neuropathiques ont une prévalence faible dans la population générale, de l'ordre de 1 à 3%, et de 6,9% chez des patients douloureux chroniques[41], les travaux montrent qu'elles peuvent atteindre 19% à 39,1% en cas de pathologie tumorale. D'une façon générale, les auteurs considèrent qu'elles sont dues à la tumeur dans 64% des cas et secondaires aux traitements anticancéreux dans 20,3% (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie). Enfin, elles sont associées au cancer dans 3,5% des situations. Il ne faut pas pour autant exclure l'existence d'une autre cause extérieure à la maladie ou à la prise en charge médicale, rapportée dans 10,2% des cas.[48] Par exemple, les pathologies neurologiques à l'origine d'une atteinte du système nerveux central, sont susceptibles de provoquer des douleurs neuropathiques. Les différentes étiologies présentées dans la première partie de notre travail expliquent la prévalence non négligeable de la douleur neuropathique chez les patients en phase palliative. De plus, les pathologies tumorales et polyopathologies, fréquemment rencontrées en médecine palliative, sont souvent à l'origine de douleurs mixtes rendant plus difficile la prise en charge antalgique.

Parmi les différents outils diagnostiques, l'échelle DN4, développée en 2005 est utilisée par l'ensemble de la population concernée (100% soit 185). Elle est l'échelle principalement utilisée en pratique clinique quotidienne. Cela s'explique certainement par le fait que le DN4 est un outil simple, reproductible et rapide qui peut s'utiliser très facilement en pratique clinique quotidienne. Il présente une spécificité de 90% et une sensibilité de 83%. De plus, son utilisation est recommandée par la HAS et la SFETD.[72-75] Par ailleurs, près des trois quarts de notre population d'étude (70% soit 159) exerce depuis moins de 10ans. Il est probable que la plupart de ces médecins aient eu connaissance de cet outil, développé il y a une dizaine d'années, durant leur

formation initiale, voire continue. Enfin, le DN4 a été élaboré en français, à la différence des quatre autres échelles présentées (LANSS pain scale, NPQ, ID pain, Pain Detect), dont l'absence de traduction limite l'utilisation du fait de la difficulté de compréhension éventuelle par le praticien, et de la difficulté à traduire les termes spécifiques de la douleur neuropathique au patient. Enfin, l'ensemble de ces échelles sont des outils de dépistage et non pas diagnostiques, ce qui peut limiter leur utilisation par certains praticiens.

Quelle utilisation de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques par les médecins de soins palliatifs ?

Aucune recommandation concernant l'utilisation spécifique de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en médecine palliative n'est actuellement disponible. Les recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques ont été établies, pour la plupart, à partir de travaux menés chez des patients atteints d'une neuropathie diabétique périphérique ou d'une névralgie post-zostérienne, considérés comme des modèles d'étude des douleurs neuropathiques.[34] En effet, la prévalence des douleurs neuropathiques dans ces étiologies varie de 15 à 35% pour le zona et de 16,2 à 26,4% pour le diabète.[45-47] Il est ainsi plus aisé de réaliser des études de bonne qualité méthodologique au sein de ces populations spécifiques de patients.

L'amitriptyline a été découverte en 1960 pour ses propriétés antidépressives. Son indication première était le traitement des épisodes dépressifs majeurs. C'est uniquement dans un second temps que cette molécule a été étudiée à visée antalgique.[124]

Dans une étude de 2005, Finnerup a réalisé un algorithme de prise en charge thérapeutique de la douleur neuropathique. Les antidépresseurs apparaissaient comme étant l'un des traitements de première intention.[102]

En 2010, Dworkin propose un processus de gestion de la douleur neuropathique en quatre étapes.[104] Celui-ci recommandait l'utilisation, en parallèle du traitement étiologique dans la mesure du possible, d'un antidépresseur tricyclique (nortriptyline ou desipramine) ou d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (duloxetine, venlafaxine) ou encore d'un inhibiteur des canaux calciques : gabapentine ou prégabaline.

En 2015, l'équipe dirigée par Nanna B Finnerup publie une méta-analyse sur la prise en charge pharmacologique de la douleur neuropathique chez l'adulte. Cette dernière regroupe 229 études réalisées entre janvier 1966 et janvier 2014. Les essais utilisés pour cette méta-analyse étaient randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo ou en cross-over. La plupart des essais, soit 55% (n = 127) étaient réalisés chez des patients présentant une neuropathie diabétique ou une névralgie post-zostérienne. Cependant, l'efficacité des traitements était indépendante de l'étiologie de la douleur neuropathique. 15 études, soit un total de 948 patients, étudiaient l'amitriptyline, à la posologie de 25 à 150mg par jour, contre placebo. Leur comparaison a permis d'évaluer un NNT de 3,6 (95% IC : 3,0 – 4,4) et un NNH de 13,6 (95% IC : 9,3 – 24,4) pour l'amitriptyline. Cette méta-analyse a permis de recommander en première ligne de traitement les antidépresseurs tricycliques ainsi que la gabapentine, la gabapentine à libération prolongée : enacarbil (non commercialisée en France), la prégabaline, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxetine ou venlafaxine) avec un fort niveau de preuve.[98] Les données de cette méta-analyse se rapprochent des données des précédentes revues.

Nous observons que parmi les 47% (92) des médecins interrogés utilisant l'amitriptyline à d'autres visées que le traitement de la douleur neuropathique, plus de 70% en prescrivent également à leur patient face à des symptômes dépressifs, bien que ce ne soit vraisemblablement pas la molécule la plus utilisée à l'heure actuelle dans ce cadre là, d'autres molécules plus récentes étant recommandées en première intention, du fait d'un meilleur profil de tolérance. En effet, l'amitriptyline est l'un des plus anciens antidépresseurs. Cela explique également que près de la moitié des praticiens interrogés (41,7% soit 78) l'utilisent préférentiellement dans un contexte anxio-dépressif associé.

Près de la moitié des médecins interrogés (45,5% soit 85) l'introduisent également dans un contexte de troubles du sommeil associés ou de douleurs à recrudescence nocturne. En effet, l'amitriptyline a un fort potentiel d'antagonisme des récepteurs histaminiques de type H1, et par conséquent un effet sédatif majeur. Ce dernier est souvent perçu comme un effet indésirable important mais peut s'avérer intéressant chez des patients présentant des troubles du sommeil associés, ce qui est fréquemment le cas des patients en médecine palliative.[101]

Initiation du traitement par amitriptyline

La titration de l'amitriptyline a été établie à partir d'études cliniques étudiant la prise en charge des douleurs neuropathiques, le plus souvent dans une population de patients

diabétiques ou atteints d'une névralgie post-zostérienne. Si aucune étude spécifique n'a été réalisée en médecine palliative, elles ont toutefois permis d'établir des recommandations.[34]

S'agissant de la prise en charge des douleurs neuropathiques, la monographie du LAROXYL® précise que ce traitement doit être initié à une posologie comprise entre 12,5 et 25mg par jour, ce qui est considéré comme une faible dose, et sa posologie augmentée toutes les semaines.[129] D'autres travaux plus récents, dont celui de la SFETD préconisent d'initier ce traitement à une posologie comprise entre 10 et 25mg. Quant aux recommandations de l'IASP, elles indiquent une posologie initiale quotidienne de 25mg.[74,98,103]

L'amitriptyline a été commercialisé en 1968.[171] L'AMM a été obtenue en France en 1974 et validée en 1986 pour la forme injectable et en 1991 pour les formes orales.[137] Le résumé des caractéristiques du produit se doit de donner les indications nécessaires pour que les médecins puissent prescrire le traitement en toute sécurité pour le patient, tout en lui garantissant le bénéfice le plus important. Cependant, si les brevets des médicaments sont délivrés pour une durée comprise généralement entre 5 et 15 ans, il est vraisemblable que le résumé des caractéristiques de l'amitriptyline n'ait pas été revu depuis de nombreuses années, ce qui peut expliquer les disparités des différentes recommandations quant à la prescription de ce traitement.

La majorité de la population étudiée (57,9% soit 125) initie l'amitriptyline à une posologie comprise entre 5 et 12,5mg par jour. Si un excès de précaution ne peut être écarté, il est probable que la fragilité des patients suivis en médecine palliative explique en grande partie la prudence des praticiens dont témoigne ce résultat. En effet, le résumé des caractéristiques du médicament précise que, chez le sujet âgé, le traitement doit être initié à posologie faible, c'est-à-dire en pratique à la moitié de la posologie minimale recommandée.[129] Les recommandations de l'IASP préconisent, quant à elles, d'en éviter la prescription chez le sujet âgé.[103]

Titration de l'amitriptyline

Si le résumé des caractéristiques du produit indique qu'il est possible de majorer la posologie de l'amitriptyline toutes les semaines, des travaux plus récents recommandent une augmentation tous les 3 à 7 jours, après réévaluation clinique, en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement.[74,98,103] Près des deux tiers de la population étudiée (63% soit 136) suit d'ailleurs ces préconisations. En revanche, il

ressort du résumé des caractéristiques du produit mais aussi des recommandations de l'IASP et de la SFETD que le profil de tolérance est amélioré par les modalités de la titration.[74,103,129] On remarque cependant que seulement 11,5% (25) de la population étudiée effectuent des paliers de titration supérieurs à 7 jours. Dans notre étude, les médecins adaptent les modalités de la titration en diminuant la posologie initiale mais ne modifient pas la durée des paliers. Il faut en effet ajuster en permanence la prise en charge entre la nécessité de soulager rapidement le patient, qui, dans un contexte de soins palliatifs présente souvent des douleurs difficiles, tout en respectant la tolérance de chacun. Malgré la fragilité des patients, les médecins préfèrent certainement conserver des paliers de durée identique au sujet habituel pour optimiser la prise en charge antalgique des patients.

On remarque que l'amitriptyline a un délai d'action de 5 à 7 jours. Son efficacité maximale peut être atteinte jusqu'à 5 semaines après le début du traitement en fonction de la durée de la titration.[159] En effet, il est légitime de penser que les médecins évaluent en permanence le rapport bénéfice/risque afin d'obtenir la meilleure tolérance possible pour le patient, sans arrêter trop précocement, c'est à dire avant d'atteindre une posologie efficace, du fait d'effets secondaires, un traitement susceptible d'améliorer leur symptomatologie douloureuse. Cela explique que plus d'un quart des praticiens (25,5% soit 55) déclarent augmenter la posologie quotidiennement, ou toutes les 48 heures. Enfin, quelle que soit la prescription, la responsabilité incombe au médecin. Une évaluation quotidienne de la douleur et de son évolution, couplée à la recherche d'effets indésirables potentiels, doit être réalisée, tout particulièrement dans la population de patients fragiles telle que celle étudiée.

En phase palliative, les patients présentent des maladies graves, évolutives et avancées, menaçant leur pronostic vital, parfois à court terme. Ceux-ci présentent des symptômes multiples, dont l'un des principaux est la douleur, souvent chronique et responsable d'une altération majeure de leur qualité de vie. Le caractère insupportable de cette douleur est tel qu'elle peut être à l'origine d'une demande d'euthanasie. En 2014, l'Observatoire Nationale de la Fin de Vie publie un rapport dans lequel on constate que dans 53,6% des cas la douleur est associée aux demandes d'euthanasie.[172]

Par ailleurs, la majorité des praticiens (67,3% soit 144) réalise des paliers de titration de l'amitriptyline d'une posologie $\leq 12,5\text{mg}$ alors que les recommandations les plus récentes de la SFETD ou de l'IASP préconisent d'effectuer des paliers de 25mg.[74,103] Ces résultats s'expliquent certainement car le résumé des caractéristiques du produit

préconise quant à lui d'effectuer des paliers de 12,5mg à 25mg.[129] En outre, nous constatons que cette prise en charge correspond davantage à celle préconisée par les experts chez le patient âgé de plus de 65ans, pour lequel il est recommandé de titrer plus prudemment en effectuant des paliers à partir de 5mg.[74,103] Les patients de soins palliatifs sont des patients fragiles, notamment du fait des conséquences de leur pathologie sous-jacente, souvent à l'origine de dénutrition, d'amaigrissement, de troubles métaboliques ainsi que d'atteintes d'organes éventuelles. L'ensemble de ces altérations subies par l'organisme peut être à l'origine de modifications des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des traitements. Ainsi, par certains aspects, ces modifications de l'homéostasie peuvent rapprocher les caractéristiques du patient fragile de celles du patient âgé.[74,98,103] Aussi, les propriétés pharmacologiques du médicament étant modifiées, ces patients seront plus sensibles aux effets indésirables de l'amitriptyline. C'est pourquoi il sera toujours nécessaire d'adapter le traitement en fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient.

Bien que les recommandations soient claires concernant la posologie moyenne efficace de l'amitriptyline, évaluée à 75mg par jour, nous remarquons une grande disparité dans les prescriptions.[74,103] Plus des trois quarts des praticiens (81,5% soit 175) ne dépassent pas une posologie moyenne de 50mg par jour. Il est possible de nouveau que le profil particulier des patients pris en charge en médecine palliative pousse les prescripteurs à prendre des précautions supplémentaires. L'utilisation d'une posologie moyenne plus faible peut laisser supposer que l'efficacité est reconnue par les médecins à une posologie plus faible que celle retrouvée dans la littérature s'agissant de la population générale. Il est aussi possible qu'une augmentation, au-delà de cette limite, soit responsable de la survenue d'effets indésirables, limitant une utilisation optimale de cet outil thérapeutique chez les patients en phase palliative. Enfin, les patients suivis en médecine palliative présentent souvent davantage de comorbidités que la population générale, notamment des antécédents cardiovasculaires ou neurologiques, susceptibles de limiter la posologie utilisée.

Quel ressenti par les médecins de soins palliatifs vis-à-vis du profil de tolérance de l'amitriptyline ?

Il est reconnu que l'amitriptyline provoque de nombreux effets indésirables.[129] Cependant, nous observons que les trois quarts des médecins (79,1% soit 158) déclarent n'arrêter que rarement le traitement du fait d'une mauvaise tolérance. Ces résultats indiquent que les arrêts thérapeutiques dus aux effets indésirables, en pratique

clinique quotidienne, sont rares. Ces données résultent probablement davantage de l'utilisation d'une posologie moyenne plus faible chez les patients suivis en soins palliatifs, comparativement aux différentes recommandations françaises ou internationales, responsable d'une amélioration de la tolérance, plutôt que de la présence d'un meilleur profil de tolérance chez ces patients.[74,103]

Par ailleurs, la posologie à laquelle surviennent ces effets en pratique clinique quotidienne est très variable dans le vécu des médecins, comme le montrent les 17,5% d'entre eux (n = 31) mentionnant qu'elle dépend du contexte. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant la posologie à laquelle surviennent les effets indésirables.

Les soins palliatifs concernent les patients atteints d'une maladie grave, évolutive ou terminale quel que soit leur âge. Ils s'adressent donc également aux personnes âgées. La méta-analyse de Finnerup[98] préconise de ne pas dépasser la posologie de 75mg par jour chez la personne âgée de plus de 65ans, afin de limiter la survenue d'effets indésirables. En effet, ces patients sont plus sensibles aux effets indésirables, notamment cholinergiques, mais aussi histaminiques, à l'origine de somnolence, et adrénolytiques, responsables d'hypotension artérielle orthostatique. Ces derniers majorent le risque de chute. Il est probable que cela soit davantage lié aux propriétés pharmacodynamiques de l'amitriptyline qu'aux altérations pharmacocinétiques relatives à l'âge.[149–151] Nous constatons que l'effet indésirable le plus redouté par les médecins s'agissant de cette population de patient est le syndrome confusionnel pour 31,7% (n = 57) d'entre eux alors que l'hypotension artérielle orthostatique n'est placée qu'en quatrième position. Par ailleurs, les médecins sont également sensibilisés à la somnolence dans cette population, comme l'indiquent les 26,7% d'entre eux (n = 48) redoutant plus particulièrement cet effet indésirable.

Nous remarquons que la somnolence est également redoutée par la plupart des médecins interrogés (33,7% soit 59) chez le « patient fragile ». Le terme « fragile » n'est pas défini dans la pratique palliative. S'il n'existe pas de définition du « patient fragile » dans la littérature, ailleurs que chez la personne âgée[173], il est ici le fruit d'un mélange d'évaluation clinique, de la gravité de la pathologie principale, des comorbidités, mais aussi du ressenti du médecin responsable du patient.

En effet, la somnolence est un effet indésirable fréquent, du fait du fort potentiel d'antagonisme des récepteurs histaminiques H1 de l'amitriptyline. De plus, les patients présentent de multiples facteurs pouvant majorer leur somnolence, notamment certains

traitements à visée anxiolytique (midazolam) ou antipsychotique (neuroleptiques : LARGACTIL®) ou bien du fait de polymédications ou encore d'une pathologie sous-jacente à l'origine d'atteintes du système nerveux central. De ce fait, les médecins se doivent d'être précautionneux avec ce traitement. Toutefois, cet effet peut parfois être utile chez les patients suivis en médecine palliative qui présentent fréquemment des troubles du sommeil associés. Enfin, le fractionnement de la posologie en deux prises par jour, afin d'améliorer la tolérance du traitement, comme proposé dans les recommandations, permet de limiter cet effet indésirable.[74]

Si les prescripteurs redoutent davantage la survenue d'un syndrome confusionnel et d'une somnolence, c'est parce que ces derniers sont des facteurs essentiels de la qualité de vie, comme le montre une étude publiée en 2016 colligeant les marqueurs les plus importants de qualité de vie, auprès d'une population de patients suivis en soins palliatifs. Ces marqueurs sont les capacités physiques, l'autonomie personnelle, l'état émotionnel, les interactions sociales, la spiritualité, la cognition, les soins de santé et la préparation à la mort.[174] En limitant ou en évitant la somnolence et la survenue d'un syndrome confusionnel, les patients peuvent interagir davantage avec leur entourage et ressentir une réelle amélioration de leur qualité de vie. De plus, le syndrome confusionnel est un motif fréquent d'hospitalisation, entre 5 et 44% selon les études, en médecine palliative.[175] Cette prévalence étant relativement importante, il convient de ne pas ajouter de facteurs iatrogènes risquant d'induire ou de majorer le risque de confusion.

De manière relativement comparable entre le sujet âgé et fragile, la quasi-totalité des médecins adapteront leur prescription (respectivement 85,1% soit 166 et 81,4% soit 158) de manière identique, par rapport au patient habituel. La mesure principale réalisée par près des trois quarts des médecins est la diminution de la posologie initiale. Nous constatons également que la moitié adaptera les modalités de la titration en augmentant le délai entre chaque palier, mais aussi en diminuant la posologie des paliers. Ces mesures sont conformes aux préconisations du résumé des caractéristiques du produit, de la SFETD et de l'IASP.[74,103,129]

Modalités d'administration de l'amitriptyline

Nous avons constaté, à la lumière de la littérature, dans les propriétés pharmacocinétiques de l'amitriptyline, que sa demi-vie d'élimination est longue, de l'ordre de 22 à 40 heures.[176] C'est pourquoi, comme le font 89% des médecins (186) de notre étude, il est préférable de l'administrer par voie orale en une prise quotidienne,

comme recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit et par l'IASP.[103,129] Une prise unique le soir améliorera le profil de tolérance en rapport avec les effets cholinergiques et histaminiques sédatifs. Cependant, des données plus récentes d'experts, de la SFETD et plus récemment d'une méta-analyse de 2015, précisent qu'afin d'en améliorer la tolérance, elle peut également être administrée en deux prises quotidiennes, notamment chez le sujet âgé.[74,98] En effet, ce dernier est plus sensible aux effets indésirables cholinergiques ainsi que sédatifs et adrénolytiques, à l'origine d'une hypotension artérielle orthostatique, majorant le risque de chute. Nous remarquons cependant que cette pratique clinique n'est jamais ou rarement réalisée par la majorité des médecins (83% soit 149). Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons. D'une part, le résumé des caractéristiques du produit ne propose pas cette modalité d'administration, alors qu'il est le principal recours des médecins prescripteurs en pratique clinique quotidienne. D'autre part, la somnolence peut être un effet secondaire diurne gênant pour les patients. Enfin, ces récentes recommandations sont certainement moins connues de la population étudiée.

La prise en charge d'un patient en soins palliatifs a pour objectif le soulagement de ses symptômes dans le respect de sa dignité et en préservant sa qualité de vie. Il est nécessaire de préserver au maximum l'autonomie du patient, notamment en privilégiant la prise des traitements par voie orale.[5] Pourtant, dans un contexte d'altération de l'état général, les patients en soins palliatifs développent fréquemment des ulcérations ou mycoses buccales associées à une xérostomie importante limitant les prises orales. De plus, de part l'aggravation de leur pathologie sous-jacente ou encore de leur état général, la voie orale devient souvent difficile chez ces patients et l'administration des traitements per os également. La prise en charge des douleurs neuropathiques peut alors s'avérer compliquée. En effet, la pharmacopée disponible pour le traitement des douleurs neuropathiques est limitée. Les traitements recommandés en première intention sont les antiépileptiques ou les antidépresseurs tricycliques. Les antiépileptiques sont disponibles sous la forme de comprimés ou gélules, dont l'ouverture est possible notamment pour permettre leur administration par sonde nasogastrique[177], le LYRICA® et le NEURONTIN® sont également disponibles sous forme de suspension buvable. Le NEURONTIN®, sous cette forme, n'est disponible que sous autorisation temporaire d'utilisation.[178] L'amitriptyline est également disponible en suspension buvable, sous forme de gouttes. Cela peut être un recours intéressant dans le cadre de patients conservant une voie orale mais qui présentent des

troubles de la déglutition ou encore chez ceux nécessitant une adaptation thérapeutique plus précise.

En revanche, l'amitriptyline est la seule molécule de traitement des douleurs neuropathiques à disposer d'une forme injectable. Elle peut être un recours intéressant chez un patient présentant des douleurs neuropathiques et dont la voie orale n'est plus disponible, ce qui est fréquent en médecine palliative.

Plus de la moitié des médecins ayant répondu à notre questionnaire (62% soit 129) déclarent l'utiliser souvent voire toujours par voie intraveineuse, même si l'intérêt de cette dernière, par rapport à celui de la voie orale, n'ait pas été validé par les experts. En effet, le résumé des caractéristiques du produit en mentionne l'utilisation mais la détaille essentiellement pour l'indication dépression.[129] L'utilisation intraveineuse n'est mentionnée dans aucune autre recommandation, qu'il s'agisse de la SFETD ou de l'IASP.[74,103] Enfin, aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de l'amitriptyline par voie intraveineuse dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Les données pharmacocinétiques de l'amitriptyline, par voie intraveineuse, restent imprécises. Du fait d'un effet de premier passage hépatique, sa biodisponibilité est diminuée après administration orale d'environ 50% comparativement à l'administration parentérale, ce qui signifie que sa posologie doit être adaptée. Nous constatons que dans cette situation spécifique, chez un patient qui était auparavant sous amitriptyline par voie orale, la moitié de la population étudiée (50,5% soit 99) effectuera un relais de l'amitriptyline par voie intraveineuse à une posologie identique. En revanche, seulement un tiers des médecins effectuent un relais à une posologie inférieure (31,3% soit 61) en dépit de l'augmentation de sa biodisponibilité.[129] Si les prescripteurs n'adaptent pas la posologie c'est certainement par souci de maintenir un état d'équilibre antalgique d'une part, ou bien face à un patient insuffisamment soulagé, et, d'autre part, par méconnaissance de l'utilisation intraveineuse de ce traitement. Enfin, même si l'objectif est de maintenir l'efficacité du traitement, surtout si un état d'équilibre antalgique a été atteint, il convient de rappeler que les patients suivis en médecine palliative sont fragiles et risquent de mal tolérer un relais parentéral. De plus, ces patients étant plus susceptibles de ne pas pouvoir recourir à la voie orale du fait de la gravité de leur pathologie, il est probable que les médecins interrogés aient plus fréquemment recours à la voie intraveineuse, comparativement à la population générale.

Par ailleurs, en cas de traitement oral différent de l'amitriptyline, chez un patient dont la voie orale n'est plus disponible, les deux tiers des praticiens (63% soit 125) effectueront

un relais par amitriptyline par voie intraveineuse. Nous constatons qu'à la différence de l'initiation orale du traitement, la posologie du relais de l'amitriptyline par voie intraveineuse sera supérieure dans cette situation. En effet, près de la moitié des praticiens (48,4% soit 60) effectuent un relais à une posologie comprise entre 12,5 et 25mg, soit un quart à une demi ampoule, contre seulement 20,8% lors de l'initiation du traitement par voie orale. Ces résultats peuvent être expliqués d'une part car certains médecins ont l'habitude de raisonner en fractions d'ampoule ($12,5\text{mg} = \frac{1}{4}$ d'ampoule de LAROXYL®), d'autre part par soucis de soulagement rapide du patient et de ne pas entreprendre de nouveau une titration déjà effectuée par une autre molécule par voie orale. Enfin, il n'existe aucune recommandation concernant le relais d'un antiépileptique vers un traitement antidépresseur. Il convient de rappeler que chaque situation est spécifique et nécessitera une évaluation clinique, comme le montrent les 16,9% (11) des médecins qui n'effectuent pas de relais et précisent qu'ils l'envisageront en fonction du contexte.

Efficacité de l'amitriptyline

Les données de la littérature indiquent que l'amitriptyline est efficace à partir de 4-5 jours à 1 semaine en cas de posologie optimale et jusqu'à cinq semaines selon la durée de la titration.[34,135] La rapidité d'action de l'amitriptyline est l'un de ses intérêts majeurs. Les autres médicaments de première ligne, le NEURONTIN® ou le LYRICA® ont un délai d'efficacité fluctuant d'environ une semaine en fonction de la posologie et de la titration, mais des effets plus rapides ont été rapportés.[34] En revanche, même si l'effet antalgique de l'amitriptyline n'est pas immédiat, ses autres effets, notamment sédatifs le sont, ce qui peut également participer à une amélioration de la symptomatologie douloureuse, en améliorant notamment la qualité du sommeil des patients. Cependant, nous observons une grande variabilité entre les médecins quant au délai à partir duquel ils estiment que le traitement est inefficace, à posologie maximale bien conduite. En effet, un quart de la population étudiée arrêtera le traitement après 72 heures à 1 semaine, un second quart entre 1 à 2 semaines, un troisième entre 2 à 3 semaines et un dernier entre 3 à 5 semaines. Ces différences dans les pratiques des différents médecins, liées certainement à une méconnaissance du délai d'action, peuvent laisser penser qu'il arrive que l'amitriptyline soit arrêtée trop précocement, avant qu'elle ne soit efficace, d'autant plus chez ces patients où la titration est parfois plus longue et les paliers réduits. A l'inverse, elle peut être maintenue plus longtemps par défaut d'autre thérapeutique disponible, notamment quand la voie orale n'est pas disponible.

Nous observons que plus de la moitié de la population (52,8% soit 113) arrête l'amitriptyline et introduit un autre traitement à visée antalgique neuropathique en cas d'inefficacité du traitement. Une autre moitié poursuivra l'amitriptyline et introduira en parallèle un antiépileptique, la prégabaline. Les prises en charge des praticiens sont extrêmement fluctuantes. En effet, 18% d'entre eux (39) répondent à la fois qu'ils arrêtent l'amitriptyline pour introduire une autre molécule à visée antalgique, mais aussi qu'ils poursuivent l'amitriptyline et introduisent la prégabaline. Nous constatons donc que de nombreux praticiens n'ont pas de ligne de conduite spécifique et adaptent leur prescription en fonction du contexte, malgré l'existence de recommandations. Plusieurs experts, notamment Finnerup en 2005 ou Dworkin en 2007 recommandent, en cas d'échec d'un traitement de première ligne, à posologie maximale et sur une durée bien conduite, de remplacer ce traitement par une autre molécule de première ligne.[102,103] De plus, les auteurs préconisent, en cas d'efficacité partielle du traitement de première ligne, d'introduire une bithérapie antalgique en associant deux molécules de première ligne avec un mécanisme d'action différent, en privilégiant l'association de l'amitriptyline à la prégabaline ou la gabapentine.[98,103] Il est évident que face à la singularité des prises en charge en médecine palliative chacun devra adapter sa prescription en fonction du contexte clinique.

Modalités d'arrêt de l'amitriptyline

Il est nécessaire d'être vigilant quant à la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de l'amitriptyline. En effet, après 8 semaines de traitement, il existe un risque de syndrome de sevrage qui peut se manifester selon quatre symptômes distincts à savoir : des troubles gastro-intestinaux et malaise généralisé, des troubles du sommeil avec insomnies et rêves anormaux, un syndrome parkinsonien, une hypomanie ou manie. La plupart de ces symptômes sont expliqués par un rebond en acétylcholine et peuvent être limités par une réduction progressive de la posologie. C'est pourquoi il est préconisé d'effectuer une décroissance progressive du traitement, ce que font 71% (n=148) des médecins interrogés.[125] En revanche, ce syndrome apparaissant comme étant rare dans le résumé des caractéristiques du produit, cela peut expliquer qu'un quart des médecins (25% soit 53) l'arrête sans effectuer de décroissance.

Quelle prise en charge pour le patient épileptique ?

La fréquence de survenue de crises convulsives en soins palliatifs est de l'ordre de 13%.[179] L'amitriptyline induit un abaissement du seuil épileptogène et de ce fait, il convient de rester prudent chez une population de patients épileptiques. Cependant, ce

traitement n'est pas contre-indiqué, comme le précise le résumé des caractéristiques du produit et les différentes recommandations nationales et internationales.[74,103,129] Une étude de cohorte a été publiée en 2015 afin d'étudier l'association entre la prise d'un traitement antidépresseur et l'apparition de crises convulsives. Les résultats ont montré une association statistiquement significative entre la prise d'un traitement antidépresseur et l'apparition de crises convulsives. L'hazard ratio à 5 ans des antidépresseurs tricycliques, ajusté à la posologie et à la durée, était de 2,32 [CI 95% : 1,79-3,01] avec pour l'amitriptyline un hazard ratio ajusté à 5 ans de 1,94 [CI 95% : 1,35-2,78]. Cependant, sur un total de 41.130 patients-années sous antidépresseurs tricycliques, seulement 82 patients ont présenté un événement, ce qui est relativement faible.[152] Nous constatons que 62,7% de la population étudiée redoute les crises convulsives dans cette population spécifique de patients. Ces résultats peuvent être expliqués par la multiplicité des médicaments fréquemment prescrits abaissant le seuil épiléptogène, et donc à risque d'interagir avec l'amitriptyline, tels que le tramadol, la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (butyrophénones tels que l'HALDOL® ou les dérivés des phénothiazines tels que le VOGALENE®, la dompéridone, mais aussi le LARGACTIL®).[129] Ces derniers sont fréquemment utilisés dans la prise en charge thérapeutique en médecine palliative et, de ce fait, le risque proconvulsivant souvent augmenté. De plus, les patients présentent souvent, de part leur pathologie sous-jacente, un risque épiléptogène, notamment en présence de tumeurs ou métastases cérébrales. En effet, 25 à 50% des patients suivis en médecine palliative qui présentent une crise d'épilepsie ont une métastase cérébrale. Les autres étiologies potentielles sont principalement les troubles métaboliques, les encéphalites et les causes iatrogènes (chimiothérapie, séquelles de radiothérapie, neuroleptiques).[179] Nous ne pouvons exclure que les participants aient été influencés par l'apparition dans une question fermée de l'item « crise convulsive ».

La moitié des médecins (49,7% soit 96) adapteront leur prescription chez ces patients, et notamment un quart (28% soit 55) ne prescrira pas d'amitriptyline. Bien qu'aucune adaptation de la posologie ne soit préconisée par le résumé des caractéristiques du produit ou par les différents experts chez ces patients, un tiers (30% soit 58) diminueront la posologie initiale et une faible proportion (10% soit 20) diminuera la posologie maximale. Le résumé des caractéristiques du produit, que les praticiens consultent le plus souvent, indique dans les précautions d'emploi, qu'il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique chez ces patients, en raison de la

possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. Par ailleurs, la survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement. De la même façon, la SFETD signale qu'il est nécessaire de prendre des précautions devant l'abaissement du seuil épileptogène.[74,129] Au vu de ces résultats, nous pouvons penser que les médecins adapteront leur prescription dans cette population en fonction de leur évaluation clinico-biologique et de la pathologie sous-jacente pour lequel le patient est pris en charge, comme précisé dans le résumé des caractéristiques du produit.[129]

Quelle prise en charge pour le patient atteint d'une pathologie cardiovasculaire ?

Nous constatons que près des deux tiers des médecins (62,7% soit 121) sont prudents chez les patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire et adaptent leur prescription. En effet, plus de la moitié (55,5% soit 91) redoutent la survenue d'un trouble du rythme ou de la conduction.

Des études cliniques ont été menées auprès de cette population de patient, afin d'observer leur profil de tolérance. Une étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de mort subite d'origine cardiaque à posologie inférieure à 100mg par jour. En revanche, ce risque est augmenté à posologie supérieure.[146] Cohen en 2000 a montré une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, sous antidépresseurs tricycliques. La posologie du traitement n'était pas précisée dans l'étude.[147] En 2000, l'American Heart Journal a publié un article dans lequel il était préconisé d'éviter l'utilisation d'amitriptyline, chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde récent.[148] Ceci explique que l'amitriptyline soit contre-indiquée dans ce contexte. Elle n'est, en revanche, pas contre-indiquée chez les patients atteints d'une autre pathologie cardiovasculaire. Cependant, il est préconisé d'effectuer une surveillance régulière du patient, d'effectuer un électrocardiogramme chez le sujet de plus de 40 ans, ou ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire.[136] Il est donc cohérent que les médecins adaptent leur méthode de prescription pour ces patients. Alors que l'ensemble des recommandations porte sur la vigilance concernant la posologie maximale, la principale adaptation réalisée par 40% des praticiens (78) est la diminution de la posologie initiale. Aucune préconisation n'est stipulée dans ce sens dans le résumé des caractéristiques du produit. En effet, les effets indésirables cardiovasculaires sont en rapport avec la dose prescrite mais la posologie initiale n'a pas d'impact sur leur retentissement.

Les experts recommandent d'utiliser des posologies inférieures à 100mg par jour chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires.[98,136] Nous constatons que

la quasi totalité des médecins interrogés (94,9% soit 132) ne dépassent pas cette posologie de 100mg et respectent ainsi les recommandations. Parmi ceux-ci, seuls 19% (36) ont diminué la posologie maximale en fonction de cet antécédent.

En revanche, bien qu'il ait été montré que l'amitriptyline n'était pas associée à une augmentation du risque de mort subite d'origine cardiaque à une posologie n'excédant pas 100mg par jour[146], la plupart des médecins ont une prescription plus prudente. Deux tiers d'entre eux (59% soit 82) prescrivant une posologie maximale inférieure ou égale à 50mg, un quart (23% soit 46) préférant même s'abstenir de prescrire ce traitement dans cette population spécifique. Nous observons une certaine disparité quant à la posologie maximale de prescription des praticiens chez ces patients. Une telle répartition des résultats nous laisse penser que la prise en charge spécifique de cette population de patients n'est pas claire pour de nombreux prescripteurs et que les recommandations ne sont pas bien connues. D'autre part, il convient de rappeler que les patients suivis en médecine palliative sont des patients fragiles et bien qu'il n'existe pas de recommandation spécifique, devant l'association de ces deux comorbidités, nous ne pouvons qu'encourager le prescripteur à rester prudent.

Quelle prise en charge pour les patients présentant un syndrome dépressif associé ?

L'amitriptyline a été découverte en 1960. Elle est l'un des premiers antidépresseurs. Son indication première était le traitement du syndrome dépressif majeur. Ses propriétés antalgiques ont été découvertes dans un second temps. Depuis l'essor de nouvelles molécules antidépresseurs mieux tolérées, elle est moins utilisée en psychiatrie.[124] Par ailleurs, différents travaux ont montré que son effet antalgique était indépendant de son effet antidépresseur.[34,130,140]

La prévalence du syndrome dépressif en médecine palliative est estimée à 16,5%.[175] Chez des patients suivis en médecine palliative présentant une douleur neuropathique associée à un syndrome dépressif, pour lesquels l'introduction d'un traitement antidépresseur n'est pas envisageable à court terme, le recours à l'amitriptyline paraît être une option intéressante pour ses propriétés antalgique et antidépresseive d'une part, et, d'autre part, afin de limiter la polymédication de ces patients à risque. Il n'existe cependant pas de recommandations pour cette situation clinique

Par ailleurs, chez un patient sous antidépresseur présentant une douleur neuropathique, les deux tiers de la population (63% soit 124) introduiront

l'amitriptyline, à la même posologie qu'habituellement pour 77% (94) d'entre eux. Les recommandations mettent en évidence que l'efficacité antidépressive n'est obtenue qu'à partir de 75mg par jour. [74] Dans notre travail, seulement 14% (n = 30) des médecins prescrivent une posologie moyenne comprise entre 50 et 75mg par jour et seulement 4,3% (n =9) d'entre eux la dépassent. Dans le cas où la posologie de 75mg n'est pas atteinte, il est alors nécessaire de préciser que l'amitriptyline n'aura pas d'effet antidépresseur. Dans notre étude, la moitié des médecins (58% soit 113) introduisent l'amitriptyline dans ce contexte et un quart préférera introduire un autre traitement antidépresseur en association à l'amitriptyline.

D'une manière générale, il n'est pas recommandé d'associer deux antidépresseurs en première intention dans les syndromes dépressifs. De ce fait, il est préférable de recourir à l'avis d'un spécialiste.[180] En effet, l'association d'un antidépresseur tricyclique avec un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase non sélectif est contre-indiquée car cela induirait un risque de syndrome sérotoninergique. De la même façon, l'association avec un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase sélectif de type A est déconseillée. L'association avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine risque de majorer la concentration d'amitriptyline et les effets indésirables, notamment le risque de convulsion, et de ce fait est déconseillée.[129] Seulement 37% des médecins respectent ces recommandations. Parmi eux, la plupart (88,2% soit 60) évoquent le fait qu'ils ne souhaitent pas associer deux antidépresseurs. Les molécules recommandées en première intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en dehors des antidépresseurs tricycliques sont les antiépileptiques.[98] Ces derniers ne présentent pas de problème d'interaction avec les antidépresseurs. Cependant, du fait d'un délai d'efficacité plus long pour leur effet antalgique, certains prescripteurs préfèrent peut être utiliser les antidépresseurs en dépit des recommandations.

D'autre part, il nous paraît important de préciser que l'EAPC a publié des recommandations en 2010, s'appuyant sur celles de la HAS. Elle préconise d'introduire un traitement antidépresseur uniquement en présence d'un épisode dépressif modéré à sévère en tenant compte de l'espérance de vie du patient. En effet, si l'on considère que le délai d'action d'un traitement antidépresseur est de 3 semaines, il est nécessaire de ne le débiter qu'en présence d'une durée de vie supérieure, afin que le patient puisse en ressentir le bénéfice. Dans le cas inverse, il est conseillé d'axer la prise en charge sur la psychothérapie.[175,180,181]

Réflexions autour de l'utilisation sous-cutanée de l'amitriptyline

L'administration sous-cutanée d'amitriptyline est hors AMM. Le Conseil de l'Ordre précise dans un rapport du 30 juin 2000 qu' « Une prescription hors AMM n'est pas illégale. Elle n'est déontologiquement envisageable que dans la mesure où le prescripteur obéit à des critères conformes aux données actuelles scientifiquement établies de la thérapeutique médicale. »[142] L'administration de médicaments par voie sous-cutanée, même si elle est souvent hors AMM, est une pratique utilisée en médecine palliative, lorsque les autres voies d'abord ne sont pas accessibles. Une enquête, réalisée en 2011 auprès d'unités de soins palliatifs en France, retrouve une prévalence des patients bénéficiant d'une perfusion sous-cutanée, un jour donné, de 18%.[144]

Bien que l'administration d'amitriptyline par voie sous-cutanée soit hors AMM, nous remarquons que chez près de la moitié de la population étudiée (47,4% soit 101) l'utilise. Pour 93,6% (n = 73) d'entre eux, elle peut être un recours intéressant lorsque les voies orale et intraveineuse ne sont plus disponibles. C'est le cas des médecins (27,7% soit 54) qui effectuent un relais par voie sous-cutanée chez un patient qui n'est plus en mesure de prendre un traitement par voie orale. Une revue de la littérature, réalisée en 2012, ne recommande pas l'utilisation sous-cutanée d'amitriptyline du fait de l'absence de références scientifiques.[143]

Cette utilisation ne doit pas être retenue comme une indication mais plutôt comme le dernier recours chez un patient algique, en soins palliatifs, chez qui nous ne disposons pas d'autres voies d'administration possibles. Cependant, aucune étude n'a étudié les risques, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'administration d'amitriptyline par voie sous-cutanée et nous devons donc rester prudents quant à cette pratique.

Réflexions autour des thérapies combinées à visée antalgique neuropathique ?

La prise en charge des douleurs neuropathiques par les traitements de première ligne est souvent limitée. L'IASP, dans ses recommandations de 2007, précise que 40 à 60% des patients présentant une douleur neuropathique sont soulagés seulement partiellement.[103] Une autre étude indique qu'un tiers des patients déclare avoir une amélioration au moins modérée de la douleur.[153] Peu de travaux concernant les thérapies combinées ont été réalisés comme le précise une revue Cochrane de 2012.[154]

L'utilisation d'une bithérapie antalgique apparaît comme un recours intéressant en vue d'optimiser la prise en charge.

L'IASP et la SFETD, dans leurs recommandations de 2007 et 2010, proposent, en cas d'efficacité partielle d'un traitement de première ligne en monothérapie après une durée suffisante, l'association d'une seconde molécule de première ligne, de classe thérapeutique différente, dont les mécanismes d'action seraient complémentaires de la première. La SFETD propose l'association d'un antidépresseur tricyclique avec un antiépileptique ou bien d'un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et d'un antiépileptique ou encore d'un opiacé et d'un antiépileptique et enfin d'un traitement topique (emplâtres de lidocaïne) et systémique (antidépresseur, antiépileptique ou opiacé). Enfin, cette dernière précise qu'il est toujours nécessaire de surveiller le risque potentiel d'interactions médicamenteuses, par exemple avec les antidépresseurs tricycliques et le tramadol.[74,103] Ces recommandations sont confirmées par la méta-analyse de Finnerup, en 2015, dans laquelle elle propose, en cas d'efficacité partielle du traitement, et en alternative à la majoration des posologies, d'associer un antidépresseur tricyclique à la prégabaline ou à la gabapentine.[98] Dans notre travail, cette association est souvent utilisée respectivement par 69,1% (n = 47) et 35,9% (n = 23) des médecins introduisant une bithérapie, en alternative à la majoration des posologies des traitements en monothérapie en cas de réponse partielle à la monothérapie. Aucune autre molécule n'est préconisée dans les thérapies combinées.

Par ailleurs, l'association de traitements peut être intéressante lorsque l'un des deux présente un délai d'efficacité plus long, comme les antiépileptiques.[153] Bien que non recommandée dans cette indication par les avis d'experts, ce motif était évoqué par 40% des participants.

En 2002, l'équipe de Mercadante a publié des travaux dans lesquels ils étudiaient l'association de l'amitriptyline avec la morphine. Cette étude, menée sur une population de 16 patients, montrait un bénéfice uniquement sur la douleur maximale.[155] En 2009, Gilron a étudié l'association de la nortriptyline, amine secondaire, avec la gabapentine, antiépileptique. La bithérapie dans cette étude permettait une diminution de la douleur comparativement aux traitements en monothérapie. Cependant, nous constatons que seulement un tiers de notre population (36%) utilise une bithérapie antalgique dès l'initiation du traitement, mais il est important de préciser qu'une grande proportion des patients pris en charge en soins palliatifs ont déjà un traitement en place

dans le cadre de leurs douleurs nociceptives et notamment fréquemment des traitements morphiniques. En effet, les patients suivis en médecine palliative présentent souvent des douleurs mixtes. C'est pourquoi l'utilisation concomitante de morphine est intéressante, comme le montrent les 64,2% (n = 43) des praticiens indiquant l'utiliser.

La moitié de la population étudiée précise qu'elle utilise une thérapie combinée afin d'optimiser la prise en charge antalgique en utilisant des molécules qui ont des mécanismes d'action différents. Cette pratique est en accord avec les avis d'experts pour lesquels l'association de molécules à visée antalgique neuropathique ne présente un intérêt que si ces dernières ont des mécanismes d'action différents.[103,159] Enfin, il convient de toujours rester vigilant et prévenir la polymédication, à l'origine d'une majoration potentielle des effets indésirables, et les éventuelles interactions médicamenteuses.

Quelle prise en charge de la douleur neuropathique pédiatrique ?

Aucune étude n'a été réalisée à l'heure actuelle sur une population pédiatrique et de ce fait, il n'existe aucun consensus sur la prise en charge des douleurs neuropathiques en pédiatrie. De plus, la douleur neuropathique chez l'enfant est souvent méconnue et par conséquent sous-diagnostiquée. Cela résulte du fait que les jeunes enfants ont des difficultés à exprimer ces symptômes spécifiques comme étant des symptômes douloureux, d'une part, en rapport avec leur développement cognitif incomplet, et, d'autre part, d'un vocabulaire limité pour expliquer leurs symptômes. Enfin, il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'outils diagnostiques validés dans cette population.[121] Cependant, l'AFSSAPS préconise l'utilisation du DN4 dès que l'enfant peut comprendre les termes employés, soit vers l'âge de 10 ans. Enfin, il existe une méconnaissance générale du corps médical de ce type de douleur.[121]

Notre échantillon n'est pas représentatif de la population exerçant en médecine palliative pédiatrique, étant donné que seuls 11% (soit 25 médecins) déclarent exercer une partie de leur activité en médecine palliative pédiatrique. Parmi eux, 60% (12 médecins) utilisent l'amitriptyline dans leur pratique.

On note cependant une grande disparité dans les pratiques puisque l'âge à partir duquel les médecins préconisent ce traitement est très variable. Il n'existe par ailleurs pas de limite d'âge pour un tiers des médecins. Il n'est pas recommandé d'utiliser l'amitriptyline, et ce traitement n'a pas l'AMM pour les douleurs neuropathiques dans une population pédiatrique. Toutefois, l'AFSSAPS, sur la base d'avis d'experts,

recommande ce traitement en première ligne pour la prise en charge des douleurs neuropathiques sans limite d'âge. Elle recommande également en première ligne l'utilisation d'antiépileptiques de la même façon que chez l'adulte, à l'exception de la prégabaline qui n'a pas l'AMM chez l'enfant.[120]

De même, la majorité des participants utilisant l'amitriptyline (15 soit 79%) l'utilisent souvent par voie orale. A l'inverse, 9 médecins (47%) ne l'utilisent jamais par voie intraveineuse. Cela peut sans doute être en partie expliqué par la volonté du praticien de garder la voie orale le plus longtemps possible, afin de favoriser l'autonomie et le maintien à domicile du patient. De plus, la forme en goutte permet une adaptation posologique précise souvent utile du fait des moindres doses utilisées.

Enfin, notre étude, bien que non significative, met en évidence une grande disparité dans les doses considérées comme maximales, puisque celles-ci varient selon les médecins de 0.1 à 0.2mg/kg/jour (soit 5-10mg/jour pour un adolescent de 50kg) à 50mg/jour. La HAS, dans son document sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique de l'enfant recommande en première intention soit la gabapentine soit l'amitriptyline à la posologie de 0.3 à 1mg/kg/j en une à deux prises par jour.[120]

Par ailleurs, de nombreuses EMSP pédiatriques sont des EMSP partageant leur activité entre l'enfant et l'adulte, comme celle de l'Hôpital Necker-Enfants malades. De ce fait, l'utilisation de l'amitriptyline en population pédiatrique par ces praticiens est très certainement influencée par leur utilisation en pratique clinique chez l'adulte.

Dans tous les cas, la prescription de ce traitement devra commencer à faible dose, afin d'améliorer la tolérance et d'éviter que celui-ci doive être arrêté avant d'atteindre une dose permettant un effet thérapeutique. Il est indispensable de coupler la prescription avec une surveillance clinique et une évaluation de la tolérance répétées.

CONCLUSION

La multiplicité, le caractère avancé et la gravité des pathologies présentées par les patients pris en charge en médecine palliative expliquent la prévalence non négligeable de la douleur neuropathique chez ces patients. Différentes études cliniques relatives à la prise en charge des douleurs neuropathiques ont été publiées ces dernières années. La plupart ont été effectuées dans un contexte de diabète ou de zona, du fait de leur prévalence au sein de la population générale. Aucune ne s'est intéressée spécifiquement aux patients de médecine palliative. En effet, l'inhomogénéité de cette population de patients, notamment du fait de leur pathologie causale, rend les études cliniques plus difficilement réalisables d'une part, et, d'autre part la rigueur des protocoles d'étude est souvent difficile à respecter en médecine palliative. Les médecins peuvent également exprimer certaines réserves quant à l'inclusion de patients vulnérables, et la recherche clinique dans le domaine de la fin de vie nécessite tout particulièrement la mise en place d'un cadre éthique. C'est pour cette raison que l'un des objectifs du plan national 2015-2018, pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie, est la formation à la recherche clinique des professionnels exerçant en médecine palliative.

Cette enquête observationnelle descriptive, réalisée sur une période de trois mois, du 15 avril au 15 juillet 2016, auprès des médecins exerçant en médecine palliative en France, avait pour objectif de dresser un état des lieux de l'utilisation par ces derniers de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Le traitement de la douleur neuropathique est un axe essentiel de la prise en charge antalgique en médecine palliative, dont l'un des objectifs premiers est l'amélioration de la qualité de vie. Par cette enquête, nous souhaitons éclaircir les pratiques cliniques actuelles en médecine palliative s'agissant de l'usage de l'amitriptyline.

Ce travail met en évidence les disparités pouvant exister au sein des pratiques des différents médecins, et ce malgré une sensibilisation importante au dépistage de la douleur neuropathique par des outils validés.

Tout d'abord, nous constatons que les médecins adaptent leurs modalités de titration de l'amitriptyline. Ces adaptations sont le signe de la recherche continue d'un équilibre afin d'atteindre le meilleur rapport bénéfice/risque possible, indispensable en médecine palliative. Un compromis doit constamment être recherché entre la nécessité d'un soulagement rapide de la douleur et la meilleure tolérance possible, afin de préserver voire même d'améliorer la qualité de vie des patients. C'est pourquoi, même si la

littérature précise que le profil de tolérance est amélioré par les modalités de la titration, le compromis proposé par de nombreux médecins est de diminuer la posologie des paliers sans en augmenter la durée.

En outre, bien que celle-ci ne soit pas recommandée en première intention, l'utilisation d'une bithérapie antalgique, dès l'initiation du traitement, semble être intéressante dans cette recherche du meilleur compromis, afin de limiter la posologie des traitements et d'améliorer la tolérance. C'est d'ailleurs la pratique de près d'un tiers de la population étudiée.

D'autre part, l'utilisation de l'amitriptyline par voie intraveineuse, bien que l'intérêt de cette voie d'administration par rapport à celui de la voie orale ne soit pas validé par les experts, est fréquente. En effet, elle est la seule molécule de traitement des douleurs neuropathiques comportant une forme injectable. Or, il est fréquent en médecine palliative, que la voie orale des patients ne soit plus accessible, du fait de leur pathologie sous-jacente ou encore de leur état général. Ces données expliquent que les praticiens aient plus fréquemment recours à l'utilisation de l'amitriptyline par voie intraveineuse qu'habituellement.

Enfin, les patients pris en charge en médecine palliative présentent une maladie grave, évolutive ou terminale et sont considérés par les prescripteurs comme des patients fragiles. En effet, la pathologie causale, les différentes comorbidités, l'état général mais aussi l'évaluation par le praticien à un instant donné sont des facteurs d'évaluation subjectifs du degré de fragilité du patient. La présente étude met en évidence que la plupart des médecins adaptent la prescription d'amitriptyline chez ces patients sur le modèle des recommandations du patient âgé. Nous constatons qu'ils diminuent de manière globale les différentes posologies, qu'il s'agisse des posologies initiales, moyennes ou encore des modalités de la titration. Ces résultats sont notamment expliqués par les différentes modifications de l'homéostasie pouvant rapprocher ces deux populations de patients.

Au total, notre travail montre les grandes disparités de prescription de l'amitriptyline chez les médecins de soins palliatifs. L'amitriptyline est à l'heure actuelle un médicament intéressant dans la prise en charge des douleurs neuropathiques chez les patients suivis en médecine palliative, devant l'absence de traitement plus performant. Cependant, son utilisation nécessite d'effectuer une surveillance clinique régulière et rapprochée mais également des adaptations thérapeutiques. En effet, la singularité de

chaque patient suivi en soins palliatifs, du fait de l'avancée de sa pathologie initiale, de ses différentes comorbidités et de son état général, implique pour chaque prescripteur des adaptations permanentes du traitement afin d'être au plus près d'un soulagement rapide en conservant une tolérance acceptable, dans un objectif d'amélioration de la qualité de vie.

ANNEXE 1 : E-MAIL ADRESSE AUX MEDECINS DE SOINS PALLIATIFS

Madame, Monsieur,

Je suis actuellement interne en 3ème année de médecine générale à l'université de Poitiers.

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de médecine, DESC de médecine de la douleur et médecine palliative, je réalise un travail de recherche, afin d'effectuer un état des lieux de l'utilisation de l'Amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques par les médecins de soins palliatifs en France.

Dans le cadre de ce travail, je me permets de vous solliciter ce jour, afin de recueillir, par l'intermédiaire d'un questionnaire dont vous trouverez le lien ci dessous, vos pratiques concernant l'utilisation de l'Amitriptyline.

Ce questionnaire est strictement anonyme.

Le temps moyen nécessaire à sa réalisation est d'environ 15 minutes.

Les résultats principaux de l'étude vous seront communiqués.

Veuillez trouver ci dessous le lien du questionnaire :

<https://fr.surveymonkey.com/r/BPYVHNK>

Je reste à votre entière disposition pour tout complément d'information.

En vous remerciant par avance de l'intérêt et du temps que vous y accorderez,

Bien cordialement,

Mathilde NICOLAS

ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE

Utilisation de l'AMITRIPTYLINE dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en soins palliatifs

J'effectue un travail de recherche pour ma thèse d'exercice de médecine afin de réaliser un état des lieux de l'utilisation de l'AMITRIPTYLINE dans la prise en charge des douleurs neuropathiques par les médecins de soins palliatifs.

Merci de participer à ce sondage.

La durée moyenne nécessaire pour remplir ce questionnaire est de 15 minutes.

Utilisation de l'AMITRIPTYLINE dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en soins palliatifs

1. Vous êtes :

- ☐ Un homme
- ☐ Une femme

2. Vous exercez :

- ☐ Au sein d'une unité de soins palliatifs
- ☐ Au sein d'une équipe mobile de soins palliatifs hospitalière
- ☐ Au sein d'une équipe mobile de soins palliatifs ambulatoire
- ☐ Activité partagée entre une unité de soins palliatifs et une équipe mobile de soins palliatifs
- ☐ Au sein d'un réseau de santé
- ☐ Autre (veuillez préciser)

3. Depuis combien d'années (A) exercez-vous en médecine palliative ?

- ☐ A ≤ 2 ans
- ☐ 2 ans < A ≤ 5 ans
- ☐ 5 ans < A ≤ 10 ans
- ☐ 10 ans < A ≤ 20 ans
- ☐ > 20 ans

4. Quelle est votre formation en médecine palliative ?

(plusieurs réponses possibles)

- ☐ DU / DIU soins palliatifs
- ☐ DESC médecine de la douleur et médecine palliative, orientation médecine palliative
- ☐ DESC médecine de la douleur et médecine palliative, orientation médecine de la douleur
- ☐ Formation continue
- ☐ Aucune
- ☐ Autre (veuillez préciser)

5. Quelle est votre formation en médecine de la douleur ?

(plusieurs réponses possibles)

- ☐ DU / DIU prise en charge de la douleur
- ☐ DESC médecine de la douleur et médecine palliative, orientation médecine palliative
- ☐ DESC médecine de la douleur et médecine palliative, orientation médecine de la douleur
- ☐ Capacité de médecine évaluation et traitement de la douleur
- ☐ Formation continue
- ☐ Aucune
- ☐ Autre (veuillez préciser)

6. Exercez-vous une partie de votre activité en médecine palliative pédiatrique?

- ☐ OUI
- ☐ NON

7. Utilisez-vous des outils de dépistage de la douleur neuropathique ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Vous utilisez des outils de dépistage de la douleur neuropathique.

8. Lesquels ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Toujours
DN4 (Douleur neuropathique en 4 questions)	☐	☐	☐	☐
LANSS pain scale (Leeds Assessment of neuropathic symptoms and signs)	☐	☐	☐	☐
NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire)	☐	☐	☐	☐
ID Pain	☐	☐	☐	☐
Pain DETECT	☐	☐	☐	☐

Utilisation de l'AMITRIPTYLINE dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en soins palliatifs

Généralités sur l'AMITRIPTYLINE

9. Existe-t-il un (ou plusieurs) contexte(s) spécifique(s) dans le(s)quel(s) vous privilégiez généralement l'utilisation de l'Amitriptyline, pour la prise en charge d'une douleur neuropathique ?

10. A quelle posologie (P) initiez-vous ce traitement habituellement ?

- ☐ P ≤ 5 mg/jour
- ☐ 5 mg/jour < P ≤ 12,5 mg/jour
- ☐ 12,5 mg/jour < P ≤ 25 mg/jour
- ☐ 25 mg/jour < P ≤ 37,5 mg/jour
- ☐ 37,5 mg/jour < P ≤ 50 mg/jour
- ☐ 50 mg/jour < P ≤ 75 mg/jour
- ☐ > 75 mg/jour

11. Quelle posologie moyenne (P) prescrivez-vous en général ?

- ☐ P ≤ 12,5 mg/jour
- ☐ 12,5 mg/jour < P ≤ 25 mg/jour
- ☐ 25 mg/jour < P ≤ 37,5 mg/jour
- ☐ 37,5 mg/jour < P ≤ 50 mg/jour
- ☐ 50 mg/jour < P ≤ 75 mg/jour
- ☐ 75 mg/jour < P ≤ 100 mg/jour
- ☐ 100 mg/jour < P ≤ 150 mg/jour
- ☐ P > 150 mg/jour

12. De quelle(s) façon(s) utilisez-vous l'Amitriptyline ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Toujours
Par voie orale				
discontinue 1 fois / jour	☐	☐	☐	☐
discontinue 2 fois / jour	☐	☐	☐	☐
discontinue 3 fois / jour	☐	☐	☐	☐
Par voie intraveineuse				
discontinue 1 fois / jour	☐	☐	☐	☐
discontinue 2 fois / jour	☐	☐	☐	☐
discontinue 3 fois / jour	☐	☐	☐	☐
continue	☐	☐	☐	☐
Par voie sous-cutanée				
discontinue 1 fois / jour	☐	☐	☐	☐
discontinue 2 fois / jour	☐	☐	☐	☐
discontinue 3 fois / jour	☐	☐	☐	☐
continue	☐	☐	☐	☐

13. S'il vous arrive d'utiliser l'Amitriptyline par voie sous-cutanée, pour quelle(s) raison(s) ?

Concernant la titration de l'Amitriptyline :

14. A quel rythme augmentez-vous la posologie de l'Amitriptyline en général ?

- ☐ Tous les jours
- ☐ Tous les deux jours
- ☐ Tous les trois à sept jours
- ☐ Tous les huit à dix jours
- ☐ Autre (veuillez préciser)

15. Quelle augmentation de posologie faites-vous habituellement, à chaque palier de titration ?

- ☐ $P \leq 12,5$ mg
- ☐ $12,5 \text{ mg} < P \leq 25$ mg
- ☐ $25 \text{ mg} < P \leq 50$ mg
- ☐ $50 \text{ mg} < P \leq 75$ mg
- ☐ $P > 75$ mg
- ☐ Autre (veuillez préciser)

16. Après combien de temps (T), à posologie maximale bien conduite, jugez-vous ce traitement inefficace ?

- ☐ $T \leq 72$ heures
- ☐ $72 \text{ heures} < T \leq 1$ semaine
- ☐ $1 \text{ semaine} < T \leq 2$ semaines
- ☐ $2 \text{ semaines} < T \leq 3$ semaines
- ☐ $3 \text{ semaines} < T \leq 5$ semaines
- ☐ $T > 5$ semaines

17. Quelle est votre prise en charge en cas d'échec à cette posologie maximale ?
(plusieurs réponses possibles)

- ☐ Arrêt de l'Amitriptyline et introduction d'une autre molécule à visée antalgique neuropathique
- ☐ Poursuite de l'Amitriptyline et introduction d'une autre molécule : PREGABALINE (Lyrica®)
- ☐ Poursuite de l'Amitriptyline et introduction d'une autre molécule : GABAPENTINE (Neurontin®)
- ☐ Poursuite de l'Amitriptyline et introduction d'une autre molécule : KETAMINE
- ☐ Poursuite de l'Amitriptyline et introduction ou majoration d'une autre molécule : MORPHINE, OXYCODONE (Skenan®, Oxynorm®)
- ☐ Autre (veuillez préciser)

18. De quelle façon arrêtez-vous l'Amitriptyline, lorsque ce traitement est inefficace ?

- ☐ Décroissance progressive **et** introduction **en parallèle** d'un autre traitement à visée antalgique neuropathique
- ☐ Décroissance progressive jusqu'à l'arrêt **puis** introduction d'un autre traitement à visée antalgique neuropathique
- ☐ Arrêt **sans** décroissance progressive **et** introduction d'un autre traitement à visée antalgique neuropathique
- ☐ Autre (veuillez préciser)

19. Êtes-vous contraint d'arrêter le traitement par Amitriptyline du fait d'une mauvaise tolérance ?

Jamais	Rarement	Souvent	Toujours
☐	☐	☐	☐

20. A quelle posologie (P) cela survient-il le plus souvent ?

- ☐ $P \leq 25$ mg/jour
- ☐ $25 \text{ mg/jour} < P \leq 37,5 \text{ mg/jour}$
- ☐ $37,5 \text{ mg/jour} < P \leq 50 \text{ mg/jour}$
- ☐ $50 \text{ mg/jour} < P \leq 75 \text{ mg/jour}$
- ☐ $75 \text{ mg/jour} < P \leq 100 \text{ mg/jour}$
- ☐ $100 \text{ mg/jour} < P \leq 125 \text{ mg/jour}$
- ☐ $P > 125 \text{ mg/jour}$
- ☐ Autre (veuillez préciser)

21. Quels sont les 3 effets indésirables, par ordre décroissant, que vous redoutez le plus ?

	Effet indésirable n°1	Effet indésirable n°2	Effet indésirable n°3
Patient habituel			
Patient âgé : > 65ans			
Patient fragile			
Patient atteint d'une maladie cardiovasculaire			
Patient épileptique			

Effets indésirables disponibles dans la liste déroulante :
 Sécheresse buccale
 Constipation
 Tachycardie
 Rétention aiguë d'urines
 Hypotension artérielle orthostatique
 Impuissance
 Somnolence
 Crise convulsive
 Syndrome confusionnel
 Trouble de la conduction ou du rythme
 Prise de poids
 Réaction allergique
 Aucun

22. Votre méthode de prescription sera-t-elle différente chez ces patients ?

	OUI	NON
Patient âgé > 65 ans	☐	☐
Patient fragile	☐	☐
Patient atteint d'une maladie cardiovasculaire	☐	☐
Patient épileptique	☐	☐

23. Si OUI, de quelle façon ?

	Pas de prescription d'Amitriptyline	Diminution de la posologie initiale	Diminution de la posologie maximale	Diminution de la posologie moyenne	Augmentation du délai entre chaque palier de titration	Diminution de la posologie des paliers de titration
Patient âgé > 65 ans	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Patient fragile	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Patient atteint d'une maladie cardiovasculaire	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Patient épileptique	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Autre (veuillez préciser)

24. Quelle posologie maximale (P) ne dépassez-vous pas habituellement chez le patient atteint d'une maladie cardiovasculaire ?

- ☐ P ≤ 12,5 mg/jour
- ☐ 12,5 mg/jour < P ≤ 25 mg/jour
- ☐ 25 mg/jour < P ≤ 37,5 mg/jour
- ☐ 37,5 mg/jour < P ≤ 50 mg/jour
- ☐ 50 mg/jour < P ≤ 75 mg/jour
- ☐ 75 mg/jour < P ≤ 100 mg/jour
- ☐ 100 mg/jour < P ≤ 125 mg/jour
- ☐ 125 mg/jour < P ≤ 150 mg/jour
- ☐ P > 150 mg/jour

Votre patient présente simultanément un syndrome dépressif et une douleur neuropathique non traités :

25. De quelle façon choisissez-vous votre traitement ?

- ☐ Introduction d'un traitement par Amitriptyline jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace à visée antidépressive et antalgique
- ☐ Association d'un traitement anti-dépresseur au traitement par Amitriptyline
- ☐ Introduction d'un traitement antalgique différent de l'Amitriptyline et d'un traitement anti-dépresseur
- ☐ Autre (veuillez préciser)

Votre patient, dépressif sous traitement anti-dépresseur (différent de l'Amitriptyline), présente une douleur neuropathique :

26. Utilisez-vous l'AMITRIPTYLINE dans ce contexte?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Votre patient, dépressif sous traitement anti-dépresseur (différent de l'Amitriptyline), présente une douleur neuropathique :

Vous avez choisi d'utiliser l'Amitriptyline :

27. Comment l'utilisez-vous?

- ☐ A la même posologie qu'habituellement
- ☐ A une posologie inférieure
- ☐ A une posologie supérieure

Votre patient, dépressif sous traitement anti-dépresseur (différent de l'Amitriptyline), présente une douleur neuropathique :
Vous avez choisi de ne pas utiliser l'Amitriptyline :

28. Pour quelle(s) raison(s) ?

Votre patient n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale :
Il prenait de l'Amitriptyline (per os) pour le traitement de ses douleurs neuropathiques.

29. Comment adaptez-vous son traitement ?
(plusieurs réponses possibles)

- ☐ Arrêt de l'Amitriptyline sans effectuer de relais
- ☐ Arrêt de l'Amitriptyline et mise en place d'une autre molécule par voie intraveineuse ou sous-cutanée
- ☐ Relais de l'Amitriptyline par voie intraveineuse à la même posologie
- ☐ Relais de l'Amitriptyline par voie intraveineuse à une posologie inférieure
- ☐ Relais de l'Amitriptyline par voie intraveineuse à une posologie supérieure
- ☐ Relais de l'Amitriptyline par voie sous-cutanée
- ☐ Autre (veuillez préciser)

Votre patient n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale :
Il prenait un autre traitement que l'Amitriptyline pour la prise en charge de ses douleurs neuropathiques.

30. Faites-vous un relais par Amitriptyline par voie intraveineuse ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Votre patient n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale. Il prenait un autre traitement que l'Amitriptyline pour la prise en charge de ses douleurs neuropathiques.

Vous avez choisi de faire un relais par Amitriptyline par voie intra-veineuse :

31. A quelle posologie (P) l'initiez-vous ?

- ☐ P ≤ 5 mg/jour
- ☐ 5 mg/jour < P ≤ 12,5 mg/jour
- ☐ 12,5 mg/jour < P ≤ 25 mg/jour
- ☐ 25 mg/jour < P ≤ 37,5 mg/jour
- ☐ 37,5 mg/jour < P ≤ 50 mg/jour
- ☐ 50 mg/jour < P ≤ 75 mg/jour
- ☐ P > 75 mg/jour

Votre patient n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale. Il prenait un autre traitement que l'Amitriptyline pour la prise en charge de ses douleurs neuropathiques.

Vous avez choisi de ne pas faire de relais par Amitriptyline par voie intra-veineuse :

32. Pour quelle(s) raison(s) ?

33. Associez-vous parfois l'Amitriptyline à d'autres molécules à visée antalgique neuropathique dès l'initiation du traitement ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Vous associez parfois l'Amitriptyline à d'autres molécules à visée antalgique neuropathique dès l'initiation du traitement :

34. Pour quelle(s) raison(s) ?

35. Dans ce cas, quelle(s) molécule(s) associez-vous ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Toujours
PREGABALINE (Lyrica®)	☐	☐	☐	☐
GABAPENTINE (Neurontin®)	☐	☐	☐	☐
KETAMINE	☐	☐	☐	☐
EMPLATRE DE LIDOCAINE (Versatis®)	☐	☐	☐	☐
MORPHINE, OXYCODONE, FENTANYL (Durogésic®)	☐	☐	☐	☐
CITRATE DE FENTANYL (Instanyl®, Actiq® ...)	☐	☐	☐	☐

Autre (veuillez préciser)

36. Utilisez-vous l'Amitriptyline à d'autres visées que le traitement de la douleur neuropathique ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Vous utilisez l'Amitriptyline à d'autres visées que le traitement de la douleur neuropathique :

37. Dans quelle(s) indication(s) ?

38. Utilisez-vous l'Amitriptyline pour la prise en charge des douleurs neuropathiques en pédiatrie ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Vous utilisez l'Amitriptyline en pédiatrie :

39. A partir de quel âge ou poids ?

40. A quelle posologie maximale en général ?

ANNEXE 3 : OUTIL DN4

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	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

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

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

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

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqure	☐	☐

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

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

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, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005 ; 114 :29-36

BIBLIOGRAPHIE

1. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Plan national: 2015-2018 pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie [Internet]. [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/031215_-_plabe56.pdf
2. AFSSAPS. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses [Internet]. 2011 [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf
3. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE LA FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER (FNCLCC) - sorantalgieques_adultesabrege.pdf [Internet]. 2002 [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/sorantalgieques_adultesabrege.pdf
4. Code de la santé publique - Article L1B. Code de la santé publique.
5. ANAES. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs [Internet]. 2002 [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/txt_soins_palliatifs_recommandation_s_finales_mise_en_ligne.pdf
6. Définitions | proximologie, prise en charge de la douleur, soins palliatifs, psycho oncologie, art thérapie, socio esthétique, rééducation fonctionnelle, soins de support – Afsos [Internet]. [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/Soins-palliatifs.html>
7. Bulletin Officiel n°2002-12 [Internet]. [cité 23 août 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-12/a0121073.htm>
8. SFAP. Définition [Internet]. [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/actualite/definition>
9. JEANNE GARNIER» D'hier à aujourd'hui [Internet]. [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.jeanne-garnier.org/jeanne-garnier/dhier-a-aujourd'hui/>
10. Bricheux A, Serra É. Frise du temps des soins palliatifs en France. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. déc 2015;14(6):406-8.
11. Serryn D, Hoeben N, Pigeotte H. Les soins palliatifs en France. CNDR SP, Paris [Internet]. 2012 [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: http://vigipallia.soin-palliatif.org/Documents/Catalogue/SYN_Serryn_201210.pdf
12. Chast F, Cicely Saunders. Douleurs Eval - Diagn - Trait. oct 2005;6(5):271-5.
13. Balfour M. Mount, le père des soins palliatifs au Canada | CNDR [Internet]. [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.soin-palliatif.org/actualites/balfour-m-mount-pere-soins>
14. Hintermeyer P. L'émergence des soins palliatifs. Rev Int Soins Palliatifs. 2010;25(1):10.
15. Circulaire DGS 3D du 26 août 1986 relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale - circulaire laroque [Internet]. 1986 [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/system/files/circulaire-laroque.pdf>
16. Histoire de la SFAP [Internet]. [cité 21 août 2016]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/rubrique/histoire-de-la-sfap>
17. Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs.
18. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
19. LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. 2005-370 avr 22, 2005.

20. Ministère des affaires sociales et de la santé. Programme de développement des soins palliatifs 2008-2012 [Internet]. [cité 19 juin 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_de_developpement_des_soins_palliatifs_2008_2012.pdf
21. LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. 2016-87 févr 2, 2016.
22. Aubry R, Puybasset L, Devalois B, Morel V, Viallard M-L. Loi du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie: analyse et commentaires. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. juin 2016;15(3):165-70.
23. Annuaire national des structures de soins palliatifs et des associations de bénévoles d'accompagnement | SFAP - site internet [Internet]. [cité 24 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/annuaire>
24. Jaulin L, Planchet B, Derniaux A. Enquête de prévalence régionale PACA des patients relevant de soins palliatifs spécifiques. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. sept 2006;5(4):184-9.
25. Lambert J, Bourdillon F, Lévy-Soussan M, Thominet P, Delattre J-Y. Étude épidémiologique descriptive de l'ensemble des personnes relevant de soins palliatifs dans un centre universitaire français: comparaison entre 1997 et 2004. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. avr 2006;5(2):70-7.
26. Franks P j., Salisbury C, Bosanquet N, Wilkinson E k., Kite S, Naysmith A, et al. The level of need for palliative care: a systematic review of the literature. Palliat Med. mars 2000;14(2):93-104.
27. Hughes RE, Holland LR, Zanino D, Link E, Michael N, Thompson KE. Prevalence and Intensity of Pain and Other Physical and Psychological Symptoms in Adolescents and Young Adults Diagnosed with Cancer on Referral to a Palliative Care Service. J Adolesc Young Adult Oncol. 1 juin 2015;4(2):70-5.
28. Roberto A, Deandrea S, Greco MT, Corli O, Negri E, Pizzuto M, et al. Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates From a Systematic Review of Published Literature and Results From a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. J Pain Symptom Manage. juin 2016;51(6):1091-1102.e4.
29. Harada S, Tamura F, Ota S. The Prevalence of Neuropathic Pain in Terminally Ill Patients With Cancer Admitted to a Palliative Care Unit: A Prospective Observational Study. Am J Hosp Palliat Med. 1 juill 2016;33(6):594-8.
30. IASP Taxonomy - IASP [Internet]. [cité 15 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>
31. Haute Autorité de Santé - Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. [cité 15 févr 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
32. Définition | SFETD [Internet]. [cité 24 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/definition>
33. Bouhassira D. Définition et classification des douleurs neuropathiques. Presse Médicale. févr 2008;37(2, Part 2):311-4.
34. Didier Bouhassira, Nadine Attal. Douleurs neuropathiques. 2ème édition. Arnette; 2012.
35. Microsoft Word - 1994fr~1.doc - Classification-of-Chronic-Pain.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>

36. Backonja M-M. Defining Neuropathic Pain: Anesth Analg. sept 2003;785-90.
37. Bennett GJ. Neuropathic Pain: A Crisis of Definition?: Anesth Analg. sept 2003;619-20.
38. R-D Treede TSJ. Neuropathic Pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;70(18):1630-5.
39. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. Br Med Bull. 7 janv 1991;47(3):644-66.
40. Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. Neurology. 28 juin 2005;64(Issue 12, Supplement 3):S21-7.
41. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. PAIN. 15 juin 2008;136(3):380-7.
42. Attal N. Douleurs neuropathiques: avancées cliniques. Prat Neurol - FMC. avr 2010;1(2):119-27.
43. 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. avr 2006;7(4):281-9.
44. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. BMJ. 30 sept 2000;321(7264):794.
45. Katz J, McDermott MP, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Psychosocial Risk Factors for Postherpetic Neuralgia: A Prospective Study of Patients With Herpes Zoster. J Pain. déc 2005;6(12):782-90.
46. Davie M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. juill 2006;29(7):1518-22.
47. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med. sept 2004;21(9):976-82.
48. Bennett MI, Rayment C, Hjerstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. PAIN. févr 2012;153(2):359-65.
49. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 20 juin 2014;32(18):1941-67.
50. Moloney N, Sung JMW, Kilbreath S, Dylke E. Prevalence and risk factors associated with pain 21 months following surgery for breast cancer. Support Care Cancer [Internet]. 7 juin 2016 [cité 25 juill 2016]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-016-3292-1>
51. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. Pain. juill 2003;104(1-2):1-13.
52. Guastella V, Mick G, Soriano C, Vallet L, Escande G, Dubray C, et al. A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: Incidence, clinical description, and diagnosis: Pain. janv 2011;152(1):74-81.

53. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 13 mai 2006;367(9522):1618-25.
54. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: A population-based study: *Pain*. avr 2011;152(4):818-24.
55. Burke D, Fullen BM, Stokes D, Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* [Internet]. juin 2016 [cité 25 juill 2016]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejp.905>
56. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis: *Pain*. mai 2013;154(5):632-42.
57. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. *Rev Rhum*. janv 2006;73(1):10-8.
58. Le Bars D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. *EMC - Anesth-Réanimation*. oct 2004;1(4):227-66.
59. Richard Daniel, Camps Jean-François, Eugène Daniel, Gauthier Monique, Gioanni Yves. *NEUROSCIENCES Tout le cours en fiches*. DUNOD. 2013.
60. Burgess PR, Perl ER. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol*. juin 1967;190(3):541-62.
61. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: An overview. *Cell Calcium*. sept 2005;38(3-4):233-52.
62. Coutaux A, Adam F, Willer J-C, Le Bars D. Hyperalgésie et allodynie : les mécanismes périphériques. *Rev Rhum*. oct 2005;72(9):770-83.
63. Dallel R, Villanueva L, Woda A, Voisin D. Neurobiologie de la douleur trigéminal. *médecine/sciences*. mai 2003;19(5):567-74.
64. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors. *Neuron*. 2 août 2007;55(3):353-64.
65. Didier Bouhassira, Bernard Calvino. *Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Arnette. 2009. 338 p.
66. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. 19 nov 1965;150(3699):971-9.
67. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. août 2010;9(8):807-19.
68. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain: *Pain*. mars 2003;102(1):1-8.
69. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *PAIN*. févr 2007;127(3):199-203.
70. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *PAIN*. mars 2011;152(3, Supplement):S74-83.
71. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. août 2010;17(8):1010-8.
72. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. mars 2005;114(1-2):29-36.
73. Bouhassira D. Le questionnaire DN4: le nouvel outil d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. oct 2005;6(5):297-300.

74. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. 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. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* févr 2010;11(1):3-21.
75. HAS. Diagnostic des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples) - Recommandations mai 2007 [Internet]. 2007 [cité 19 avr 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf
76. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs: *Pain.* mai 2001;92(1):147-57.
77. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: Validation for use in clinical and postal research. *J Pain.* mars 2005;6(3):149-58.
78. Krause, Steven J. PhD, Backonja, Misha-Miroslav MD. Development of a Neuropathic Pain Questionnaire. [Internet]. [cité 16 avr 2016]. Disponible sur: https://ovidsp-tx-ovid-com.frodon.univ-paris5.fr/sp-3.19.0a/ovidweb.cgi?&S=FGPEFPCJLGDDNOKKNCIKGGDCAHKOAA00&Link+Set=S.sh.22.23.27.31%7c4%7csl_10
79. Backonja M-M, Krause SJ. Neuropathic Pain Questionnaire-Short Form. *J Pain.* oct 2003;19(5):315-6.
80. Reyes-Gibby C, Morrow PK, Bennett MI, Jensen MP, Shete S. Neuropathic Pain in Breast Cancer Survivors: Using the ID Pain as a Screening Tool. *J Pain Symptom Manage.* mai 2010;39(5):882-9.
81. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin.* août 2006;22(8):1555-65.
82. Rainer Freynhagen RB. painDETECT: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1911-20.
83. Galer, Bradley S. MD, Jensen, Mark P. PhD. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology.* févr 1997;48:332-8.
84. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain.* avr 2004;108(3):248-57.
85. Boureau F, Doubrère JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain: *Pain.* août 1990;42(2):145-52.
86. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods: *Pain.* sept 1975;1(3):277-99.
87. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire: *Pain.* août 1987;30(2):191-7.
88. Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions: *Pain.* juill 1992;50(1):59-65.
89. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *PAIN®.* juill 2009;144(1-2):35-42.
90. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore.* 1 avr 1994;23(2):129-38.

91. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German Version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*. sept 1999;18(3):180-7.
92. Brunelli C, Bennett MI, Kaasa S, Fainsinger R, Sjögren P, Mercadante S, et al. Classification of neuropathic pain in cancer patients: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. *PAIN®*. déc 2014;155(12):2707-13.
93. Lantéri-Minet M. Diagnostic et principales causes des douleurs neuropathiques. *Presse Médicale*. févr 2008;37(2, Part 2):341-5.
94. Clère F. Douleurs neuropathiques liées au cancer: mieux les connaître pour mieux les soulager! *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. sept 2004;3(4):204-13.
95. AFSOS. Neuropathie périphérique et cancer - référentiel AFSOS 2012 [Internet]. 2012 [cité 24 août 2016]. Disponible sur: http://www.afsos.org/IMG/pdf/Neuropathie_peri-2.pdf
96. Kautio A-L, Haanpää M, Leminen A, Kalso E, Kautiainen H, Saarto T. Amitriptyline in the Prevention of Chemotherapy-induced Neuropathic Symptoms. *Anticancer Res*. 7 janv 2009;29(7):2601-6.
97. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol*. 28 mai 2015;54(5):587-91.
98. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. févr 2015;14(2):162-73.
99. Antidepressants for neuropathic pain - Cochrane Database of Systematic Reviews - Saarto - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 déc 2015]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.frodon-biusante.parisdescartes.fr/doi/10.1002/14651858.CD005454.pub2/pdf/standard>
100. Moulin D, Clark A, Gilron I, Ware M, Watson C, Sessle B, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag J Can Pain Soc*. 2007;12(1):13-21.
101. NICE clinical guideline. Neuropathic pain - pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [Internet]. 2013 [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/full-guideline-191621341>
102. 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.
103. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *PAIN*. 5 déc 2007;132(3):237-51.
104. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc*. mars 2010;85(3 Suppl):S3-14.
105. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *PAIN*. 1 sept 1999;82(3):263-74.
106. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability [Internet]. 1996 [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>

107. Berger A, Dukes E, Mercadante S, Oster G. Use of antiepileptics and tricyclic antidepressants in cancer patients with neuropathic pain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mai 2006;15(2):138-45.
108. Laird B, Colvin L, Fallon M. Management of Cancer Pain: Basic Principles and Neuropathic Cancer Pain. *Eur J Cancer*. mai 2008;44(8):1078-82.
109. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SPS, Upadhyay SP. A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Am J Hosp Palliat Med*. 1 mai 2012;29(3):177-82.
110. Piano V, Schalkwijk A, Burgers J, Verhagen S, Kress H, Hekster Y, et al. Guidelines for Neuropathic Pain Management in Patients with Cancer: A European Survey and Comparison. *Pain Pract*. juin 2013;13(5):349-57.
111. Piano V, Lanteri-Minet M. Douleur neuropathique et cancer : quelles recommandations en Europe ? *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. oct 2014;15(5):207-15.
112. Kautio A-L, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Symptoms. *J Pain Symptom Manage*. janv 2008;35(1):31-9.
113. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 3 avr 2013;309(13):1359-67.
114. Eija kalso, Tiina T, Pertti J N. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*. févr 1996;64(2):293-302.
115. Attall N, Bouhassira D, Baron R, Dostrovsky J, Dworkin RH, Finnerup N, et al. Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: Can it improve outcome? *Eur J Pain*. 1 mai 2011;15(5):441-3.
116. 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*. 31 août 2008;138(2):343-53.
117. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms: *Pain*. nov 2009;146(1):34-40.
118. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes: *Pain*. sept 2010;150(3):439-50.
119. Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, LeBel AA, Treede R-D. Neuropathic Pain in Children: Special Considerations. *Mayo Clin Proc*. mars 2010;85(3 Suppl):S33-41.
120. RBP/prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë chez l'enfant/argumentaire - Afssaps_argum.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2016]. Disponible sur: http://www.pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps_argum.pdf
121. Fournier-Charrière E, Marec-Berard P, Schmitt C, Delmon P, Ricard C, Rachieru P. Prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant : recommandations de bonne pratique clinique. *Arch Pédiatrie*. août 2011;18(8):905-13.
122. Fournier-Charrière E. La douleur neuropathique Résumé des recommandations de l'AFSSAPS de juillet 2009. *Arch Pédiatrie*. juin 2010;17(6):665-6.

123. Collins JJ, Kerner J, Gentivany S, Berde CB. Intravenous amitriptyline in pediatrics. *J Pain Symptom Manage*. août 1995;10(6):471-5.
124. Lôo H, Galinowski A, Poirier M-F, Hartmann F, Krebs M-O, Chauchot F, et al. Antidépresseurs. Historique. EMC - Psychiatr. oct 2004;1(4):243-5.
125. Amitriptyline: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cité 29 juin 2016]. Disponible sur: <https://www-medicinescomplete-com-s.frodon-biusante.parisdescartes.fr/mc/martindale/current/ms-12293-g.htm>
126. Michel SCHORDERET et collaborateurs. Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3ème édition. Frison-Roche, Slatkine;
127. Lôo H, Galinowski A, Poirier M-F, Chauchot F, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Classifications. EMC - Psychiatr. oct 2004;1(4):246-54.
128. Lôo H, Poirier M-F, Chauchot F, Galinowski A, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Données sur les propriétés pharmacocinétiques. EMC - Psychiatr. oct 2004;1(4):260-5.
129. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 5 mai 2016]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213503.htm>
130. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 1 juin 2005;96(6):399-409.
131. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C. Inhibition of Neuronal Na⁺ Channels by Antidepressant Drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 janv 1998;284(1):208-14.
132. Nakano S, Hollister LE. Chronopharmacology of amitriptyline. *Clin Pharmacol Ther*. 1 avr 1983;33(4):453-9.
133. Virani A, Mailis A, Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions in human neuropathic pain pharmacotherapy. *Pain*. oct 1997;73(1):3-13.
134. Nortriptyline for neuropathic pain in adults - Cochrane Database of Systematic Reviews - Derry - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 déc 2015]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.frodon-biusante.parisdescartes.fr/doi/10.1002/14651858.CD011209.pub2/pdf/standard>
135. Attal N, Bouhassira D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. EMC - Neurol. févr 2005;2(1):44-54.
136. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med*. oct 2009;122(10, Supplement):S22-32.
137. HAS. LAROXYL - CT-10985 - laroxyl_-ct-10985.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/laroxyl_-ct-10985.pdf
138. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 30 juin 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008242.pub3>
139. Dworkin RH, Richlin DM, Handlin DS, Brand L. Predicting treatment response in depressed and non-depressed chronic pain patients. *Pain*. 1 mars 1986;24(3):343-53.
140. Onghena P, Houdenhove BV. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain*. 1 mai 1992;49(2):205-19.

141. Mcquay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Anaesthesia*. 1 août 1992;47(8):646-52.
142. Conseil national de l'ordre des médecins. Médicaments et pratiques médicales [Internet]. 2000 [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/medicaments.pdf>
143. Morisson S, Vassal P, Rochas B, Verborg J-P, Guettet P-V, Villard M-L. Médicaments administrables par voie sous-cutanée en soins palliatifs: revue de la littérature et recommandations. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. févr 2012;11(1):39-49.
144. Pouchoulin P, Dugaret É, Burucoa B. Voie sous-cutanée en situation palliative : entre recommandations et pratiques. Enquête auprès des unités de soins palliatifs françaises en 2011. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. févr 2014;13(1):9-16.
145. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. juill 2007;151(6):737-48.
146. Ray W. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2004;75(3):234-41.
147. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents*. *Am J Med*. janv 2000;108(1):2-8.
148. Roose SP. Considerations for the use of antidepressants in patients with cardiovascular disease. *Am Heart J*. oct 2000;140(4):S84-8.
149. Furlanut M, Benetello P. The pharmacokinetics of tricyclic antidepressant drugs in the elderly. *Pharmacol Res*. janv 1990;22(1):15-25.
150. Norman TR. Pharmacokinetic aspects of antidepressant treatment in the elderly. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. mai 1993;17(3):329-44.
151. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. *Meyler's Side Effects of Drugs* (sixteenth edition). In Elsevier; 2016. p. 146-69.
152. Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry*. 17 déc 2015;15:1-13.
153. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol*. nov 2013;12(11):1084-95.
154. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults - Cochrane Database of Systematic Reviews - Chaparro - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 déc 2015]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.frodon-biusante.parisdescartes.fr/doi/10.1002/14651858.CD008943.pub2/pdf/standard>
155. Sebastiano Mercadante EA. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: A randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori*. 2002;88(3):239-42.
156. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *The Lancet*. 16 oct 2009;374(9697):1252-61.
157. Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera GJ, Gonzalez-Barranco J, Lozano-Castañeda O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment

- of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study: Pain. déc 1985;23(4):395-400.
158. Graff-Radford Steven B. D.D.S*†, Shaw, Leon R. M.D., D.Path., F.R.C.P., F.R.C.S., M.P.H*, Naliboff, Bruce N. Ph.D‡. Amitriptyline and Fluphenazine in the Treatment of Postherpetic Neuralgia. Clin J Pain. sept 2004apr. J.-C.;16 (3):188-92.
 159. Attal N. Avancées dans le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. Rev Neurol (Paris). déc 2011;167(12):930-7.
 160. Marc Demeuse. Echelles de Likert ou méthode des classements additionnés [Internet]. [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: http://ired.u-bourgogne.fr/images/stories/Documents/Cours_disponibles/Demeuse/Cours/p5.3.pdf
 161. Braithwaite D, Emery J, Lusignan S de, Sutton S. Using the Internet to conduct surveys of health professionals: a valid alternative? Fam Pract. 10 janv 2003;20(5):545-51.
 162. Les biais de réponse - Impact du mode de collecte des données et de l'attractivité de l'enquêteur - document [Internet]. [cité 26 août 2016]. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00636228/document>
 163. Fiche_62_cle581f59.pdf [Internet]. [cité 26 août 2016]. Disponible sur: http://www.cedip.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_62_cle581f59.pdf
 164. Répartition des médecins par sexe - Data.gouv.fr [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/repartition-des-medecins-par-sexe/>
 165. La féminisation: une chance à saisir | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/la-feminisation-une-chance-saisir-588>
 166. brochure-diu-soins-palliatifs.pdf [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://www.chu-poitiers.fr/wp-content/uploads/2015/08/brochure-diu-soins-palliatifs.pdf>
 167. Université de Nantes - UFR Médecine - Capacité Evaluation et traitement de la douleur - Onglet Programme [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: http://www.medecine.univ-nantes.fr/CAPAETD/0/fiche__formation/&RH=MEDECINE_FR1&ONGLET=3
 168. L'organisation des soins palliatifs pédiatriques | SFAP - site internet [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/rubrique/l-organisation-des-soins-palliatifs-pediatriques>
 169. Comment accéder aux soins palliatifs pédiatriques? | CNSPFV [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://www.soin-palliatif.org/actualites/comment-acceder-aux-soins-palliatifs>
 170. DIU Douleur et soins palliatifs pédiatriques / Douleur / Médecine / Formations / Formation continue Université Paris Descartes - Site de formation Descartes [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: [http://www.scfc.parisdescartes.fr/index.php/descartes/formations/medecine/douleur/diu-douleur-et-soins-palliatifs-pediatriques/\(language\)/fre-FR](http://www.scfc.parisdescartes.fr/index.php/descartes/formations/medecine/douleur/diu-douleur-et-soins-palliatifs-pediatriques/(language)/fre-FR)
 171. Fiche info - LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68969066>
 172. Observatoire nationale de la fin de vie. Demandes et pratiques d'euthanasie: état des connaissances et enjeux pour la recherche [Internet]. 2014 [cité 2 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.onfv.org/wp-content/uploads/2014/10/Chapitre9.pdf>

173. [fiche_parcours_fragilite_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parcours_fragilite_vf.pdf) [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parcours_fragilite_vf.pdf
174. McCaffrey N, Bradley S, Ratcliffe J, Currow DC. What Aspects of Quality of Life Are Important From Palliative Care Patients' Perspectives? A Systematic Review of Qualitative Research. *J Pain Symptom Manage*. août 2016;52(2):318-328.e5.
175. Lavigne B, Villate A, Moreau S, Clément J-P. Dépression, anxiété et confusion en soins palliatifs. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. sept 2014;13(4):219-25.
176. eVIDAL [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur: <https://www-evidal-fr.frodon.univ-paris5.fr/showProduct.html?productId=120402>
177. [medicaments_ecrasables_V_VAILLAND.pdf](http://www.geriatrie-albi.fr/medicaments_ecrasables_V_VAILLAND.pdf) [Internet]. [cité 30 août 2016]. Disponible sur: http://www.geriatrie-albi.fr/medicaments_ecrasables_V_VAILLAND.pdf
178. ATU nominative - Liste des spécialités autorisées - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3)
179. Tradounsky G. Crises épileptiques en soins palliatifs. *Can Fam Physician*. sept 2013;59(9):e401-5.
180. ANSM. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte [Internet]. 2006 [cité 26 août 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf
181. Rayner L, Price A, Hotopf M, Higginson IJ. The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. *Eur J Cancer*. mars 2011;47(5):702-12.

RESUME

Alors que la prévalence de la douleur neuropathique est de 1 à 3% en population générale, elle peut atteindre 19 à 39% chez des patients atteints de cancer. La douleur, source majeure d'altération de la qualité de vie est un axe central de prise en charge des patients en soins palliatifs.

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive, auprès des médecins exerçants en médecine palliative, entre le 15 avril et le 15 juillet 2016, par l'intermédiaire d'un questionnaire, dont l'objectif principal était d'effectuer un état des lieux de l'utilisation de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques par les médecins de soins palliatifs en France.

226 participants ont été inclus. Le taux de participation était de 48,6%. 45% des participants exerçaient au sein d'une unité de soins palliatifs (USP), 20% au sein d'une équipe mobile de soins palliatifs (EMSP) et 32% avaient une activité partagée entre une USP et EMSP. 82% utilisent des outils de dépistage de la douleur neuropathique parmi lesquels 92% utilisent l'outil douleur neuropathique en 4 questions.

L'amitriptyline est principalement initiée à une posologie comprise entre 5 et 12,5 mg/jour pour 57,9% de la population. Plus des trois quarts des praticiens (81,5% soit 175) ne dépassent pas une posologie moyenne de 50mg par jour. Elle est principalement administrée par voie orale en une prise quotidienne pour 89% de la population. Bien qu'elle soit moins fréquente, 62% l'utilisent en intraveineux en une prise quotidienne, notamment 63% effectueront un relais de l'amitriptyline par voie intraveineuse chez un patient qui n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale. Enfin, 44,7% des médecins l'emploient par voie sous-cutanée alors que son utilisation est hors AMM. L'amitriptyline est rarement arrêtée du fait d'une mauvaise tolérance pour 79,1% des praticiens.

Les thérapies combinées associant l'amitriptyline à d'autres molécules dès l'initiation du traitement sont utilisées par 36% des médecins, avec le plus souvent, la prégabaline pour 69,1% d'entre eux.

Notre travail met en évidence de grandes disparités chez les médecins de soins palliatifs, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques par l'amitriptyline. La prise en compte de la fragilité des patients et de leurs comorbidités, couplée à une évaluation complète répétée doit permettre au praticien d'adapter sa prescription à la singularité du patient afin de lui permettre le meilleur soulagement possible.

Mots clés : Douleur neuropathique – amitriptyline - soins palliatifs

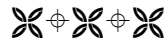


UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie

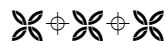


SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Alors que la prévalence de la douleur neuropathique est de 1 à 3% en population générale, elle peut atteindre 19 à 39% chez des patients atteints de cancer. La douleur, source majeure d'altération de la qualité de vie est un axe central de prise en charge des patients en soins palliatifs.

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive, auprès des médecins exerçants en médecine palliative, entre le 15 avril et le 15 juillet 2016, par l'intermédiaire d'un questionnaire, dont l'objectif principal était d'effectuer un état des lieux de l'utilisation de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques par les médecins de soins palliatifs en France.

226 participants ont été inclus. Le taux de participation était de 48,6%. 45% des participants exerçaient au sein d'une unité de soins palliatifs (USP), 20% au sein d'une équipe mobile de soins palliatifs (EMSP) et 32% avaient une activité partagée entre une USP et EMSP. 82% utilisent des outils de dépistage de la douleur neuropathique parmi lesquels 92% utilisent l'outil douleur neuropathique en 4 questions.

L'amitriptyline est principalement initiée à une posologie comprise entre 5 et 12,5 mg/jour pour 57,9% de la population. Plus des trois quarts des praticiens (81,5% soit 175) ne dépassent pas une posologie moyenne de 50mg par jour. Elle est principalement administrée par voie orale en une prise quotidienne pour 89% de la population. Bien qu'elle soit moins fréquente, 62% l'utilisent en intraveineux en une prise quotidienne, notamment 63% effectueront un relais de l'amitriptyline par voie intraveineuse chez un patient qui n'est plus en mesure de prendre des traitements par voie orale. Enfin, 44,7% des médecins l'emploient par voie sous-cutanée alors que son utilisation est hors AMM. L'amitriptyline est rarement arrêtée du fait d'une mauvaise tolérance pour 79,1% des praticiens.

Les thérapies combinées associant l'amitriptyline à d'autres molécules dès l'initiation du traitement sont utilisées par 36% des médecins, avec le plus souvent, la prégabaline pour 69,1% d'entre eux.

Notre travail met en évidence de grandes disparités chez les médecins de soins palliatifs, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques par l'amitriptyline. La prise en compte de la fragilité des patients et de leurs comorbidités, couplée à une évaluation complète répétée doit permettre au praticien d'adapter sa prescription à la singularité du patient afin de lui permettre le meilleur soulagement possible.

Mots clés : Douleur neuropathique – amitriptyline - soins palliatifs