



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2016 à 18H00
Au Pôle Formation
Par Sarah Amer-Elmehy

Cohorte lilloise des patients traités par QUTENZA® pour douleurs neuropathiques focales réfractaires : données d'efficacité et de tolérance.

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Serge BLOND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Docteur Nicolas REYNS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Christian LUCAS

Cohorte lilloise des patients traités par QUTENZA® pour douleurs neuropathiques focales réfractaires : données d'efficacité et de tolérance.

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

DN	Douleur neuropathique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CETD	Centre d'évaluation et de traitement de la douleur
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
SDRC	Syndrome douloureux régional complexe
IASP	International Association for the Study of Pain
SFETD	Société française d'étude et de traitement de la douleur
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
EVA	Echelle Visuelle Analogique

Table des matières

Table des matières

Résumé	10
Introduction	12
Préambule sur le Qutenza® et les douleurs neuropathiques	13
I. Le patch à haute concentration de capsaïcine : le Qutenza®	13
A. Données réglementaires.....	13
B. Mécanisme d'action.....	13
C. Indication.....	16
D. Description du produit et propriété pharmacocinétique.....	16
E. Posologie et coût.....	17
F. Protocole d'utilisation et surveillance.....	17
G. Effets indésirables.....	19
H. Contre-indications, interactions.....	20
II. Les douleurs neuropathiques.....	21
A. Définition.....	21
B. Aspects épidémiologiques et impacts.....	21
C. Physiopathologie.....	24
1. Rappel :.....	24
2. Les mécanismes périphériques des DN :.....	25
3. Les mécanismes centraux.....	26
D. Diagnostic.....	27
E. Outils d'évaluation spécifiques aux DN.....	29
1. Le DN4.....	29
2. Les autres outils.....	30
F. Etiologies.....	31
G. Traitements médicamenteux.....	31
H. Traitement non médicamenteux.....	33
1. La technique chirurgicale.....	33
2. La neurostimulation transcutanée : TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation).....	33
3. Médecine Physique et Réadaptation, techniques de rééducation.....	33
Matériel et méthode	34
I. Objectif de l'étude.....	34
II. Matériel et méthode	34
A. Type d'étude.....	34
B. Recrutement des patients.....	34
1. - Critères d'inclusion :.....	34
2. - Critères d'exclusion :.....	35
C. Méthode	35
1. Recueils des données	35
2. Les critères relevés :	36
3. L'analyse statistique.....	36
Résultats	37
I. Profil des patients.....	37

II. Caractéristiques démographiques.	38
A. L'âge.	38
B. Sex-ratio.	38
C. L'origine démographique.	39
III. Caractéristique des DN.	39
A. L'étiologie.	39
B. L'ancienneté de la DN.	40
C. La topographie.	40
D. L'EVA des patients avant le traitement par Qutenza®.	41
E. Traitement par anesthésique locaux.	41
IV. Résultats relatif au Qutenza®.	41
A. Le nombre de pose de patch.	41
B. Données d'efficacité.	42
C. Données de tolérance.	43
Discussion.	44
I. Les biais de l'étude.	44
II. Les résultats.	44
A. Les caractéristiques démographiques :	44
1. L'âge.	44
2. Sex-ratio.	45
B. Les résultats liés au DN.	45
1. Les étiologies.	45
2. L'ancienneté.	46
3. La topographie.	47
4. L'évaluation de la douleur avant le patch.	47
C. Les données sur le Qutenza®.	48
1. Le nombre d'application du patch.	48
2. Les données d'efficacité.	48
3. Les données de tolérance.	51
D. Apports et perspectives.	51
Conclusion.	53
Bibliographie.	Erreur ! Le signet n'est pas défini.
Annexes.	57

RESUME

Contexte : Le patch de capsaïcine ou Qutenza® est un traitement topique indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques réfractaires chez l'adulte non diabétique. Depuis son autorisation de mise sur le marché en 2011 en France, quelques études se sont intéressées à évaluer son efficacité et sa tolérance mais aucune, à ce jour, au CHRU de Lille.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle et descriptive de l'ensemble des patients suivis au Centre d'évaluation et de traitement de la Douleur de l'Hôpital Roger Salengro au CHRU de Lille pour douleurs neuropathiques (DN) périphériques focales. Tous les patients ayant reçu un patch de capsaïcine à forte concentration (8%) depuis sa mise en place dans le service en 2012 jusqu'au 01/01/2016 ont été inclus

Résultats : Cette étude a permis d'inclure 85 patients : 49 femmes (57,65%) et 36 hommes (42,35%) d'âge moyen 53,51ans (19 à 88). Les étiologies des DN les plus fréquentes étaient les douleurs post-chirurgicales (31 patients), post-traumatiques (20 patients), liées à un syndrome douloureux régional complexe (20 patients). Neuf patients avaient des douleurs post-zostériennes, un patient une neuropathie du VIH et 13 patients d'autres étiologies. L'ancienneté moyenne de la douleur était de 7 ans. L'évaluation de la douleur réalisée à l'aide de l'échelle numérique avant la pose du patch, toutes étiologies confondues, était de 5,8/10. Trente et un patients (40,25%) ont eu une amélioration de plus de 30% sur l'intensité de leurs douleurs dont 26 patients avec une amélioration de plus de 50%. Cinq patients (5,95%) ont vu leurs DN disparaître dont trois patients au bout de trois poses, un patient au bout de quatre et le dernier au bout de cinq poses. Trente-trois patients ont eu une réaction cutanée immédiate lors du retrait du patch mais la tolérance globale a été estimée bonne chez 68 patients (88,31%). L'efficacité et la tolérance ne différaient pas quelque soit le nombre de poses de patchs. Le nombre de patch moyen posé était de 2,58 avec un maximum de 10 poses pour un seul patient. Vingt-deux patients (25,88%) ont eu une seule pose de patch, trente et un patients (36,47%) deux poses, quatorze patients (16, 47%) trois poses, le reste des patients avait entre quatre et sept poses.

Conclusion : Les données recueillies sont encourageantes quant à l'efficacité du traitement par patch de capsaïcine sur les DN focales avec réduction significative des DN dans 40% des cas et avec globalement une très bonne tolérance du traitement.

INTRODUCTION

La douleur¹ est définie par l'IASP (International Association for the Study of Pain) comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ». Elle constitue l'un des motifs les plus fréquents de consultation en médecine générale. La douleur chronique est un problème de Santé publique avec des répercussions importantes sur la qualité de vie du patient. Selon les études françaises et internationales sa prévalence² serait de 10,1% à 55,2%. Elle est souvent à l'origine d'un handicap qui exclut progressivement le patient de la société³.

Les douleurs neuropathiques (DN) représentent un quart des patients douloureux chroniques⁴. Elles sont souvent méconnues, sous estimées, sous-traitées et n'apparaissent pas uniquement dans un contexte neurologique.

De plus, elles ne répondent pas ou peu aux traitements antalgiques usuels ou aux anti-inflammatoires et les traitements habituellement utilisés font appel à des molécules administrées par voie systémique nécessitant le plus souvent des associations de plusieurs molécules d'efficacités souvent modestes et parfois très mal tolérées par le patient.

De nouveaux traitements topiques constituent une nouvelle alternative à la prise en charge de la DN de part leurs actions ciblées sur la zone douloureuse, leurs risques réduits d'effets indésirables systémiques et d'interaction médicamenteuse tel que l'emplâtre de lidocaïne, VERSATIS®, qui a montré son efficacité notamment dans la douleur post-zostérienne et en détient l'AMM. L'autre topique est le patch de capsaïcine à forte concentration (8%) ou Qutenza® qui est indiqué dans les DN chez les patients en échec des traitements conventionnels depuis 2011 en France et qui est utilisé depuis 2012 au CETD de Roger Salengro au CHRU de Lille.

Nous avons voulu, au travers d'une étude observationnelle et rétrospective évaluer sa tolérance et son efficacité chez les patients suivis pour des DN au CETD de R. Salengro.

PREAMBULE SUR LE QUTENZA® ET LES DOULEURS NEUROPATHIQUES

I. Le patch à haute concentration de capsaïcine : le Qutenza®

A. Données réglementaires.

La capsaïcine à haute concentration est commercialisé en France par le laboratoire ASTELLAS sous le nom commercial QUTENZA®. Son autorisation de mise sur le marché à été délivrée par la Commission Européenne le 15 mai 2009 pour toute l'Europe mais n'a été effectuée en France que depuis Juin 2011⁵.

Le Qutenza® doit être prescrit par un médecin en milieu hospitalier et administré par des professionnels, ayant reçu une formation, dans le cadre d'une hospitalisation.

B. Mécanisme d'action.

La Capsaïcine est le principe actif du Qutenza®. Il correspond au composant responsable du piquant pour les plantes du genre capsicum et piments⁶. Il est synthétisé chimiquement depuis les années 30 sous la forme de 8-methyl-N-Vanillyl-6-nonénamide⁷. (Figure 1).



Figure 1 : la molécule de capsaïcine. (d'après la brochure ASTELLAS du produit Qutenza®)

C'est une molécule lipophile pouvant diffuser à travers les membranes cellulaires et elle constitue un agoniste hautement sélectif du *transient receptor potential vanilloid 1* ou TRPV1, récepteur essentiellement impliqué dans la transmission et modulation des signaux douloureux⁸. On le retrouve à la surface des nerfs sensitifs de petit diamètre (fibre C) dans certaines régions du cerveau, des muqueuses et de l'enveloppe cutanée.

Il est activé par la température, les agents chimiques tels que la capsaïcine, le menthol, le camphre, la moutarde, les agents endogènes tels que les leucotriènes libérés lors de certains états inflammatoires⁸.

De part cet effet agoniste on pourrait se demander pourquoi l'utiliser comme anti douleur ?

En fait, la capsaïcine à dose élevées à une action bi phasique : elle stimule au premier contact les récepteurs TRPV1 provoquant la douleur à l'origine de la brûlure puis suite au contact prolongé, elle inhibe et désensibilise les récepteurs⁵. Cette désensibilisation provoque un influx massif de cation de calcium (Ca^{2+}) dans le neurone provoquant une variation de la pression osmotique qui est à l'origine de la dégénérescence des fibres nerveuses et par conséquent de l'effet analgésique⁹.

La sensibilité des nerfs cutanés qui n'expriment pas le TRPV1 est censée rester inchangée, notamment la capacité à détecter des stimuli mécaniques et vibratoires, ces données ont été réévaluées dans une étude de phase IV de tolérance (étude STRIDE)¹⁰. Les modifications induites par la capsaïcine au niveau des nocicepteurs cutanés sont réversibles et il a été montré que la fonction nociceptive se rétablit au bout de 24 semaines chez les sujets sains¹¹. (Figures 2 et 3)

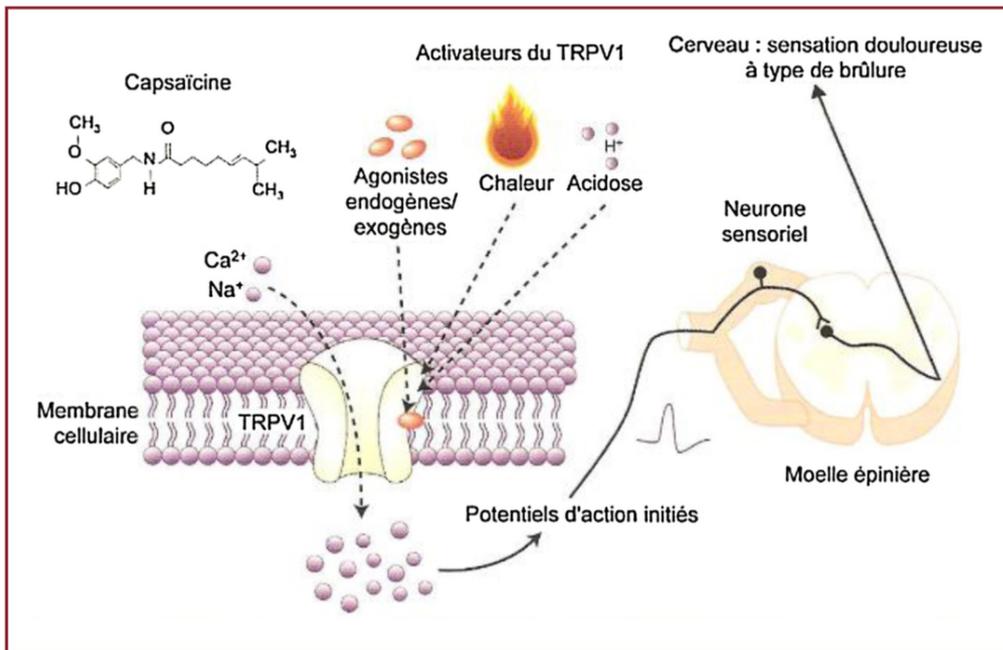


Figure 2 : rôle du TRPV1 dans la nociception (d'après la brochure ASTELLAS du produit Qutenza®)

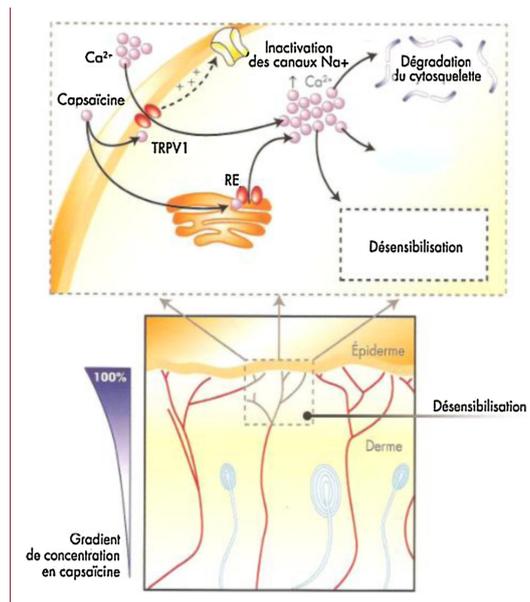


Figure 3 : rôle de la capsaïcine dans la désensibilisation neuronale (d'après la brochure ASTELLAS du produit Qutenza®)

C. Indication.

Le Qutenza® est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques réfractaires en association ou non avec d'autres traitements médicamenteux en Europe¹². Cette indication excluait les neuropathies diabétiques. Depuis le 20 Août 2015, son indication a été étendue aux douleurs neuropathiques du diabétique mais n'est pas encore entrée en vigueur en France. En effet, une étude en double aveugle versus placebo a montré une amélioration significative du patch à haute concentration de capsaïcine à 3 mois, sur la douleur neuropathique du diabétique et sur son sommeil après une pose de 30 min¹³.

Aux USA, le patch de capsaïcine à haute concentration est uniquement indiqué dans les douleurs neuropathiques post zostérienne¹³.

D. Description du produit et propriété pharmacocinétique.

Le Qutenza® se présente sous la forme d'un patch cutané avec une concentration de 8% de capsaïcine de 14X20cm. Il contient ainsi au total 179 milligrammes de capsaïcine soit 640 microgrammes par cm² de patch⁵.

Le patch est conçu de façon à pouvoir être découpé aux dimensions requises afin d'épouser exactement la forme et la taille de la zone à traiter.

La libération de la capsaïcine se fait à travers la couche cornée de la peau à vitesse linéaire¹⁴. (Figure 4)

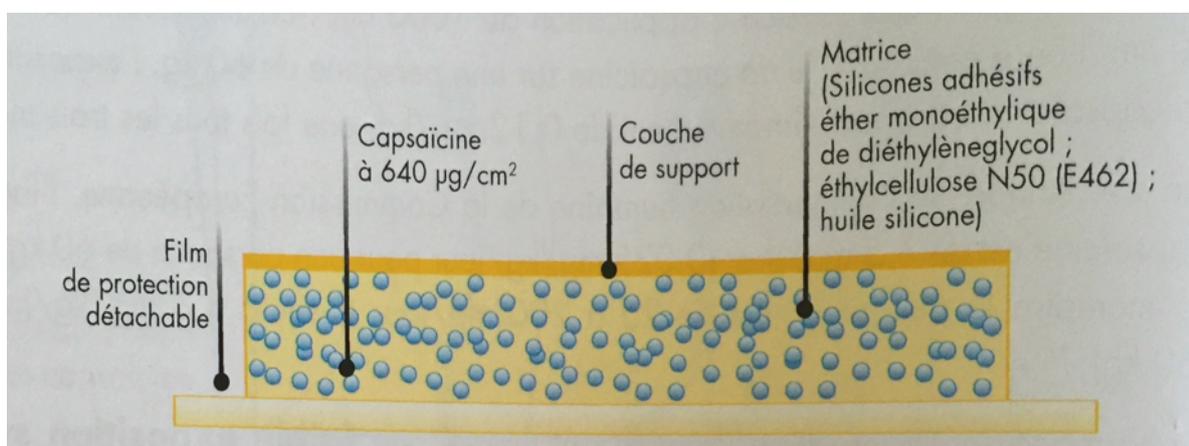


Figure 4 : composition d'un patch Qutenza® (d'après la brochure ASTELLAS du produit Qutenza®)

Les études in vitro ont démontré qu'environ 1% de capsaïcine est absorbé par l'épiderme et le derme durant 60 minutes d'application. Des données pharmacocinétique chez l'homme ont montré une faible exposition systémique transitoire (< 5 ng/ml) de capsaïcine après 60 minutes d'exposition⁵.

E. Posologie et coût.

Le Qutenza® est un patch à usage unique à utiliser sur les zones douloureuses et jusqu'à 4 patchs maximum par cure. La pose peut être répétée tous les trois mois si la douleur persiste ou apparait de nouveau⁵.

Le patch de Qutenza® a un coût de 235€.

F. Protocole d'utilisation et surveillance.

Les principales opérations consistent en une délimitation de la zone cutanée douloureuse avec création d'un calque. On peut couper les poils pour favoriser l'adhérence du patch mais ne pas les raser. Pour commencer nettoyer avec de l'eau et du savon et on sèche soigneusement la zone puis on délimite la zone.

On prépare le matériel nécessaire : patch, matériel pour découper le patch aux bonnes dimensions à l'aide du calque, gant en nitrile, gel nettoyant, sac en polyéthylène pour les déchets médicaux, afin d'éviter tout contact direct avec le patch en dehors de la zone à traiter.

On pose le patch de capsaïcine toujours avec les gants en nitrile pendant 30 min pour les pieds et les mains, 60 min pour les autres parties du corps. Lors du retrait de patch, un port de gant en nitrile est aussi obligatoire. On enrôle le patch vers l'intérieur lentement afin de limiter la propagation des particules de capsaïcine. On lave la zone traitée avec de l'eau et du savon et on sèche bien¹⁵. (Figures 5 à 8)

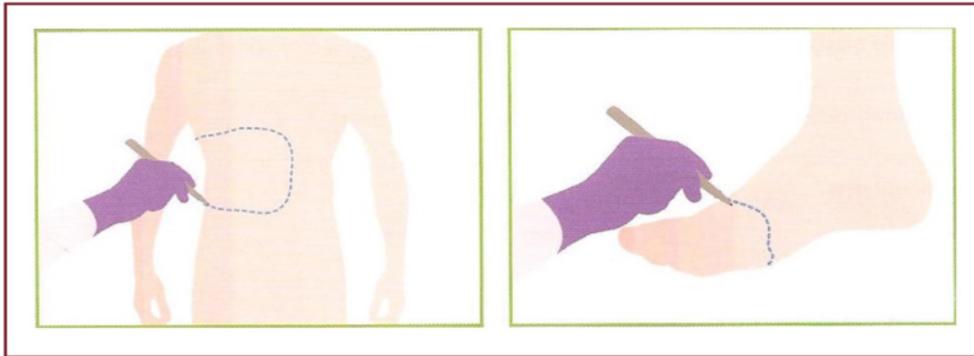


Figure 5 : délimitation de la zone douloureuse (d'après la brochure ASTELLAS du produit Qutenza®)

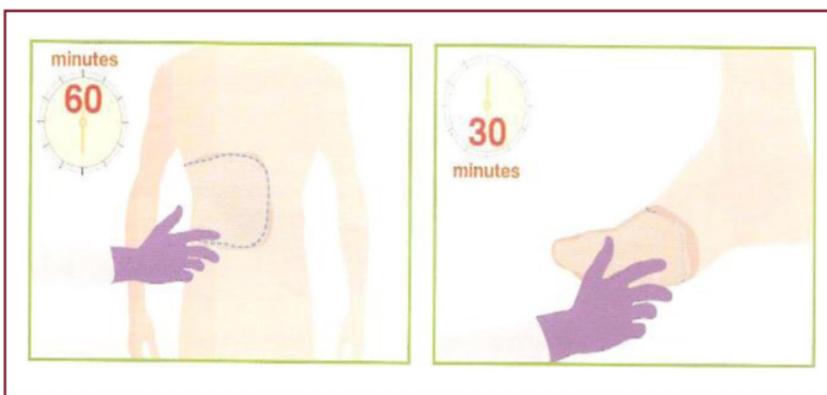


Figure 6 : temps de pose (d'après la brochure ASTELLAS du produit Qutenza®)



Figure 7 : retrait du patch (d'après la brochure ASTELLAS du produit Qutenza®)



Figure 8 : nettoyage de la zone après le Qutenza® (d'après la brochure ASTELLAS du produit Qutenza®)

L'application initialement précédée d'un produit anesthésiant locale a été abandonné depuis 2013 suite à la publication de deux études, (Knolle et Al. en 2013¹⁶ et l'étude Jensens en 2013⁴⁵)

Les recommandations avant et après l'administration sont :

- Avant administration : surveiller la pression artérielle du patient car la douleur liée au patch peut faire élever la pression artérielle, traiter la douleur aiguë pendant et après l'administration, avertir le patient du risque accru de réactions cutanées locales, recommander au patient de ne pas inhaler ou renifler près du patch.

- Après l'administration : informer que la zone traitée peut être sensible à la chaleur, l'eau chaude, la lumière directe du soleil ... pendant quelques jours, qu'il existe un risque de diminution temporaire de la fonction sensorielle en ce qui concerne la chaleur et prévenir que le soulagement de la douleur apparaît généralement dès le 1er jour et est optimal dans les deux semaines¹⁵.

G. Effets indésirables.

L'avantage de ce traitement est qu'il existe un faible passage systémique ce qui limite les interactions médicamenteuses et les effets indésirables.

Les principaux effets indésirables sont liés au contact avec la capsaïcine. (Tableau 1)¹⁷

Système d'organes touchés	Effets indésirables	Fréquence
Nerveux	Dysgueusie, hypoesthésie, sensation de brûlure	Peu fréquent
Oculaire	Irritation	Peu fréquent
Cardiovasculaire	BAV, tachycardie, palpitations, HTA	Peu fréquent
Respiratoire	Toux, irritation pharyngée	Peu fréquent
Gastro-intestinale	Nausées	Peu fréquent
Cutanée	Prurit	Peu fréquent
Musculo-squelettique et systémique	Douleurs dans les extrémités, spasmes musculaires	Peu fréquent
Site d'administration	Douleur, érythème	Très fréquent
	Prurit, papules, vésicules, œdème, gonflement, sécheresse	Fréquent
	Urticaire, paresthésie, dermatite, hyperesthésie, inflammation, réaction, irritation, contusion, œdème périphérique	Peu fréquent

Tableau 1 : principaux effets indésirables et leurs fréquences.

H. Contre-indications, interactions.

Il n'existe aucune contre-indication formelle¹⁸ sauf en cas d'allergie ou d'hypersensibilité à l'un des composants du patch. En l'absence d'étude, il est déconseillé de l'utiliser chez les enfants, adolescents et les femmes enceintes¹⁸.

Le patch de capsaïcine ne doit pas être utilisé sur le visage¹⁸.

II. Les douleurs neuropathiques.

A. Définition.

La DN est définie depuis 1994, comme une douleur résultant d'une lésion primitive ou d'un dysfonctionnement du système nerveux. Cette définition a été récemment modifiée par l'I.A.S.P en la définissant comme une douleur qui est la conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie touchant le système somato-sensoriel¹⁹.

Elle peut être d'origine périphérique : intéressant les nerfs, les racines, les ganglions sensitifs et les plexus, ou centrale : intéressant alors le cerveau ou la moelle épinière.

B. Aspects épidémiologiques et impacts.

L'étude réalisée par l'observatoire de la SFETD²⁰ (Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur) en 2007 dans 88 structures (19 Centres, 29 Unités, 40 Consultations sur une période de 2 semaines), suggérait que les DN sont fréquentes, sous-diagnostiquées et donc probablement sous-traitées, dans la mesure où leur approche thérapeutique est différente. Ainsi, 30% des patients consultant pour la première fois dans un Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur ont des DN dont 48% sont pures et 52% sont associées à une douleurs nociceptive. Par ailleurs, la douleur neuropathique n'a été identifiée que dans 64% des cas avant la consultation en CETD, ce qui signifie que 36% n'ont pas été diagnostiquées.

Il n'existe cependant, à l'heure actuelle, aucun consensus international sur les critères diagnostiques d'une DN, mais la prise de conscience de l'importance de celle ci et de son impact a permis le développement ces dernières années d'outils diagnostiques, validés et facilement utilisables dans la pratique quotidienne tels que le DN4 (Douleur neuropathique en 4 questions), S-LANSS (Leeds Assessment of

Neuropathic Symptoms and Signs), le NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire) ou encore le PainDetect (cf. II-IV. Outils d'évaluation clinique)

Ces outils ont permis d'entreprendre récemment différentes études épidémiologiques mais leurs diversités rendent celles-ci difficilement comparatives et ne permettent pas à ce jour d'avoir une cohérence quant à la prévalence réelle des DN dans la population générale.

Au sein de l'Europe, deux études ont été menées et publiées ces dernières années : l'une au Royaume Uni²¹ et l'autre en France²² visant à établir la prévalence de la douleur chronique avec des caractéristiques neuropathiques dans la population générale.

1) Au Royaume Uni, c'est l'étude Torrance en 2006²¹ basé sur une étude postale à partir d'un auto-questionnaire S-LANSS au sein d'un échantillon représentatif de la population du Royaume Uni. Elle a permis d'établir une prévalence des DN estimée à 8,2% dans la population générale et correspond à 17% des patients souffrant de douleurs chroniques

2) Dans l'étude française STOPNET de Bouhassira 2007²², étude postale basé sur un auto-questionnaire DN4 au sein d'un échantillon représentatif de la population française, la prévalence des DN, dans la population générale, a été estimée à 6,9%, soit 21,7% des patients ayant des douleurs chroniques.

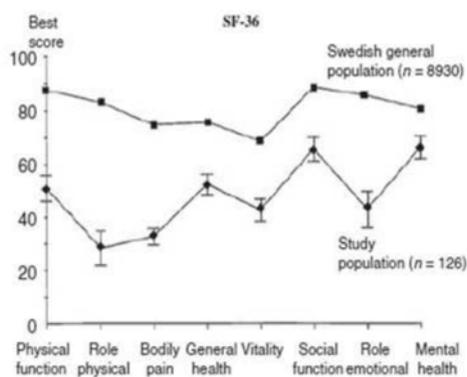
De plus, ces études ont pu montrer que la prévalence de la DN chronique est plus élevée chez la femme et chez les personnes âgées de plus de 50 ans, avec un pic de survenue dans la tranche 50-64 ans selon l'étude française, et avec une moyenne d'âge de 52,9 ans selon l'étude britannique^{21,22}.

Comparison of currently published studies examining prevalence of chronic pain with neuropathic features

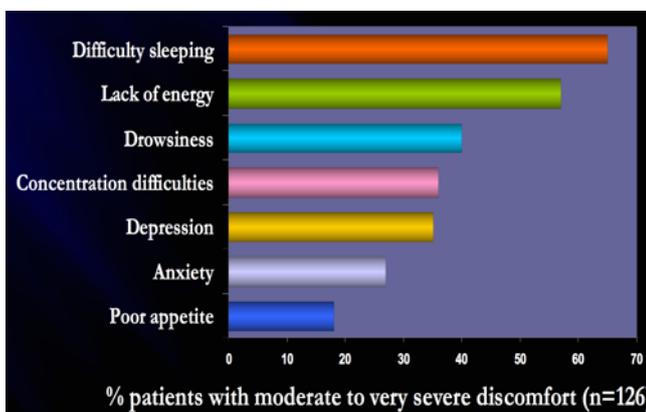
Citation	Subjects Studied	Methodology	Outcome Measures	Results—Chronic Pain with Neuropathic Features	Greatest Limitations in Generalization of Results
Bouhassira et al. [15]	23,712 subjects	Mailed questionnaires	Chronic pain prevalence, DN4	6.9% prevalence	Lack of pain syndrome identification, Pre-determined survey audience
Dieleman et al. [35]	1,116,215 person years	General patient database assessment	Incidence of new cases of NeP	0.82% yearly incidence of new cases of NeP	Retrospective database search, no identification of subjects outside of medical system, no formal definition of NeP
Gustoff et al. [14]	7,707 subjects	Internet inquiry survey	LANSS and characteristic NeP items	3.3% prevalence	Pre-determined pool of registered subjects, potential technological limitations, screening for only major etiologies of NeP
Torrance et al. [5]	6,000 subjects	Mailed questionnaires to patients in family practices	LANSS	8.2% prevalence	No identification of subjects outside of medical system
Toth et al. (current study)	1,207 subjects	Randomized telephone survey	Chronic pain prevalence, DN4	17.9% prevalence	Lack of pain syndrome identification, potential identification of pain syndromes unlikely to be NeP

Tableau 2 : exemples de différentes études de prévalences des DN.

Concernant le retentissement de la douleur, l'étude observationnelle de la SFETD²⁰ souligne que 50 à 60% des sujets souffrant de DN chronique ont un score d'anxiété pathologique sur l'échelle HAD, et 35% un score de dépression pathologique sur cette même échelle. Des travaux plus récents tendent à montrer que les patients souffrant de DN perçoivent leur état de santé et leur qualité de vie comme altérés 8 en particulier, des interférences significatives sur leur capacité à travailler, avoir une vie de famille et une vie sociale comme le montre l'étude de MEYER-ROSBERG en 2001²³, entreprise afin d'évaluer l'impact de la DN périphérique et de son traitement sur la qualité de vie. (Figures 9 et 10). De plus, on retrouve plus d'état dépressif, d'anxiété ou d'insomnie chez les patients porteurs de DN par rapport aux patients ayant d'autres douleurs chroniques²³.



(Meyer-Rosberg et al, 2001)



Figures 9 et 10 : impact de la DN périphérique évalué via le questionnaire

SF 36

C. Physiopathologie.

Les DN répondent à une multiplicité de mécanismes physiopathologiques. Ces dernières années de nombreuses études expérimentales ont été réalisées sur divers modèles animaux. Ils ont permis d'identifier certains mécanismes périphériques et centraux à l'origine de leur grande diversité sémiologique.

La DN est la conséquence d'une section, irritation d'un nerf ou encore d'une éventuelle réactivation de la mémoire somato-sensorielle de douleurs nociceptives préalables.

Il faut savoir que seul 10% des lésions nerveuses sont responsables de DN et qu'il n'existe pas de prédisposition génétique.

De plus, un mécanisme peut être responsable de nombreux symptômes différents, et un même symptôme chez deux patients différents, peut être causé par différents mécanismes.

1. Rappel :

Il existe deux grandes voies de transmission des informations somesthésiques : le système lemniscal et le système extralemniscal.

- Le système lemniscal qui correspond aux sensibilités épicrotiques (tact fin, très différencié) et proprioceptives (renseigne sur la position d'un membre dans l'espace, tonus...) dont la transmission se fait depuis les récepteurs cutanés par des fibres sensibles de gros calibres myélinisées ($A\beta$) vers les racines postérieures puis les cordons postérieurs de la moelle.
- Le système extralemniscal qui correspond aux sensibilités protopathiques (tact grossier), nociceptives et thermiques dont la transmission est assurée par des fibres myélinisées de petits calibres ($A\delta$) et des fibres amyéliniques (C). Pour la sensibilité nociceptive, il n'existe pas de récepteurs mais deux types de terminaisons libres particulières jouant le rôle de nocirécepteurs :

-Les mécano-nocirécepteurs activés par des stimuli mécaniques, se prolongeant par des fibres A δ (transmission rapide) ;

-Les nocirécepteurs polymodaux activés par des stimuli thermiques, chimiques ou mécaniques, se prolongeant par des fibres C (transmission lente).

2. Les mécanismes périphériques des DN :

La lésion et/ou irritation du nerf est à l'origine de l'apparition d'activité électrique anormale dite ectopique à l'origine des douleurs spontanées et/ou paroxystiques.

En effet, il existe différentes modifications ²⁴ :

- morphologiques comme des rétractions axonales, lésion de la myéline ou décès du neurone qui entraînent une perturbation du transport axonal et de l'environnement ionique,

- fonctionnelles avec une réorganisation somatotopique spinale et supra spinale. Ainsi ces décharges peuvent naître du tronc nerveux, des corps cellulaires situés dans le ganglion sensitif ou au niveau de la plaque de démyélinisation sur les axones des fibres de gros diamètre.

- neurochimique avec une modification du taux des différents neurotransmetteurs et la densité des récepteurs.

- électrophysiologiques avec des activités anormales des fibres lésées, des fibres contiguës avec l'apparition notamment de connexions anormales entre les fibres dites ephapses qui sont comme des « court-circuit » entre les fibres de type C ou A δ et les fibres A.

Ainsi, les fibres de gros calibres qui véhiculent normalement les messages non nociceptifs se comportent comme des nocicepteurs (fibre de petits calibre) et produisent des neuropeptides tel que la substance P qui a une action vasodilatatrice et favorise la sécrétion d'histamine, de sérotonine sensibilisant les nocicepteurs voisins et le *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF)²⁴.

3. Les mécanismes centraux

Il s'agit de mécanismes conduisant à :

- La présence d'une hyperexcitabilité des neurones nocicepteurs médullaires. Cette hyperexcitabilité se caractérise par la présence de décharges spontanées et d'une augmentation de leurs réponses aux stimulations. L'activation des fibres A et C va être à l'origine d'une libération massive d'acides aminés excitateurs tel que le glutamate au niveau des cordons postérieurs de la moelle à l'origine d'une dépolarisation des neurones nociceptifs et une entrée massive de calcium intracellulaire. Ces modifications vont être à l'origine d'un état d'hyperexcitabilité de longue durée des neurones nocicepteurs centraux²⁴.

- Une altération des mécanismes de régulation. En effet, il existe plusieurs systèmes de régulation de la douleur au niveau spinal ainsi qu'au niveau cérébral. Dans les douleurs neuropathiques, un défaut d'inhibition segmentaire médullaire normalement exercé par les fibres de gros calibre sur l'activité des fibres impliquées dans la nociception (A et c) a été observée²⁴.

- Une modification des terminaisons des afférences au niveau des cordons postérieurs à l'origine d'une chronicisation des troubles. Ainsi, les terminaisons des fibres de gros calibres normalement situées au niveau des couches profondes de la corne postérieure émettent des ramifications vers les couches superficielles à l'origine de contacts synaptiques avec les fibres C²⁴.

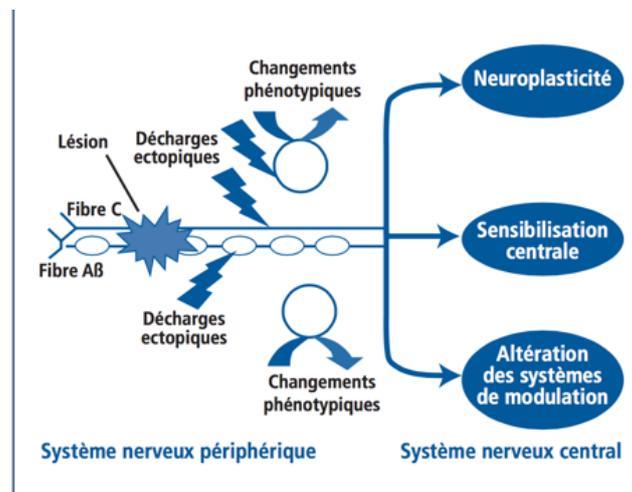


Figure 11 : Illustration des principaux mécanismes périphériques et centraux à l'origine des douleurs des neuropathies périphériques

D. Diagnostic

Le diagnostic de la DN repose essentiellement sur un interrogatoire et un examen clinique bien conduit afin d'éliminer toute autre type de douleurs²⁵.

L'interrogatoire permet de rechercher :

- un contexte

On recherche un contexte évoquant une lésion du système nerveux. La lésion peut être connue (intervention chirurgicale, hernie discale, traumatisme, etc.) ou le patient porteur d'une pathologie connue pour affecter le système nerveux (diabète, alcoolisme, infection VIH...). Il existe parfois un intervalle libre entre la lésion initiale et l'apparition de la douleur qui peut être de quelques jours à plusieurs mois voire plusieurs années. Le contexte peut être parfois trompeur, une analyse de la sémiologie douloureuse est donc indispensable.

- une symptomatologie sensorielle douloureuse avec :

- Une composante spontanée, survenant sans aucun stimuli évident, pouvant être continue : brûlures, sensation de froid douloureux, échauffement, compression ... ou paroxystique : décharge électrique, coup de poignard, élancements...

-Une composante provoquée par des stimulations mécaniques (frottement, pression légère) ou thermiques.

-On recherche une - allodynie mécanique ou thermique : douleur liée à un stimulus normalement non douloureux ;

-une hyperalgie : réponse accrue à un stimulus normalement douloureux ;

-des paresthésies et des dysesthésies : sensations non douloureuses mais désagréables tels que des fourmillements, picotements, engourdissements, démangeaison.

- hypoesthésie : sensibilité moindre au stimuli sauf pour le toucher, douleur ;

- une anesthésie : perte totale de toute sensibilité ;

-une hypoalgésie : douleur moindre au stimuli normalement douloureux ;

- analgésie : absence de douleur à un stimulus normalement douloureux ;

Il faut savoir qu'aucun de ces symptômes pris isolément n'est pathognomonique d'une DN, seule leur association peut orienter le diagnostic, c'est pourquoi le médecin doit compléter son interrogatoire avec un examen clinique précis²⁶.

L'examen neurologique va nous permettre de retrouver les signes évocateurs d'une atteinte dans un territoire neuro-anatomique compatible avec une atteinte du système nerveux et ainsi discerner une topographie tronculaire, radiculaire, médullaire ou corticale. Il vise aussi à rechercher d'éventuels troubles vasomoteurs, sudoraux et trophiques.

TYPE DE DOULEUR	DOULEUR PART EXCES DE NOCICEPTION 25%	DOULEUR NEUROPATHIQUE 7%
Prévalence dans la population générale		
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion ou maladie nerveuse périphérique ou centrale
Sémiologie	Rythme mécanique ou inflammatoire	Composante continue ou paroxystique Composante spontanée ou évoquée Dysesthésies
Topographie	Sans systématisation neurologique	Avec systématisation neurologique
Examen clinique	Examen neurologique normal ; on peut souvent trouver une manoeuvre reproduisant la douleur	Signes d'hyposensibilité (hypoesthésie, anesthésie) Signes d'hypersensibilité (allodynie, hyperalgésie)
Traitement	Médicaments antalgiques : paracétamol, acide acétyl salicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens, opioïdes	Médicaments spécifiques appartenant à la classe des antidépresseurs et des antiépileptiques

Tableau 3 : comparaison des différentes caractéristiques entre la DN et la douleur nociceptive

E. Outils d'évaluation spécifiques aux DN.

La but de ces outils est d'aider au dépistage rapide d'une douleur neuropathique et de pouvoir être utilisés par les non spécialistes en pratique clinique surtout dans un contexte non neurologique.

En France, le questionnaire recommandé pour la pratique clinique est l'outil DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) conçu et validé par un groupe d'experts français²⁷ mais d'autres questionnaires sont validés dans d'autre pays²⁸. (Cf. Annexes)

1. Le DN4

Ce questionnaire comporte un total de 10 items repartis en 4 séries de questions qui s'appuie exclusivement sur l'interrogatoire des patients et un examen succinct de la sensibilité. Un score d'au moins 4 sur 10 permet d'orienter vers un diagnostic de DN avec une sensibilité (se) de 83% et une spécificité(sp) de 90%.

2. Les autres outils

Le *LANSS pain scale* (*Leeds Assessment of neuropathic symptoms and signs*) est le premier outil de dépistage développé. Il est basé sur 5 items permettant une description de la douleur et 2 items d'examen clinique. Un score de plus de 12 sur 24 permet le diagnostic avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 80%.

Le *Neuropathic Pain Questionnaire* (se à 60% et sp de 74%,) le *PAIN DETECT* (se à 85% et sp 80%) et l'*ID pain* sont des questionnaires d'auto évaluation. (Tableau 4)²⁹

Tableau 1.6 Principaux outils diagnostiques de douleur neuropathique.

	DN4	LANSS	NPQ	ID-Pain	PainDETECT
Auteurs	Bouhassira et al., 2005 [1.12]	Bennett, 2001 [1.7]	Krause et Backonja, 2003 [1.30]	Portenoy et al., 2006 [1.42]	Freyhagen et al., 2006 [1.20]
Nature de l'outil	Hétéro-évaluation Auto-évaluation validée	Hétéro-évaluation Auto-évaluation validée [1.9]	Auto-questionnaire	Auto-questionnaire	Auto-questionnaire
Items	7 items simples non quantifiés : Brûlure Froid douloureux Décharges électriques Picotements Fouilllements Engourdissement Démangeaison	5 items composites non quantifiés : Sensations étranges (picotements, piqûre, fouilllements) Peau anormale (rouge, rosée, marbrée) Sensibilité anormale au contact (caresse, port de vêtements serrés) Paroxysmes douloureux soudains (décharges électriques, élancements, sauts) Impression thermique (chaleur, brûlure)	12 items simples quantifiés : Brûlure Hypersensible au contact Eclairs Engourdissement Décharges électriques Fouilllements Etau Froid douloureux Désagréable Insupportable Douleur aggravée par le contact Douleur aggravée par les changements climatiques	6 items simples non quantifiés : Picotements Chaud/brûlure Engourdissement Décharges électriques Aggravée par le contact des habits ou des draps Limitée aux articulations	7 items simples ou composites quantifiés : Brûlure Picotements/fouilllements Sensible au contact léger Décharges électriques/éclairs Augmentée par le froid Engourdissement Augmentée par la pression 4 items temporaux Continue Paroxystique Continue avec paroxysmes Fluctuante
Examen clinique	Hypoesthésie au tact Hypoalgésie à la piqûre Allodynie au frottement	Allodynie ou dysesthésies (fourmillements, nausées) au frottement Altération des seuils de détection à la piqûre			
Cotation	Score sur 10 Items positifs seuls Un point par item Score > 4 /10 : douleur neuropathique	Score sur 24 Items positifs seuls Pondération variable par item Score > 12/24 : mécanismes neuropathiques probables	Coefficient de pondération variable par item 2 items négatifs Fonction discriminante > 0 : prédiction de douleur neuropathique	Score sur 6 Un item négatif : plus le score est élevé, plus grande est la probabilité de douleur neuropathique Valeur seuil de 3 recommandée	Score sur 38 Un item négatif Score < 12 : douleur nociceptive probable Entre 13 et 18 : origine douteuse Score > 19 : douleur neuropathique probable
Sensibilité	83 %	83 %	67 %	Non évaluée	85 %
Spécificité	90 %	87 %	74 %	Non évaluée	80 %

DN4 : douleurs neuropathiques en 4 questions. LANSS : *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*. NPQ : *Neuropathic Pain Questionnaire*. Les principaux symptômes ou signes communs aux différents questionnaires figurent en caractères italiques.

Tableau 4 : principaux outils de diagnostic

F. Etiologies.

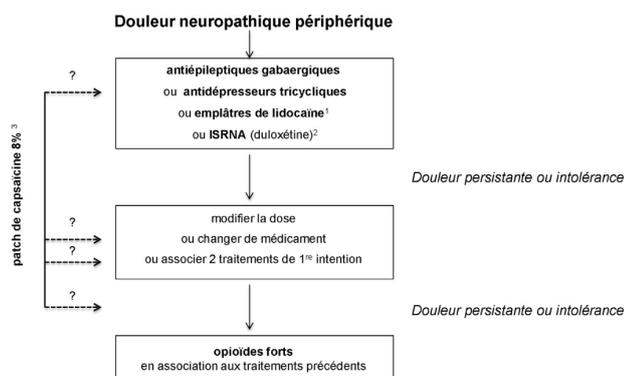
<p><i>Causes fréquentes</i> Étiologies périphériques</p>	<p><i>Radiculopathies</i> Radiculopathies (hernie discale, canal lombaire étroit, post-chirurgie du rachis...)</p> <p><i>Mononeuropathies/plexopathies</i> Mononeuropathies post-chirurgicales ou post-traumatiques Syndromes canaux (canal carpien notamment) Douleurs post-zostériennes Douleurs neuropathiques associées au cancer (par compression ou envahissement nerveux) Plexopathies post-radiques</p> <p><i>Polyneuropathies</i> Neuropathies du diabète Polyneuropathies idiopathique à petites fibres Neuropathies alcooliques Neuropathies toxiques et chimio-induites</p>
<p><i>Causes plus rares</i> Étiologies périphériques</p>	<p>Neuropathies du VIH Neuropathies des maladies de système (lupus, PAN, Gougerot Sjögren, amylose) Neuropathies carencielles ou métaboliques (autre que l'alcool) Neuropathies médicamenteuses Neuropathies génétiques (maladie de Fabry...)</p>

Tableau 5 : principales étiologies d'après les recommandations de la SFETD en 2010²⁰.

G. Traitements médicamenteux.

Les douleurs neuropathiques ne sont pas ou peu soulagées par les antalgiques usuels. Les antidépresseurs et les antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) constituent les traitements de référence de ces douleurs³².

Il faut savoir que la place du patch de capsaïcine dans la stratégie thérapeutique recommandée face aux douleurs neuropathiques n'est pas clairement définie et les avis divergents.



¹Les emplâtres de lidocaïne sont recommandés en première intention dans le traitement de la douleur post zostérienne
²La duloxétine est recommandée en première intention dans les neuropathies diabétiques
³Le patch de capsaïcine 8% est indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte non diabétique

Stratégie thérapeutique des douleurs neuropathiques périphériques.

Figure 12 : Stratégie thérapeutique de la DN, place de la capsaïcine

En effet, les recommandations françaises faites par la SFETD en 2010²⁵ insistent sur l'intérêt de cette spécialité pharmaceutique de part sa faible incidence d'effets indésirables systémiques et la durée d'effet prolongé (sous réserve de données sur son utilisation répétée) sans pour autant bien la positionner dans la stratégie thérapeutique. C'est également le cas des recommandations européennes qui viennent d'être récemment actualisées par l'European Federation of Neurological Societies et qui le positionne en traitement de troisième ligne³⁰. Par contre, les recommandations internationales, également actualisées il y a peu par le Neuropathic Pain Special Interest Group de l'IASP proposent un positionnement très proche de celui de l'avis de la Commission de Transparence en tant que traitement de deuxième ligne à réserver chez les adultes non diabétiques en échec aux traitements conventionnels³¹. (Tableau 6⁴⁴)

TRAITEMENTS ACTUELLEMENT AUTORISÉS ET/OU UTILISÉS							
En 1 ^{ère} intention (le choix entre ces différentes classes sera fonction du contexte, des comorbidités associées, de leur sécurité d'emploi et de leur coût)							
CLASSE MÉDICAMENTEUSE	NOM COMMERCIAL	DCI	POSOLOGIES MOYENNES À MAX.	EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS	AMM OU NIVEAU DE PREUVE (NDP)	INDICATION EN CAS D'AMM	
ANTIDÉPRESSEURS	Tricycliques	Anafranil® et génériques	Clomipramine	10 à 150 mg/j	Sécheresse buccale, constipation, hypotension orthostatique, confusion chez le sujet âgé	OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte
		Laroxyl®	Amitriptyline	25 à 150 mg/j		OUI	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte
		Tofranil®	Imipramine	25 à 300 mg/j		OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Cymbalta®	Duloxétine	60 à 120 mg/j	Nausées, somnolence, bouche sèche, insomnie, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques de l'adulte
ANTIÉPILEPTIQUES	Neurontin® et génériques	Gabapentine	1200 à 3600 mg/j	Somnolence, constipation, nausées, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte telles que neuropathie diabétique et névralgie post-zostérienne de l'adulte	
			Réduire les doses chez la personne âgée				
Lyrca®	Prégabaline	150 à 600 mg/j maximum			OUI	Neuropathies périphériques (diabétiques et post-zostériennes) et centrales de l'adulte	
ANESTHÉSIE LOCAL	Versatis®	Lidocaïne	Pas plus de 3 emplâtres médicamenteux en même temps, pendant 12 h maximum	Réactions locales : érythème, prurit, rash	OUI	Traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes	
En 2 ^{ème} intention, en cas d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de 1 ^{ère} intention (avis possible en consultations douleur).							
ANTALGIQUES OPIACÉS	Palier II (analgésiques morphiniques mineurs)	Topalgic®, Contramal® et génériques	Tramadol	Forme standard : prise toutes les 6 h. Forme LP : prise toutes les 12 h ou 24 h	Nausées, vertiges, constipation	OUI	Douleur modérée à sévères (Crises douloureuses ou douleur inflammatoire associée)
	Palier III	Oxycontin® Oxynorm®	Oxycodone	Titration individuelle Augmentation de la dose /48-72 h de 30-50%	Nausées, vomissements, anorexie, constipation, sécheresse buccale, somnolence, fatigue, vertiges	NON NDP 1 Grade A*	
ANTIÉPILEPTIQUES	Tégrétol® et génériques	Carbamazépine	200 à 1000 mg/j	Somnolence, constipation, nausées, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte et des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien	
ANTIDÉPRESSEURS Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Effexor® LP 75mg	Venlafaxine	1 à 3 gél/j	Nausées, somnolence, bouche sèche, insomnie, vertiges	NON NDP 1 Grade A**,**		

Tableau 6 : Principaux traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques en France.

H. Traitement non médicamenteux.

L'ensemble de ces techniques sont à envisager en parallèle des autres thérapeutiques médicales, et non comme un recours lorsque celle-ci ont échouées.

1. La technique chirurgicale.

Il existe deux techniques majeures : la neurochirurgie ablative, avec section des fibres de petit calibres de la sensibilité douloureuse, et la neuromodulation, qui vise à stimuler le système nerveux afin de renforcer les contrôles inhibiteurs.

2. La neurostimulation transcutanée : TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation).

La TENS est un dispositif médical qui permet de délivrer une stimulation électrique par l'intermédiaire d'électrodes adhésives appliquées sur la peau. Elle est utilisée si la topographie de la douleur est limitée, fixe et d'intensité modérée. Il faut que le nerf lésé soit accessible avec une profondeur maximale de 2 cm. Elle peut être prescrite de façon intermittente (5 à 6 séances de 45 minutes par jour entrecoupées d'un quart d'heure) ou de façon continue avec des pauses dans la journée.

3. Médecine Physique et Réadaptation, techniques de rééducation.

La rééducation fonctionnelle peut apporter des bénéfices en prévenant les déficiences fonctionnelles, induite par les douleurs, pour améliorer l'autonomie du patient et sa qualité de vie grâce à l'utilisation de moyens de suppléance (orthèse, immobilisation segmentaire, décharge d'appui), à la lutte contre l'amyotrophie, contre les attitudes vicieuses, ou encore la raideur ostéo-articulaire et tendino-musculaire.

MATERIEL ET METHODE

I. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement par patch à haute concentration de capsaïcine dans la file active des patients suivis pour des DN réfractaires aux traitements habituels au CETD de l'hôpital Roger Salengro du CHRU de LILLE depuis a mise en place dans le service jusqu'à ce jour 01/01/2016.

II. Matériel et méthode

A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique descriptive et observationnelle au CETD de Roger Salengro au CHRU de Lille

B. Recrutement des patients

Les patients recrutés pour notre étude étaient suivis par l'équipe médicale du CEDT pour des douleurs neuropathiques périphériques évoluant parfois depuis plusieurs années et réfractaires aux différents traitements médicamenteux et non médicamenteux proposés.

1. - Critères d'inclusion :

Tous les patients pris en charge par le CEDT, souffrant de douleurs neuropathiques périphériques chroniques et recevant un traitement par patch de Qutenza®, étaient éligibles.

2. - Critères d'exclusion :

Les patients exclus de notre étude étaient les patients ayant une neuropathie diabétique et les patients traités par Qutenza® pour lesquels le recueil de données était insuffisant à exploiter.

C. Méthode

1. Recueils des données

Les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients.

Au CETD de R. Salengro, les patients traités par patch de capsaïcine à haute concentration ont chacun un dossier « spécial » Qutenza® dans lequel est répertorié pour chaque application : la date d'application, le retentissement sur la surface concernée, le pourcentage de soulagement sur l'intensité et la fréquence des crises ainsi que le retentissement sur les activités, la thymie, le sommeil, la ou les zones sur laquelle est placé le patch de Qutenza® avec le calque utilisé, une évaluation de la douleur sur l'échelle EVA (échelle visuelle analogique) avant, pendant et après le patch, la prise de la pression artérielle avant pendant et après le traitement.

Pour l'essentiel, les données ont été extraites du dossier médical « Qutenza® » mais parfois il a été nécessaire de consulter certaines informations dans les comptes rendus de consultation douleur et d'autres spécialistes via le dossier informatisé du patient.

Toutes ces données ont été relevées sur une fiche individuelle pour chaque patient et transcrites sur le logiciel Excel®.

Nous avons pu exploiter 85 dossiers patients.

2. Les critères relevés :

Les critères relevés pour chaque patient ont été :

- l'âge, le sexe, l'origine démographique du patient.
- L'ancienneté de la douleur.
- L'étiologie et la localisation des douleurs neuropathiques.
- L'évaluation de la douleur selon l'échelle EVA avant la première pose.
- L'échec après la première pose considérée comme une amélioration de moins de 30% sur la douleur et/ou une intolérance au traitement.
- L'évaluation de l'amélioration de la douleur selon l'EVA suite à la pose du Qutenza® avec un impact de moins de 50% ou supérieur à 50% sur la douleur.
- Efficacité du traitement avec un impact de plus de 30% sur l'intensité de la douleur.
- La présence ou pas d'une réaction cutanée immédiate post pose en hôpital de jour.
- la tolérance du patch réévalué lors de la consultation à 4 mois.
- Le nombre de patchs posé sans précision sur la taille. Sachant qu'au CETD, un seul patch de capsaïcine de 14x20cm au maximum est utilisé par personne par consultation.
- la prescription ou pas d'un traitement par VERSATIS® auparavant.

De façon systématique, il était programmé des consultations de suivi à 4 mois du traitement par patch à haute concentration de capsaïcine avec une deuxième application systématique même s'il n'y avait pas eu une franche amélioration. Une réévaluation du score EVA pendant la période de traitement et les traitements médicamenteux et non médicamenteux suivis était effectuée.

3. L'analyse statistique.

L'étude statistique a été effectuée au niveau de la plateforme méthodologique du CHRU. L'intervalle de confiance à 95% a été calculé à partir de la loi binomiale.

RESULTATS

I. Profil des patients.

Depuis sa mise en place à l'Hôpital de jour à R. Salengro jusqu'au 01/01/2016, 85 patients ont bénéficiés du patch de capsaicine.

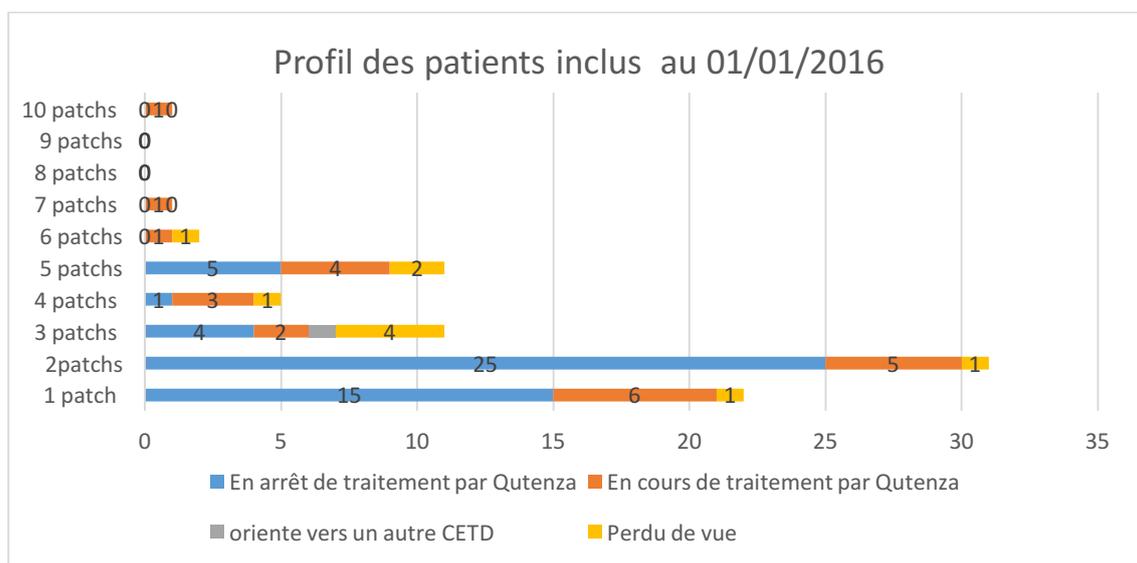
Néanmoins sur cette période, seul 23 patients (27,05%) sont encore en cours de suivi pour un traitement par Qutenza® et bénéficient ainsi de consultations de réévaluation à 4 mois de traitement. Parmi eux, 6 patients sont encore à leur 1^{er} patch.

Il y a 46 patients (54,11%) qui ne bénéficient plus du tout du traitement par Qutenza® mais reste suivi par le CEDT pour leur DN avec d'autres types de thérapeutiques. Parmi eux, 15 patients ont arrêté après un seul patch de Qutenza® et 25 patients au décours de la consultation après la pose du 2eme patch.

Il existe 10 patients perdus de vue (11,76%) dont 1 patient après sa 1^{ère} pose de Qutenza®.

Un seul patient a été orienté vers un autre CEDT par proximité géographique.

Cinq patients (5,95%) ont vu leur DN disparaître et peuvent revenir au CEDT pour de nouveaux patchs si les DN réapparaissent.



II. Caractéristiques démographiques.

A. L'âge.

L'âge moyen du panel est de 53.51 ans (19 à 88 ans). Avec un nombre plus important de patient à 45.5 ans tout sexe confondu. (Figures 13 et 14)

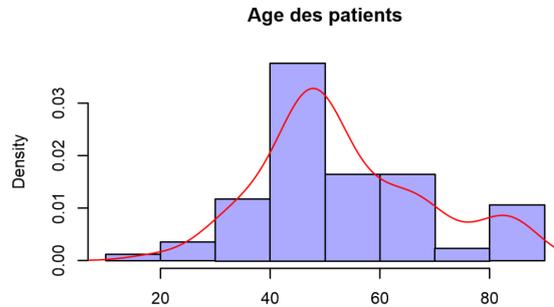


Figure 13 : moyenne d'âge

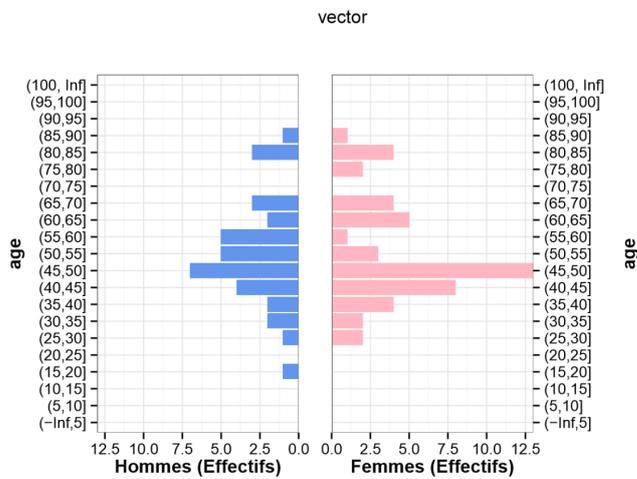


Figure 14 : l'effectifs homme-femme selon âge.

B. Sex-ratio.

Il y a 49 femmes (57,65%) et 36 hommes (42,35%).

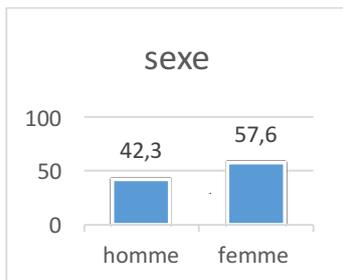


Figure 15 : sex-ratio

C. L'origine démographique.

84 patients (98,82%) sont du Nord-Pas-de-Calais.

Seul un patient (1,18%) provient d'un autre département.

III. Caractéristique des DN.

A. L'étiologie.

Parmi les 85 patients recensés, les douleurs les plus fréquentes sont les douleurs post-chirurgicale, les douleurs post-traumatique et les douleurs liées à un SDRC.

- 31 patients (36,47 %) avec des douleurs post-chirurgicale ;
- 20 patients (23,53%) avec des douleurs post-traumatique ;
- 11 patients (12,49%) avec un SDRC ;
- 9 patients (10,59%) ont des douleurs post-zostérienne
- 1 seul patient (1,18%) a une neuropathie du VIH

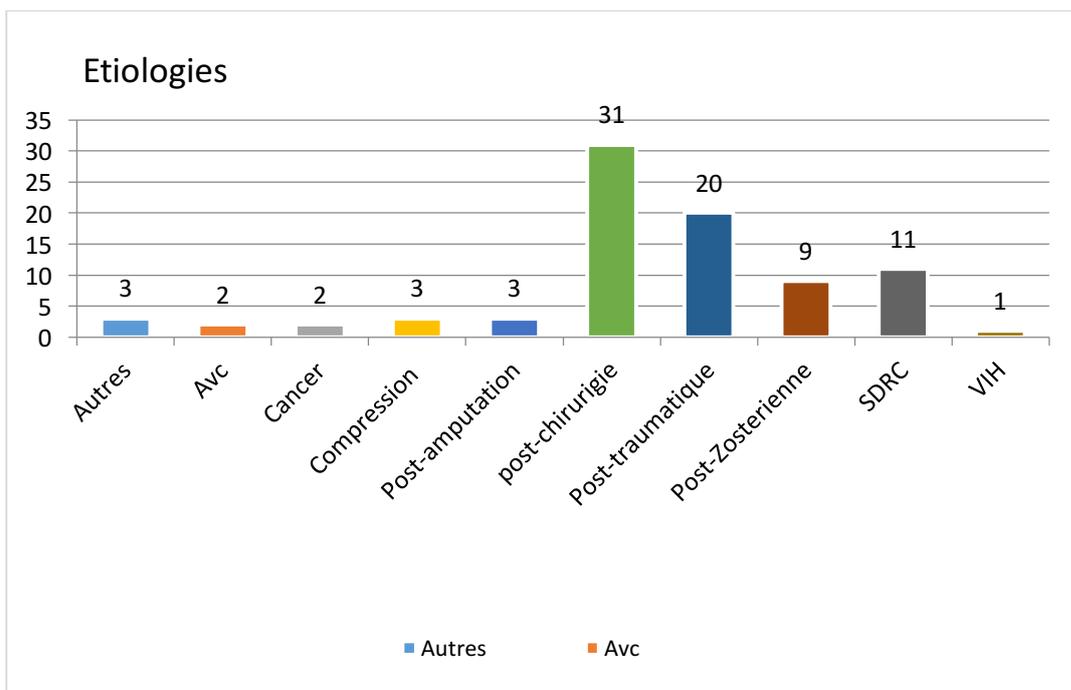


Figure 16 : Etiologies des DN dans notre panel patient.

B. L'ancienneté de la DN.

Parmi les 85 dossiers, l'ancienneté de la douleur a été difficile à retrouver pour un dossier.

La durée moyenne de la douleur toutes étiologies confondues est de 7 ans.

Elle évolue entre 1 et 19 ans pour les douleurs post-chirurgicales, 2 et 56 ans pour les douleurs post-traumatiques, 2 et 14 ans pour les douleurs liées à un SDRC, 15 pour le patient VIH et de 2 à 12 ans pour les douleurs post-zostériennes.

C. La topographie.

La topographie a été divisée selon la répartition du laboratoire ASTELLAS et qui correspond aux répartitions topographiques présente dans le dossier « Qutenza® » de chaque patient.

Dans notre panel, on note 82 patients avec une seule localisation et 3 patients avec deux localisations au niveau du membre inférieur et du pied et/ou cheville.

Les topographies les plus fréquentes sont le tronc avec 24 patients (28,24%), la main et/ou le poignet avec 21 patients (24,71%) et le pied et/ou cheville avec 16 patients (18,82%).

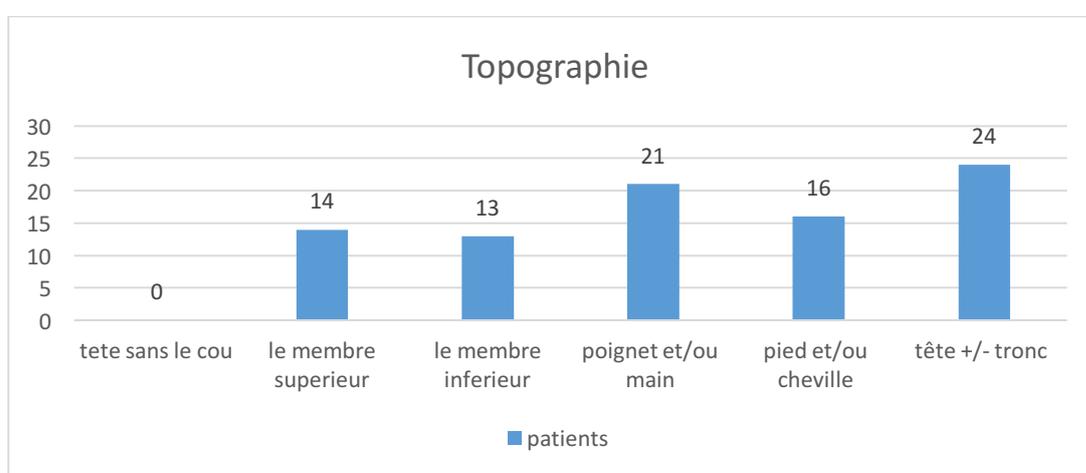


Figure 17 : Topographie des DN.

D. L'EVA des patients avant le traitement par Qutenza®

L'EVA moyenne toutes étiologies confondues avant la mise en place du 1^{er} patch du Qutenza® est de 5,66.

E. Traitement par anesthésique locaux.

Nous nous sommes intéressé à recenser les patients qui ont pu bénéficier, avant ou de façon concomitante au Qutenza®, du VERSATIS®, un anesthésiant local à base de lidocaïne.

Ainsi 37 patients (43,53%) ont eu recours au VERSATIS® pour leurs DN.

IV. Résultats relatif au Qutenza®

A. Le nombre de pose de patch.

Il correspond au nombre de patch posé au 01/01/2016 pour chaque patient.

Le nombre de pose moyen est de 2,58. Le maximum de patch posé est de 10 pour un seul patient. Ainsi, vingt-deux patients (25,88%) ont eu 1 patch, trente et un patients (36,47%) 2 patchs, quatorze patients (16,47%) 3 patchs.

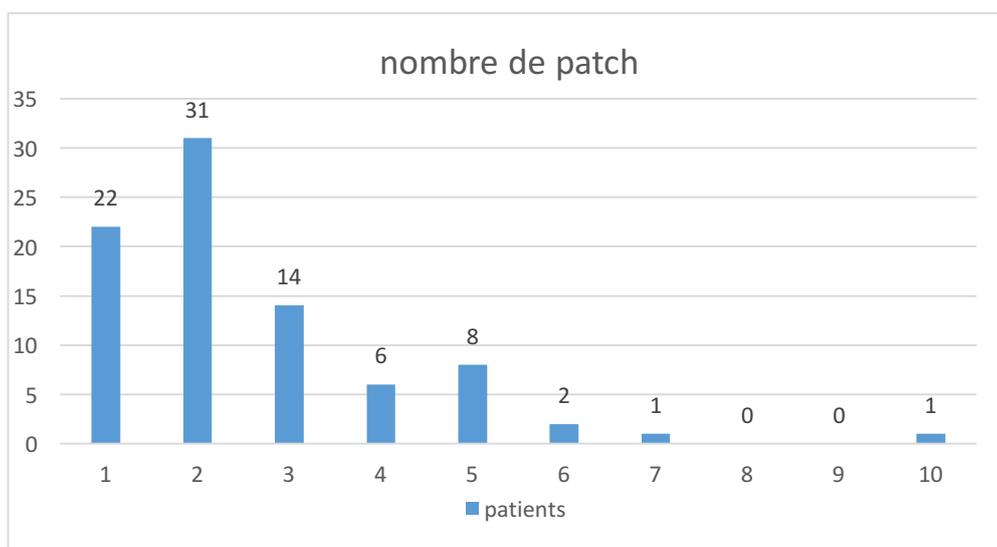


Figure 18 : nombre de patch

B. Données d'efficacité.

Parmi notre panel, 8 patients n'ont reçu qu'un seul patch au moment du recueil des données et n'ont pas eu de consultation de réévaluation au CEDT. Ainsi, ils ne font pas parti des résultats concernant, l'efficacité et la tolérance du traitement.

L'évaluation lors de la première consultation est basée sur l'impact qu'a eu le traitement sur la DN du patient ainsi que sa tolérance. L'étude a montré que 46 patients (59,74%) n'ont pas eu d'amélioration de plus de 30% sur l'intensité de la douleur et sont donc considéré en échec de traitement par Qutenza®.

On retrouve une amélioration entre 30 et 50% chez 5 patients (6,49%) et une amélioration de plus de 50% chez 26 patients (33,77%). Au total, 31 patients (40,25%) ont donc vu une amélioration significative sous Qutenza® et ceci quelque soit le nombre de patch posé.

Cinq patients (5,95%) ont vu leurs DN disparaître dont trois patients au bout de trois poses, un patient au bout de quatre et le dernier au bout de cinq poses.

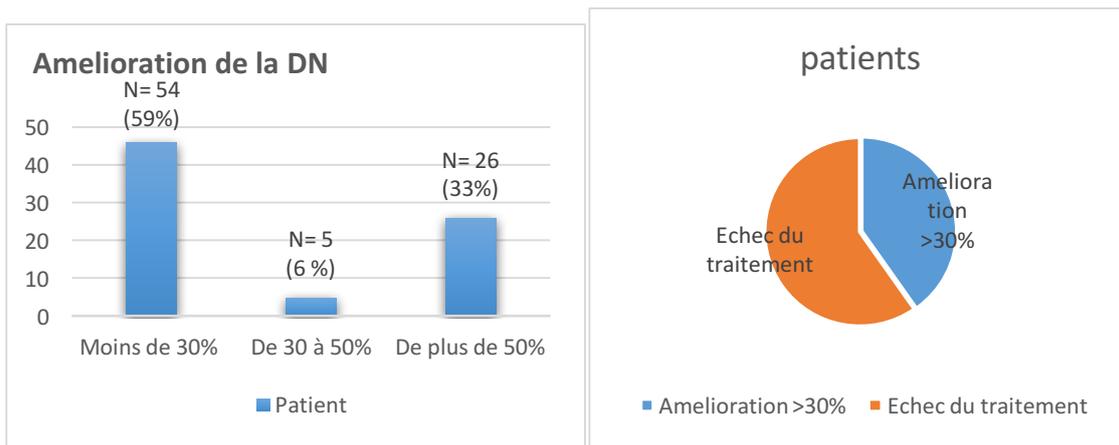


Figure 19 : Efficacité du Qutenza®

C. Données de tolérance.

Chez 33 patients (38,82%) une réaction cutanée immédiate après la pose du patch a été relevée dont 16 patients (48,48%) avec une importante réaction cutanée. Cette réaction cutanée est indépendante du nombre de patch posé.

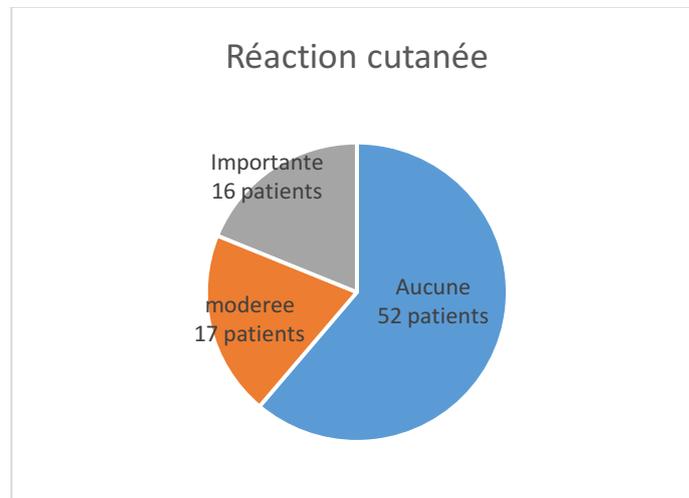


Figure 20 : Réaction cutanée après la pose du patch.

Le traitement par patch de capsaïcine a été globalement très bien toléré avec une bonne tolérance chez 68 patients (88,31%) tout effets indésirables loco-systémiques confondus.

DISCUSSION

I. Les biais de l'étude.

Il existe un biais de recueil des données lié à l'étude rétrospective qui expose à la perte de données non retranscrites dans les dossiers médicaux étudiés. En effet dans certains dossiers, peu de renseignements étaient notés lors de la consultation de réévaluation, nous obligeant à recourir au courrier de différents spécialistes que cela soit sur l'étiologie, l'ancienneté de la douleur ou même l'impact qu'a le traitement sur celle-ci.

Les autres dimensions de la douleur, telles que l'évaluation de la thymie, (anxiété, dépression), les troubles du sommeil, les incapacités fonctionnelles, l'impact professionnel et social, n'apparaissent pas dans notre travail car les renseignements n'étaient pas présents pour chaque patient.

II. Les résultats.

A. Les caractéristiques démographiques :

1. L'âge

Dans notre étude, l'âge moyen est de 53,51 ans et reste comparable à la plupart des résultats de la littérature.

En effet, en Europe, l'âge moyen était de 55,4 ans dans l'étude multicentrique ELEVATE. Par contre, l'étude tchèque³⁴, prospective et multicentrique de Vocolka et Al. et l'étude allemande prospective, multicentrique et non interventionnelle QUEPP³⁵ retrouvent un âge moyen de 61 ans.

En France, les patients de l'étude multicentrique QAPSA³⁶ ont un âge moyen de 53 ans et l'étude rétrospective menée par le CETD de Besançon en 2012 sur l'efficacité et la tolérance du Qutenza® chez les 26 premiers patients traités³⁷, un âge moyen de 52ans.

Dans la population générale²², on trouve une prévalence des DN qui augmente avec l'âge et qui atteint son maximum entre 50 et 64 ans comme dans notre panel. De même les données de l'enquête de la SFETD de 2007²⁰ qui montrent que près de 50% des DN concernent les 40-60ans.

2. Sex-ratio.

Notre étude met en évidence une population majoritairement féminine avec 49 femmes (57,64%) et reste représentative de la plupart des données de la littérature.

En Europe, l'étude ELEVATE³³ ou encore l'étude tchèque³⁴ trouvent aussi une population majoritairement féminine avec 56,4% chez ELEVATE et 58,6% dans l'étude tchèque. En France, l'étude du CETD de Besançon³⁷ trouvait 65,38% de femmes et 60% dans l'étude QAPSA³⁶.

Par contre, l'étude QUEEP avait une population plus masculine avec 51,2% d'homme³⁵.

Les études pivots quant à elles, retrouvent une population constituée de 89,6% d'homme chez les patients ayant des DN liées au VIH contre 53,6% de femme pour les patients ayant des DN post-zostériennes^{39,40,41}.

Dans la population générale, l'étude STOPNET²² rapporte que 60,5% des personnes ayant des DN chroniques sont des femmes.

L'étude observationnelle de la SFETD²⁰ trouvait 61% de femmes touchées par les DN.

B. Les résultats liés au DN.

1. Les étiologies.

Notre étude a mis en avant trois principales étiologies qui sont les DN post-chirurgicales (PC) avec 31 patients (36,47%), les douleurs post-traumatiques (PT) avec 20 patients (20,52%) et les SDRC avec 11 patients (12,94%). Les douleurs post-zostérienne (PZ) ne correspondent qu'à 10,58% du panel et la DN liée au VIH à 1,17% du panel.

Les résultats des études menées en France, sont semblables à nos résultats en ce qui concerne la fréquence des douleurs d'origines PT et PC et leur prévalence domine largement au sein de leur panel. La troisième étiologie qui émerge dans ces études est, contrairement à nous, la douleur PZ avec une prévalence qui reste globalement identique.

Par contre, les DN liées au SDRC ne font pas parties des étiologies les plus fréquentes comme dans notre panel et elle constitue au contraire moins de 6% des causes.

Ainsi, dans l'étude QAPSA³⁶, les causes post-traumatiques et post-chirurgicales représentent 76% des DN. Les DN post-zostériennes représentent, elles, 9% de leur échantillon basé sur 688 patients.

L'étude du CEDT de Besançon³⁷ montre que les douleurs PC représentent 46%, les PT 23% et les PZ 15,38%.

En Europe, les résultats sont similaires à ceux obtenus en France, en ce qui concerne les principales étiologies des DN.

Ainsi l'étude ELEVATE³³, portant sur 282 patients, note comme principales étiologies les douleurs PC avec 25,52% des patients, les douleurs PZ avec 23,94% et les douleurs PT avec 23,41%.

L'étude tchèque³⁴ met en évidence deux principales étiologies : les DN post-chirurgicales avec 37,3% et post-zostériennes avec 32% et l'étude allemande QUEPP³⁵ comportait principalement des patients avec douleurs PZ (31,9%), des douleurs post-chirurgicales (22,8%) et enfin les douleurs post-traumatique (12,4%).

2. L'ancienneté.

Les différentes études montrent une ancienneté des DN de moins de 5 ans globalement.

On trouve une ancienneté moyenne de 4,5 ans pour l'étude QAPSA³⁶ et de 3 ans pour l'étude du CEDT de Besançon³⁷. Dans l'étude ELEVATE³³, l'ancienneté de la douleur était de 2,58 ans.

De plus dans l'étude STOPNET²², près de 25% patients douloureux avaient des DN depuis moins d'un an et 48,7% depuis plus de trois ans.

De même pour les chiffres de l'étude observationnelle de la SFETD²⁰ qui retrouvait globalement des patients ayant des DN de moins de 3ans.

Ainsi les données ci-dessus montrent que l'ancienneté de la douleur est largement plus importante dans notre panel avec une moyenne de 7 ans.

Cela peut s'expliquer par l'éventuel retard de prise en charge de la douleur neuropathique chez ces patients au niveau des soins primaires avec une orientation assez tardive des patients vers les CETD par leurs médecins traitants ou spécialistes.

Mais cela peut être du aussi au flux assez important des patients chroniques connus engorgeant les consultations externes et celle de l'hôpital de jour du CEDT de Lille et ne permettant pas ainsi l'arrivée rapide de nouveaux patients dans le circuit.

3. La topographie.

Dans les diverses études, les topographies qui reviennent assez souvent sont le tronc et les membres inférieurs ou supérieurs. Pour l'étude STOPNET²², c'est surtout une localisation au tronc chez 71,1% des patients puis les membres inférieurs chez 62,7% des patients et enfin les membres supérieurs avec 46,9%. Dans l'étude QAPSA³⁶, c'est le pied avec 25,19% suivi du tronc avec 24,52%. De même, dans l'étude allemande QUEEP³⁵, avec une localisation chez 25,19% aux pieds et 24,52% au thorax et l'étude ELEVATE³³ avec une localisation au tronc et aux pieds chez 31,9% des patients contre 15,6% aux mains.

Ces données diffèrent un peu avec celle de notre étude avec une localisation au tronc chez 28,24% suivi de la zone du poignet et/ou main chez 24,71% des patients et enfin la zone du pied et/ou cheville chez 18,88% des patients.

4. L'évaluation de la douleur avant le patch.

Les données d'EVA recueillies dans notre étude reflètent la douleur moyenne ressentie globalement et non pas celle juste précédant la pose du patch de Qutenza®. Elle correspond à une EVA moyenne selon l'échelle numérique à 5,66/10. Elle est identique à celle retrouvée dans la littérature.

Dans les études pivots^{39,40,41} la douleur a été évaluée selon le score NPRS à 6/10. Elle représente la douleur ressentie par le patient dans les 7 à 14 jours précédant l'application du Qutenza®. Dans l'étude QAPSA³⁶, la douleur reflétant les 7 jours précédant la pose est évaluée à 5,7/10.

Dans l'étude QUEPP³⁵, elle est évaluée à 6,3/10. De même pour l'étude ELEVATE³³ avec un score à 6,5/10.

Une étude Scandinave⁴² récente a aussi évaluée la douleur reflétant les dernières vingt-quatre heures précédant la pose du patch avec une EVA moyenne à 6,3/10.

C. Les données sur le Qutenza®.

1. Le nombre d'application du patch

Le nombre moyen de pose est de 2,58 applications avec un maximum de 10 patches posés chez un seul patient. Néanmoins la plupart des études menées à ce jour sur le Qutenza® ont inclus pour la plupart des patients naïfs autrement dit n'ayant reçu qu'un premier patch de Qutenza®.

2. Les données d'efficacité

Les études pivots^{39,40,41} correspondent à huit études comparatives, randomisés en double-insu conduites chez des patients naïfs, présentant des DN post-zostériennes et liées au VIH. Leurs buts étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance du patch de capsaïcine à forte concentration (8%) versus un patch témoin de capsaïcine à 0,04%. Seule quatre études ont été retenues pour les patients ayant des douleurs PZ (C116, C117, C108 et C110) et deux pour les douleurs liées au VIH (C107 et C 119).

La méta-analyse³⁸ des études, C116, C117 et C107, a permis de mettre en évidence :

- Une amélioration de plus de **30% sur l'intensité de la douleur chez 43% des patients ayant eu le patch de Qutenza®** versus 34% dans le groupe témoin dont 44% des patients ayant des douleurs post-zostériennes et 41% chez les patients ayant des DN liées au VIH.

- Une **disparition des DN a été observée chez 9% des patients après 12 semaines** dont 11% chez les patients présentant des douleurs PZ et 7% chez les patients ayant des douleurs liées au VIH.

Ces études qui ont permis de donner l'AMM au Qutenza®, concernaient uniquement deux étiologies de DN. C'est pourquoi, d'autres études ont été menées afin de déterminer l'efficacité du Qutenza® dans la pratique clinique :

En France :

- L'étude QAPSA³⁶ est une étude de cohorte prospective et multicentrique mise en place suite à la demande de la Haute Autorité de Santé (HAS) afin d'avoir des données complémentaires sur les conditions d'utilisation du Qutenza®. Près de 69% des patients ont été des nouveaux patients dit « groupe incident » et 31% des patients avaient déjà reçu au préalable un patch de Qutenza® et sont dit « groupe prévalent ». Les résultats de cette étude sont très récents (mai 2015) et permettent de mettre en évidence une amélioration au moins modérée de la DN chez près de 62% des patients avec une efficacité similaire quelque soit le nombre d'application. **En effet, une amélioration d'au moins 30% sur la douleur a été retrouvée chez environ 28% des patients du groupe « incident » et « prévalent ». De plus, une diminution de 28% de la zone douloureuse a été observée.**

- L'étude du CETD de Besançon³⁷ est une étude rétrospective des 26 premiers patients traités par Qutenza®. **Elle a permis de mettre en évidence une amélioration globale chez 58% des patients. Ainsi, 46% des patients ont eu une amélioration de plus de 50% de leurs DN et 11% des patients, une amélioration entre 30 et 50%.**

- L'expérience au Centre Hospitalier de Versailles au CEDT André-Mignot⁴³ sur 60 patients traités en un an par Qutenza®, d'après la communication de P. Assoune (Centre de la douleur, centre Hospitalier André-Mignot, Le Chesnay, France.), a permis de montrer une efficacité du Qutenza® avec un soulagement global partiel ou total chez 58,6%. Parmi eux, **30% des patients ont vu une amélioration de 50 à**

70% de leurs DN, 40% une amélioration de 25 à 50% et 33% un soulagement total de leurs DN et cela quelque soit le nombre de patchs appliqués.

En Europe :

- L'étude ELEVATE³³, étude multicentrique randomisée ouverte de non infériorité est la première étude visant à comparer l'efficacité et la tolérance du patch de Qutenza® à un traitement systémique généralement utilisé : la pregabaline ou Lyrica® sur 8 semaines. Elle a inclus 568 patients dans 22 pays européens dont 8 centres en France dont le CHRU de Lille. Les résultats ont montré une non-infériorité du Qutenza® par rapport à la pregabaline : **55,7% des patients sous Qutenza® ont vu une amélioration de plus de 30% de leurs DN contre 54,5% chez les patients ayant reçu la pregabaline.** Mais le **Qutenza® a permis un soulagement plus rapide** de la DN par rapport à la pregabaline avec une médiane respective de 7,5 jours contre 36 jours pour la pregabaline. De plus, **une réponse plus significative a été remarquée chez les patients ayant des DN post chirurgicale, post-traumatique et post zostérienne** avec le traitement par Qutenza® par rapport à la pregabaline. Une **diminution significative de la zone douloureuse** avec le Qutenza® a aussi été établie.

- L'étude tchèque³⁴ a mis en évidence **une amélioration globale de la DN chez 79% des patients.** Ainsi, **50% des patients** ont vu une **diminution de 30 à 50% de la DN et 38,8% des patients une diminution de plus de 50%.**

- L'étude Scandinave⁴² a étudié l'efficacité et la tolérance du patch de Qutenza® chez 211 patients. **Les résultats ont montré une diminution de la DN chez 29% des patients à plus de 50% et entre 30 et 50% chez 37% des patients.**

Les résultats de notre étude sont assez similaires et rejoignent les données des études européennes et françaises avec une amélioration globale de la douleur chez 40% des patients inclus répartis comme suit :

- Cinq patients (6,49%) ont eu une diminution de 30 à 50% de leurs DN.

- Vingt-six patients (33,77%) ont eu une amélioration de plus de 50% de leurs DN.

Cinq patients (5,95%) ont vu leurs DN disparaître dont trois patients au bout de trois poses, un patient au bout de quatre et le dernier au bout de cinq poses.

Nous avons également observé une efficacité sur le soulagement de la douleur quelque soit le nombre d'application.

3. Les données de tolérance.

Dans notre panel, le patch de Qutenza® a été globalement bien tolérée avec une bonne tolérance chez 68 patients (88,31%) tout effets indésirables (EI) loco-systémique confondus. De plus, 33 patients (38,82%) ont eu une réaction cutanée immédiate après la pose quelque soit le nombre de patch appliqué. Ces résultats sont très concordants avec les données de la littérature.

- L'étude QAPSA³⁶ montre des EI essentiellement locaux à type de brûlure et d'érythème. Seuls 17 patients (2,5%) du panel ont eu des EI graves durant l'étude. De plus aucune aggravation de l'hypoesthésie n'a été notée même après plusieurs patches.
- Dans l'étude ELEVATE³³ 86,9% des patients ont considéré avoir eu moins d'EI par rapport au groupe prégabaline, avec des EI d'intensité légère à modérée limitées au site d'application contrairement à la prégabaline qui a des EI systémique.

D. Apports et perspectives.

Au total, les données recueillies sont encourageantes quant à l'efficacité du traitement par patch de capsaïcine sur les DN focales avec une réduction significative des DN dans 40% des cas et avec globalement une très bonne tolérance du traitement.

Limités par la méthodologie, nous n'avons pas pu évaluer le retentissement induit par le traitement sur les plans psychologique, social et professionnel des patients. Il serait donc intéressant d'effectuer une étude prospective des patients

actuellement en cours de traitement par Qutenza® avec une évaluation de son efficacité sur la DN et de son impact sur la qualité de vie afin de pouvoir comparer ces données avec les résultats de l'étude PROQUIRE actuellement en cours dans 47 centres français dont le CHRU de LILLE et qui vise à évaluer à 3 mois, l'impression de changement après avoir reçu un premier patch de capsaïcine 8%.

Il est important de faire connaître le traitement par Qutenza® par les professionnels impliqués en soins primaires afin d'effectuer une orientation rapide du patient vers les CETD avec la mise en place de FMC et une coordination avec les CETD. Un diagnostic précoce et rapide est primordial afin d'optimiser au mieux la prise en charge de la DN focale chez ces patients en échec de traitement avec un traitement par patch de capsaïcine. En effet, l'étude QUEEP³⁴ a montré une efficacité plus importante du patch de Qutenza® plus la DN était récente. Ainsi, 61,68% des patients ont vu une amélioration de plus de 30% si la douleur évoluait depuis moins de 6 mois, 42,27% si la douleur évoluait entre 6 mois et 2 ans, 40,85% si elle évoluait entre 2 ans à 10ans et 32,32% si elle évoluait depuis plus de 10ans.

Cela nous amène aussi à nous poser des questions sur la limitation de son administration en CETD. En effet, il serait judicieux d'étudier l'extension de son administration à d'autres structures hospitalières avec une formation du personnel médical et paramédical afin d'améliorer le parcours de soins du patient et faciliter son accès au traitement de façon assez rapide et d'éviter ainsi une saturation des CETD. Les données de l'étude QUEEP³⁴ le suggèrent avec une corrélation inverse entre la réponse au traitement par Qutenza® et l'ancienneté de la douleur avec une efficacité plus accrue si la DN est plus récente. Par ailleurs nous sommes également en attente d'une extension de l'AMM du Qutenza® aux douleurs neuropathiques du diabétique qui risque d'accroître la demande et donc de saturer encore plus les CETD.

CONCLUSION

La DN est un problème de santé publique, son diagnostic est parfois tardif et son traitement reste encore difficile.

Compte tenu de son efficacité, de sa très bonne tolérance avec un risque d'effets indésirables systémique faible, la quasi absence de contre-indication et l'absence d'interaction médicamenteuse, le patch de Qutenza® montre qu'il a sa place dans le traitement des DN focales.

Il serait donc intéressant qu'une réévaluation de sa place dans la stratégie thérapeutique lors des prochaines recommandations de la SFETD soit envisagée.

BIBLIOGRAPHIES

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Force on taxonomy of the international association for the study of pain. Seattle : IASP ; 1994.
2. Harstall C, Ospina M. How prevalent is chronic pain? Pain Clinical Updates 2003 ;11(2) :1-4
3. HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Consensus formalisé. Décembre 2008 ;
4. Toth C, Lander J, Wiebe S. The Prevalence and Impact of Chronic Pain with Neuropathic Pain Symptoms in the General Population. Pain Med. juill 2009;10(5):918-29.
5. RCP QUTENZA.
6. Bouhassira D, Attal N. Etiologies et aspects cliniques. In douleurs neuropathiques Arnette Ed. Reuil Malmaison.2007
7. Data on file. Physical, Chemical and pharmaceutical properties and formulation : Capsaicin drug substance (part1).2009.Astellas Pharma Europe Ltd, Staines, Middlesex,UK.
8. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor : A molecular gateway to the pain pathway. Annu Rev Neurosci 2001 ; 24:487-517.
9. Nolano M, et al. Topical capsaicin in humans : Parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. Pain 1999 ; 81(1-2) : 135-145.
10. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. Pharmacol Rev 1999 ; 51(2): 159-212
11. Kennedy WR, et al. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. Journal Pain. 2010 June ;11(6):579-87
12. Avis de la commission de la transparence Qutenza du 15 décembre 2010 ;
13. Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8 % Patch : A Review in Peripheral Neuropathic Pain - Springer. Adis Drug Eval. Janvier 2016 ; volume 76(Issue1):123-34.
14. CHMP assessment report for QUTENZA (EPAR). 2009. European Medicines Agency, London, UK. Available from: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/QUTENZA/H-909-en6.pdf
15. Laboratoire Astellas. Brochure produit QUTENZA → ; 2012.. p 42-46.
16. Knolle E, Zadrazil M, Kovacs CG, Medwed S, Scharbert G, Schemper M. comparison of cooling and EMLA to reduce the burning pain during Capsaicin 8% patch application : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pain 2013 ; 154 (12): 2729-36.
17. VIDAL. Médicaments ; 2012
18. Laboratoire Astellas. Brochure produit QUTENZA; 2012; p 40.
19. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 29 avr 2008 ;70(18) :1630-5.

20. Etude observationnelle des patients atteints de douleurs neuropathiques dans les structures de traitement de la douleur en France. SFEDT. Juin 2007;
21. Smith, Blair H., Nicola Torrance, Michael I. Bennett, et Amanda J. Lee. « Health and Quality of Life Associated with Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin in the Community ». *Clinical Journal of Pain* 23, n° 2 (février 2007) : 143-49.
22. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. Juin 2008;136(3):380-7.
23. Meyer-Rosberg et al. *European Journal of Pain*. Décembre 2001 ;5 :379-389
24. Bouhassira D. *La Lettre du Pharmacologue - Volume 19 - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2005*
25. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lanteri-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. *Douleur Analog*. 2010 ; 11 : 3-21.
26. Merskey H, Bogduk N, eds. In : *Classification of Chronic Pain : Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. Seattle, Wash : IASP Press; 1994. IASP pain terminology.
27. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, bruxelle j, et al. TO19- Développement et validation d'un outil d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques. *Pain* 2004 ; 114 : 29-36.
28. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007 ; 127 :199-203.
29. Bouhassira D, Attal N. *Douleurs neuropathiques*. Arnette ; 2012. 156 p
30. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain : revision 2010. *European Journal Neurology* 2010 ; 17 : 1113_1123.
31. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain : an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010 ; 85 (Suppl) : S3-S14.
32. Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology* 2015 ; 162-173.
33. Haanpää et al. Local or systemique treatment for neuropathic pain ? ELEVATE : an open label randomized multicenter non inferiority efficacy and tolerability study. 2014
34. Dolezal T, Vondrackova D, Vocelka M, Klimes J, Kupkova D. High concentration of capsaicin patch in real clinical practice : effectiveness, quality of life and lower consumption of concomitant care. Abstract. Milan : Institute of Health Economics and Technology Assessment; 2012.
35. Maihöfner C., Heskamp M.L. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8 % cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain. First results of the QUEPP Study *Curr Med Res Opin* 2013 ; 29 (6) : 673-683
36. Etude QAPSA. Symposium Astellas. Actualité sur le topique du jeudi 12 novembre 2015. Nantes

37. Tiberghien C F, Laventurier S, Piccand V, Lajoie JL, Lassaige Frederic. Effectiveness of capsaicin 8% patch Qutenza→ on the 26 patients treated at the Univerity Hospital of Besancon. Novembre 2014
38. Mou J, Paillard F, Turnbull B. Qutenza (Capsaicin) 8% patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. *Clin J Pain* 2013 30 :286-94.
39. Backonja M, Wallace M, Blonsky E, Cutler B, Malan P, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* déc 2008;7:1106-12.
40. Irving G, Backonja M, Dunteman E, Blonsky E, Vanhove G, Lu S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010,a high-concentration capsaicin patch,for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 18 nov 2010;12:99-109.
41. Simpson D, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology.* 2008;70(24).
42. Hansson P et al. A Swedish prospective observational multicenter study to evaluate efficacy and safety in patients with peripheral neuropathic pain receiving their first Qutenza™ treatment." Presented at World Congress on Pain, Milan, August 2012 [Abstract PT 422]
43. Viel E, Delorme C, Caillet J-B, Bouhassira D, Racine S.X, Quinio B, Assoune P, Tiberghien F, Dupoiron. Actualité sur le topique dans les douleurs neuropathiques périphériques.Douleurs-évaluation-traaitement. 2014 ; 15 ; HS 1, p 11-16.
44. OMEDIT – Commission Douleur : Fiche Traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte 2/2 Fiche disponible sur www.omedit-centre.fr
45. Jensen T.S., Høye K., Fricová J., Vaneldereren P., Ernault E., Siciliano T., et al. Tolerability of the capsaicin 8 % patch following pretreatment with lidocaine or tramadol in patients with peripheral neuropathic pain : a multicentre, randomized, assessor-blinded study *Eur J Pain* 2014 ;

ANNEXES

Questionnaire DN4

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

INTERROGATOIRE DU PATIENT

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

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

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

4 - Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 - Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 - Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMEN DU PATIENT

Question 3: La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence?

8 - Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 - Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4: La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

10 - Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------	--------------------------	--------------------------

S-LANSS

1. **In the area where you have pain, do you also have ‘pins and needles’, tingling or prickling sensations?**
 - a) NO – I don’t get these sensations (0)
 - b) YES – I get these sensations often (5)

2. **Does the painful area change colour (perhaps looks mottled or more red) when the pain is particularly bad?**
 - a) NO – The pain does not affect the colour of my skin (0)
 - b) YES – I have noticed that the pain does make my skin look different from normal (5)

3. **Does your pain make the affected skin abnormally sensitive to touch? Getting unpleasant sensations or pain when lightly stroking the skin might describe this.**
 - a) NO – The pain does not make my skin in that area abnormally sensitive to touch (0)
 - b) YES – My skin in that area is particularly sensitive to touch (3)

4. **Does your pain come on suddenly and in bursts for no apparent reason when you are completely still? Words like ‘electric shocks’, jumping and bursting might describe this.**
 - a) NO – My pain doesn’t really feel like this (0)
 - b) YES – I get these sensations often (2)

5. **In the area where you have pain, does your skin feel unusually hot like a burning pain?**
 - a) NO – I don’t have burning pain (0)
 - b) YES – I get burning pain often (1)

6. **Gently rub the painful area with your index finger and then rub a non-painful area (for example, an area of skin further away or on the opposite side from the painful area). How does this rubbing feel in the painful area?**
 - a) The painful area feels no different from the non-painful area (0)
 - b) I feel discomfort, like pins and needles, tingling or burning in the painful area that is different from the non-painful area (5)

7. **Gently press on the painful area with your finger tip then gently press in the same way onto a non-painful area (the same non-painful area that you chose in the last question). How does this feel in the painful area?**
 - a) The painful area does not feel different from the non-painful area (0)
 - b) I feel numbness or tenderness in the painful area that is different from the non-painful area (3)

Scoring: a score of 12 or more suggests pain of predominantly neuropathic origin

AUTEUR : Nom : AMER	Prénom : Sarah
Date de Soutenance : 29 mars 2016	
Titre de la Thèse : Cohorte lilloise des patients traités par Qutenza® pour douleurs neuropathiques focales réfractaires : données d'efficacité et de tolérance.	
Thèse - Médecine - Lille 2016	
Cadre de classement : Neurologie	
DES + spécialité : Médecine Générale	
Mots-clés : Douleurs neuropathiques focales-capsaïcine-Qutenza®	
Résumé :	
Contexte : Le patch de capsaïcine ou Qutenza® est un traitement topique indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques réfractaires chez l'adulte non diabétique. Depuis son autorisation de mise sur le marché en 2011 en France, quelques études se sont intéressées à évaluer son efficacité et sa tolérance mais aucune, à ce jour, au CHRU de Lille.	
Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle et descriptive sur l'ensemble des patients suivis au Centre d'évaluation et de traitement de la Douleur de l'Hôpital Roger Salengro au CHRU de Lille pour douleurs neuropathiques (DN) périphériques focales. Tous les patients ayant reçu un patch de capsaïcine à forte concentration depuis sa mise en place dans le service en 2012 jusqu'au 01/01/2016 ont été inclus.	
Résultats : Cette étude a permis d'inclure 85 patients : 49 femmes (57,65%) et 36 hommes (42,35%) d'âge moyen 53,5 ans (19 à 88). Les étiologies des DN les plus fréquentes étaient les douleurs post-chirurgicales (31 patients), post-traumatiques (20 patients), liées à un syndrome douloureux régional complexe (20 patients). Neuf patients avaient des douleurs post-zostériennes, un patient une neuropathie du VIH et 13 patients d'autres étiologies. L'ancienneté moyenne de la douleur était de 7ans. L'évaluation de la douleur réalisée à l'aide de l'échelle numérique avant la pose du patch, toutes étiologies confondues, était de 5,8/10. Trente et un patients (40, 25%) ont eu une amélioration de plus de 30% sur l'intensité de leurs douleurs dont 26 patients avec une amélioration de plus de 50%. Cinq patients (5,95%) ont vu leurs DN disparaître dont trois patients au bout de trois poses, un patient au bout de quatre et le dernier au bout de cinq poses. Trente-trois patients ont eu une réaction cutanée immédiate lors du retrait du patch mais la tolérance globale a été estimée bonne chez 68 patients (88,31%). L'efficacité et la tolérance ne différaient pas quelque soit le nombre de poses de patchs. Le nombre de patch moyen posé était de 2,58 avec un maximum de 10 poses pour un seul patient. Vingt-deux patients (25,88%) ont eu une seule pose de patch, trente et un patients (36,47%) deux poses, quatorze patients (16,47%) trois poses, le reste des patients avait entre quatre et sept poses.	
Conclusion : Les données recueillies sont encourageantes quant à l'efficacité du traitement par patch de capsaïcine sur les DN focales avec réduction significative des DN dans 40% des cas et avec globalement une très bonne tolérance du traitement.	
Composition du Jury :	
Président : Monsieur le Professeur Serge BLOND	
Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE, Monsieur le Docteur Nicolas REYNS, Monsieur le Docteur Christian LUCAS (directeur de thèse)	