

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16/12/2025
Par M. JOURDAIN Antoine**

**PLACE DE L'AMITRIPTYLINE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE
DES DOULEURS NEUROPATHIQUES, NOUVELLES INDICATIONS ET
APPLICATION À L'OFFICINE**

Membres du jury :

Président : Professeur Cazin Jean-Louis. Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités en Pharmacologie et Pharmacie Clinique à l'UFR3S Pharmacie (Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret, Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique.

Assesseur(s) : Docteur Frimat Bruno. Maître de Conférences Associé en Pharmacologie - Faculté de Pharmacie de Lille Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier de Lens

Membre extérieur : Docteur Chartrel Amaury, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 1/80

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services
FABRE

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne

Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien

Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure

Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
FURMAN
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe

Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/80

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 3/80

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/80

M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/80

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/80

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87

 Université de Lille Département Pharmacie Document transversal	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 7/80

Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

1 Civ	2 Nom	3 Prénom	4 Service d'enseignement	5 Section 6 CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/80

Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/80

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/80

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



REMERCIEMENTS :

Au Professeur Jean-Louis Cazin.

Un immense merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir accompagné tout au long de ce parcours et d'être mon président de jury. Merci pour tous les conseils que vous m'avez prodigués et pour votre bienveillance constante.

Au Professeur Bruno Frimat.

Merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury. L'époque où nous discutons de ce sujet de thèse à La Bassée n'est pas si lointaine et je vous suis reconnaissant pour l'intérêt que vous avez porté à ce projet.

À ma famille.

Et plus particulièrement à mon grand-père, tu n'es plus là pour assister à cette étape de ma vie, malgré tout tu continues d'y participer. Cette thèse, c'est toi qui me l'a inspiré et j'espère te rendre fier.

Merci à mes parents pour le soutien inconditionnel dont ils ont toujours fait preuve. Je ne serais jamais allé aussi loin sans vous même si je ne l'ai que trop rarement dit.

Merci à mon frère, on s'est souvent chamaillé, mais aujourd'hui, j'espère le meilleur pour toi.

Merci à toute ma famille pour m'avoir encouragé tout au long de ma vie.

À mes amis.

Merci à Amaury d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Ce n'est que la première étape d'une aventure folle dont on n'a pas fini d'entendre parler.

Merci à ma meilleure amie, évidemment. Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir toujours écouté et j'espère qu'on aura toujours des histoires à se raconter.

Merci à Chouch et Loïc, on ne se voit pas souvent, mais vous m'avez toujours épaulé et conseillé. Merci d'être là.

Malheureusement je ne peux tous vous remercier un par un, donc merci à la conv CP, les chevaliers du champagne, à DD et Celestoché, à Sansen, aux renégats, à Didou, à la lignée, aux Spidermens, aux potes du PB. Merci à tous les gens que j'ai rencontré via l'AAEPL et avec qui j'ai créé un lien, mes différents Bureaux, les associatifs et les vieux.

TABLE DES MATIERES :

<u>LISTE DES ABREVIATIONS.....</u>	<u>16</u>
<u>LISTE DES FIGURES.....</u>	<u>18</u>
<u>LISTE DES TABLEAUX.....</u>	<u>19</u>
<u>INTRODUCTION</u>	<u>20</u>
<u>CHAPITRE 1 : MISE EN CONTEXTE.....</u>	<u>21</u>
<u>1 LES DOULEURS NEUROPATHIQUES.....</u>	<u>21</u>
1.1 DEFINITIONS	21
1.2 ETIOLOGIE.....	21
1.3 PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
1.4 SYMPTOMES	28
<u>2 LES DIFFERENTES ORIGINES DES DOULEURS NEUROPATHIQUES ...</u>	<u>29</u>
2.1 ORIGINE PERIPHERIQUE.....	29
2.2 ORIGINES CENTRALES	31
<u>3 L'AMITRIPTYLINE.....</u>	<u>31</u>
3.1 CLASSE THERAPEUTIQUE.....	31
3.2 MECANISME D'ACTION	32
3.3 INDICATIONS	34
3.4 FORMES GALENIQUES	34
3.5 EFFETS INDESIRABLES	35
3.6 CONTRE-INDICATIONS	36
3.7 PRECAUTIONS D'EMPLOI.....	36
3.8 INTERACTIONS	37
<u>CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES</u>	<u>38</u>
<u>4 STRATEGIE ACTUELLE DE PRISE EN CHARGE</u>	<u>38</u>
4.1 EN FRANCE	38
4.1.1 PREMIERE INTENTION	39
4.1.2 DEUXIEME ET TROISIEME INTENTION	40
4.2 À L'ETRANGER	44
4.2.1 PREMIERE INTENTION	44
4.2.2 DEUXIEME ET TROISIEME INTENTIONS.....	46
4.3 EXPLORATION DE L'UTILISATION HORS AMM.....	49

5	EN PRATIQUE A L'OFFICINE.....	52
5.1	EXEMPLE D'ORDONNANCE NUMERO 1.....	52
5.2	EXEMPLE D'ORDONNANCE NUMERO 2.....	55
5.3	EXEMPLE D'ORDONNANCE NUMERO 3.....	59
5.4	EXEMPLE D'ORDONNANCE NUMERO 4.....	61
	CONCLUSION.....	66
	ANNEXES	68
	BIBLIOGRAPHIE.	72

Liste des abréviations

AFSOS : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BDPM : Base de Données Publique des Médicaments

BMS : Burning Mouth Syndrome

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus induit par des stimulations Nociceptives

CGRP : *calcitonin gene-related peptide*

CSP : Code de la Santé Publique

CSVD : Canaux Sodiques Voltage Dépendants

DN : Douleurs Neuropathiques

DNC : Douleurs Neuropathiques Centrales

DNP : Douleurs Neuropathiques Périphériques

EI : Effets Indésirables

FNN : Fibres Nerveuses Nociceptives

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Arterielle

IASP : International Association for the Study of Pain

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Serotonine et de la Noradrénaline

LANSS : Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

LP : Libération Prolongée

ME : Moelle épinière

NA : Noradrénaline

NeuPSIG : Special Interest Group on Neuropathic Pain

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Potentiel d'Action

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G

rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (*repetitive Transcranial Magnetic Stimilation*)

SEP : Sclérose En Plaque

SDRC II : Syndrome Douloureux Régional Complexe de type 2

SGPA : Substance Grise Peri Aqueducale

SNC : Système Nerveux Central

SNS : Système Nerveux Sympathique

SP : Substance P

TENS : Stimulation électrique
transcutanée (*Transcutaneous
Electrical Nerve Stimulation*)
TRP : *Transient Receptor Potential*
VIH : Virus de l'immunodéficience
Humaine
5-HT : Sérotonine

Liste des figures

Figure 1 : La voie spinothalamique

Figure 2 : Le « *Gate Control* » par Melzack et Wall

Figure 3 : Le contrôle inhibiteur descendant

Figure 4 : Le phénomène de « *Sprouting* » du SNS

Figure 5 : L'inhibition de SERT et NET par l'amitriptyline

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des spécialités à base d'amitriptyline

Tableau 2 : Les traitements de première intention en France.

Tableau 3 : Les traitements de deuxième et troisième intentions en France

Tableau 4 : Synthèse des recommandations de prise en charge des DN

Introduction

La douleur constitue un enjeu majeur de santé publique. Lorsqu'elle persiste au-delà de trois mois, elle est qualifiée de chronique. On estime que la prévalence des douleurs chroniques touche 20 à 30% des adultes dans la population générale mondiale (1,2). Les douleurs neuropathiques représentent une catégorie particulière parmi les douleurs chroniques. Elles sont liées à une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel. Selon le *Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG)* la prévalence des douleurs neuropathiques est estimée entre 7 et 10% de population mondiale, avec une augmentation liée à l'âge et certaines pathologies comme le diabète ou les névralgies post-herpétiques. Malgré l'importance de ces douleurs, leur prise en charge reste complexe. De plus, une étude récente met en évidence une variabilité importante du niveau de connaissance et de compréhension des traitements chez les personnes âgées (3).

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique dont l'indication initiale était le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Cette molécule possède également une autre indication dans le traitement des douleurs neuropathiques. Ses mécanismes d'action sont complexes et impliquent notamment l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. À partir de ces postulats, nous allons nous intéresser à la place de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, à ses utilisations dans la pratique officinale, et à la concordance entre les recommandations actuelles et cette pratique quotidienne.

Pour cela, nous avons effectué une revue bibliographique, notamment sur les bases de données PubMed Central® et ScienceDirect®. Cette revue bibliographique s'accompagne également d'une collecte d'ordonnances effectuée dans plusieurs pharmacies et mentionnant l'amitriptyline, afin d'illustrer les prescriptions et dispensations observées en officine. Dans un premier temps, nous aborderons les différents mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la douleur neuropathique et la façon dont l'amitriptyline agit sur eux. Dans un second temps, nous nous consacrerons à l'évaluation de la place de l'amitriptyline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, conformément aux recommandations actuelles et aux observations issues de la pratique officinale.

Chapitre 1 : Mise en contexte

1 Les douleurs neuropathiques

1.1 Définitions

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) base sa définition sur celle de l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) qui décrit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle »(4). La douleur peut être séparée en deux catégories suivant sa durée : la douleur aiguë et la douleur chronique. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la douleur aiguë est « une douleur de courte durée, généralement moins de 6 semaines chez l'adulte et symbolise le signal d'alarme du corps en cas d'agression de ce dernier ». Au contraire, l'IASP définit la douleur chronique comme « une douleur qui persiste ou se reproduit pendant plus de trois mois » (5).

Nous pouvons également catégoriser la douleur en fonction de la physiopathologie de cette dernière. Toujours selon l'IASP, il existe trois types de douleurs. La première est la douleur dite « nociceptive », due à une lésion ou une inflammation du tissu et qui passe par la voie de la nociception. La seconde est la douleur neuropathique liée à une lésion ou une maladie bien individualisée du système nerveux périphérique ou centrale (6). Nous reviendrons plus tard sur les différentes causes qui peuvent entraîner une douleur neuropathique. Enfin le troisième type de douleur est la douleur dite « nociplastique » qui se définit toujours selon l'IASP comme « une douleur qui apparaît suite à une altération de la nociception en dehors de toute évidence de l'existence d'une lésion d'un tissu ou d'une altération du système somatosensoriel entraînant une douleur »(4). Intéressons-nous maintenant aux différentes étiologies des douleurs neuropathiques.

1.2 Etiologie

Avant toute chose, il convient de noter que les Douleurs Neuropathiques (DN) sont divisées en deux grandes familles : les Douleurs Neuropathiques Périphériques (DNP) et les Douleurs Neuropathiques Centrales (DNC). Les DNP peuvent toucher un ou plusieurs nerfs périphériques, Les mononeuropathies

touchent un seul nerf, les plexopathies touchent plusieurs nerfs d'un même plexus nerveux et les polynévrites impliquent plusieurs nerfs répartis dans tout le corps. La plupart du temps, les DNP trouvent leurs origines dans une inflammation ou un traumatisme nerveux. Les DNC, quant à elles, sont causées par une lésion du Système Nerveux Central (SNC). Pour être considérée comme une DNC, la douleur doit être reliée cliniquement à la zone du SNC touchée et présenter un dysfonctionnement de la zone spinothalamique. Nous pouvons également noter qu'il existe un type de douleur qui peut appartenir aux deux catégories : il s'agit des douleurs de désafférotation, c'est-à-dire, des douleurs qui surviennent lorsqu'il y a une interruption d'influx nerveux afférent (7).

1.3 Physiopathologie

C'est un domaine complexe mettant en jeu plusieurs types de récepteurs à la douleur, plusieurs médiateurs et plusieurs niveaux de réponses. Avant d'explorer la physiopathologie des douleurs neuropathiques, il convient de faire un point sur la perception de la douleur chez un individu sain.

Dans le corps, le signal nerveux de la douleur est transmis par deux types de fibres : les fibres C qui ne sont pas myélinisées et les fibres A δ qui elles le sont. Il est important de noter qu'il existe également des fibres myélinisées de gros calibres A α et A β qui jouent un rôle plus spécifique dans les informations sensorielles non douloureuses.

Lors d'un stimulus douloureux, le corps produit différentes substances chimiques qui se fixent à des récepteurs présents sur ces fibres A δ et C. Lorsque ces substances chimiques sont suffisantes, les fibres transforment l'information chimique de la douleur en un message électrique appelé Potentiel d'Action (PA) qui remonte via les fibres C et A δ de la périphérie jusqu'à l'extrémité de la corne dorsale de la moelle épinière (ME). De là entrent en jeu deux types de neurones nociceptifs post-synaptiques : les neurones nociceptifs spécifiques, qui ne répondent qu'à des stimulations par les fibres A δ et C et les neurones nociceptifs non spécifiques, qui reçoivent des stimulations des fibres A β non nociceptives et des fibres A δ et C.

Le signal de la douleur remonte jusqu'au noyau ventro-postéro-latéral du thalamus via ces neurones nociceptifs ascendants pour ensuite aller du thalamus jusqu'au cortex somato-sensoriel via un troisième neurone où se fera

l'interprétation de la localisation et l'identification du stimulus douloureux (figure 1).

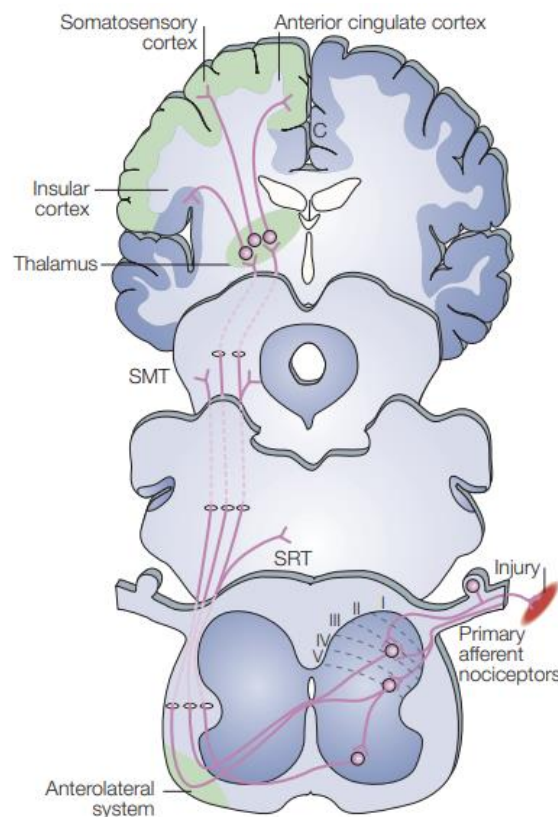


Figure 1 : La voie spinothalamique (8)

Au niveau des fibres nerveuses nociceptives (FNN) périphériques, il existe un grand nombre de récepteurs spécifiques aux molécules inflammatoires, nous parlons ici de « soupe inflammatoire ». Cette « soupe inflammatoire » va à la fois sensibiliser les FNN mais elle pourrait également déclencher le PA douloureux. Dans le corps, les FNN libèrent au niveau de la synapse du glutamate qui se fixe sur des récepteurs au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) et transmet le message douloureux. De plus, il existe deux neuropeptides qui se fixent sur les nocicepteurs des fibres nociceptives. Le premier est appelé la Substance P (SP) qui se fixe sur le récepteur NK1. Le second est le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) qui se fixe à un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) appelé *calcitonin-receptor like receptor*, qui favorise également la fixation du glutamate sur les récepteurs NMDA et la transmission de la douleur. Ce couple entraîne également la sensibilisation des fibres Aδ et C. Il est important de noter que la substance P et le CGRP sont également impliqués dans d'autres

mécanismes dans le corps, notamment en favorisant les processus inflammatoires (9).

Le corps possède également plusieurs mécanismes afin de diminuer la sensation de douleur. Le premier se situe au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. En avant du neurone ascendant de la douleur, il existe un interneurone qui va être stimulé soit par notre fibre A δ ou C mais aussi les fibres A α et A β . La stimulation de l'interneurone par la fibre A α ou A β va entraîner une diminution de la transmission du message nociceptif des fibres A δ ou C (Figure 2). Ce mécanisme s'appelle le « *Gate Control* » et a été découvert par Ronald Melzack et Patrick Wall en 1965.

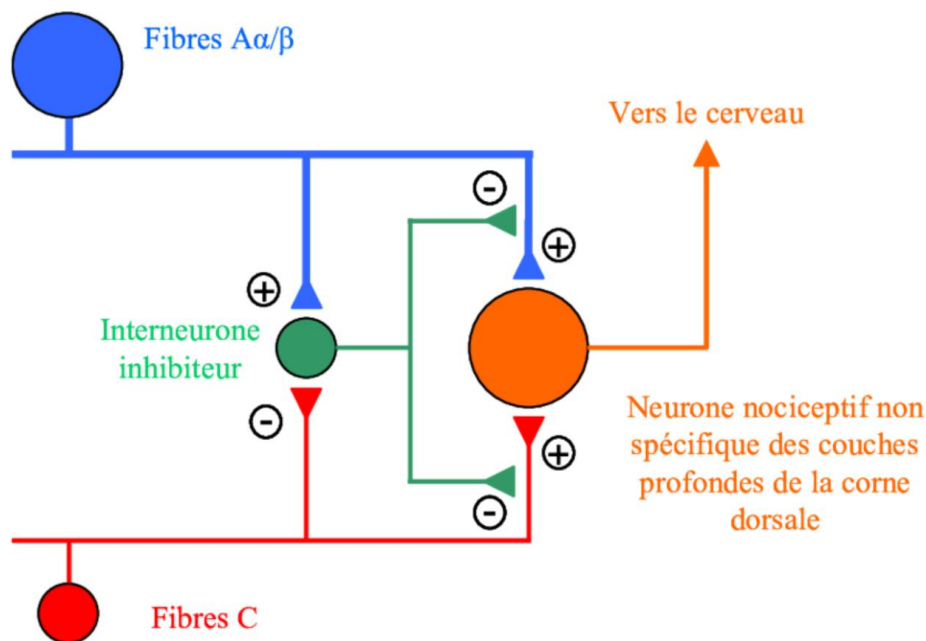


Figure 2 : Le « *Gate Control* » par Melzack et Wall (10)

Il existe plusieurs autres mécanismes d'inhibition de la douleur qui se trouvent au niveau supra spinal et qui agissent sur la voie descendante de la douleur. Ils appartiennent tous au Système Nerveux Sympathique (SNS).

Le premier mécanisme va faire intervenir les *locus coeruleus* et *locus subcoeruleus* qui sont impliqués dans un système inhibiteur descendant noradrénergique. La Noradrénaline (NA) se fixe au niveau de la corne dorsale de la ME sur des récepteurs α_2 adrénergiques présynaptique et entraîne la réduction de la libération de neurotransmetteur dans l'espace synaptique. Elle se fixe également sur des récepteurs postsynaptiques et entraîne une hyperpolarisation des fibres secondaires ascendantes de la douleur.

L'accumulation de ces deux mécanismes participe à la réduction de la transmission du signal douloureux au niveau spinal (11).

La NA se fixe également sur des récepteurs α_2 adrénergique présent sur un interneurone qui libère à son tour du GABA (Acide γ -aminobutyrique) qui hyperpolarise également les fibres secondaires (12).

Notons qu'au niveau du *locus coeruleus*, il existe des « autorécepteurs » α_2 adrénergiques, la fixation de NA sur ces récepteurs entraine un rétrocontrôle négatif de ce système descendant (13).

Le second mécanisme fait intervenir le noyau *raphé magnus* situé au niveau du bulbe. Le noyau *raphé magnus* entraine la libération de sérotonine dans la corne dorsale qui a deux rôles dans la douleur : soit elle possède un effet inhibiteur de la douleur soit au contraire elle agit comme facilitateur de la douleur (14,15) (Figure 3).

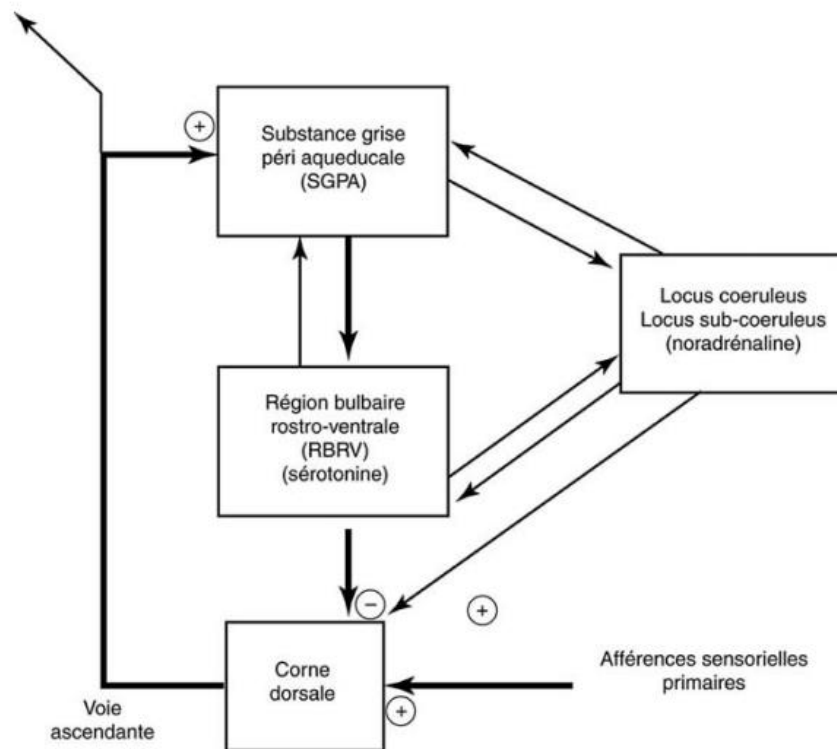


Figure 3 : Le contrôle inhibiteur descendant (16)

En effet, la sérotonine (5-HT) agit sur plusieurs familles de récepteurs spécifiques noté de 5-HT₁ à 5-HT₇. Premièrement, la 5-HT libérée par le SNS se fixe sur les récepteurs 5-HT_{1A} présynaptique et exerce un rôle antinociceptif (17). Les récepteurs 5-HT_{1A} seraient également inhibiteur d'un interneurone GABAergique et seraient donc également pronociceptif. Les récepteurs 5-HT_{1B} sont présents sur les fibres descendantes serotoninergiques, ce sont des

autorécepteurs qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de 5-HT ; ils auraient également un effet similaire aux 5HT_{1A} au niveau présynaptique. Les effets des récepteurs 5HT₂ divisent encore et leur rôle reste encore à préciser. Les récepteurs 5-HT₃ sont couplés à des canaux ioniques et sont donc des récepteurs activateurs des neurones sur lesquels ils sont présents. Nous les retrouvons sur les fibres afférentes nociceptives, ils vont donc avoir un rôle pronociceptif. Nous les retrouvons également sur un interneurone gabaergique où ils exercent alors un effet antinociceptif. Les récepteurs 5-HT₃ seront majoritairement antinoceptifs dans les douleurs aiguës et pronociceptifs dans les douleurs chroniques (18). Enfin, il existe également des récepteurs 5-HT₇, dont la découverte est récente et le mécanisme d'action est encore controversé (15).

Enfin, il existe un dernier mécanisme inhibiteur de la douleur appelé le Contrôle Inhibiteur Diffus induits par des stimulations Nociceptives (CIDN). Lorsque nous avons deux stimulations douloureuses d'intensités différentes, la douleur la plus intense inhibe le signal douloureux de la deuxième. Le mécanisme d'action fait également intervenir l'axe spinobulbospinal et la libération de sérotonine (19).

Maintenant que la physiopathologie de la douleur a été posée, intéressons-nous à la physiopathologie des douleurs neuropathiques. Rappelons que les douleurs neuropathiques résultent de la formation d'un PA douloureux anormal en présence d'une lésion ou non.

Ce PA trouve son origine dans plusieurs mécanismes, le premier est la surexpression des canaux sodiques voltage dépendant (CSVD). Ces canaux sont nommés suivant leur isoformes qui sont au nombre de neuf, notés Nav 1.1 à Nav 1.9. Dans le corps, il existe des CSVD non spécifiques que l'on retrouve dans toutes les fibres nerveuses et des CSVD spécifiques des FNN qui sont les isoformes Nav 1.6, 1.7, 1.8 et 1.9 (20). La surexpression de CSVD entraîne une hyperexcitabilité des FNN et des phénomènes de PA persistants et aberrants.

Le deuxième mécanisme impliqué dans les douleurs neuropathiques est le phénomène de l'éphapse ou transmission éphaptique qui se définit comme une transmission anormale d'un PA d'un axone à un autre dû à la proximité physique entre une fibre nerveuse myélinisée et une autre non myélinisée (21). Ici, la transmission éphaptique se ferait de la fibre nerveuse sensorielle A β vers la fibre A δ et/ou la fibre C principalement au niveau du ganglion de la racine

dorsale de la moelle épinière. Cette transmission éphaptique entraînerait à la fois une sensibilisation des fibres A δ et C et pourrait même entraîner la formation d'un PA douloureux en fonction des circonstances (22). La transmission éphaptique pourrait être un des mécanismes qui entraîne le phénomène d'allodynie chez les personnes souffrant de DNP.

Le troisième phénomène impliqué dans les DNP est le phénomène de « *Sprouting* » qui se caractérise par une repousse/croissance anormale des fibres nerveuses. Lors d'une lésion entraînant la perte de fibres A β dans un territoire, les fibres C vont venir envahir le territoire avec de nouvelles fibres C par le phénomène de « *Sprouting* ». Cette présence anormale de fibres C pourrait être une des raisons entraînant une allodynie chez le patient (23). Ce phénomène s'applique également aux fibres du SNS qui, lors d'une lésion d'un nerf périphérique, colonisent également une partie du ganglion de la racine dorsale de la ME (24).

Enfin, lors d'une lésion nerveuse, les fibres A α , A β et A δ plus partiellement, exprimeraient également des récepteurs adrénergiques (25).

Pour résumer, la libération de NA dans le ganglion dorsal de la ME par les fibres sympathiques ayant « sprouté » entraîneraient une stimulation des fibres de gros calibres exprimant des récepteurs adrénergiques anormaux. Ces fibres de gros calibres stimuleraient à leur tour les fibres C par transmission éphaptique entraînant finalement un stimulus douloureux par libération de NA (26) (Figure 4).

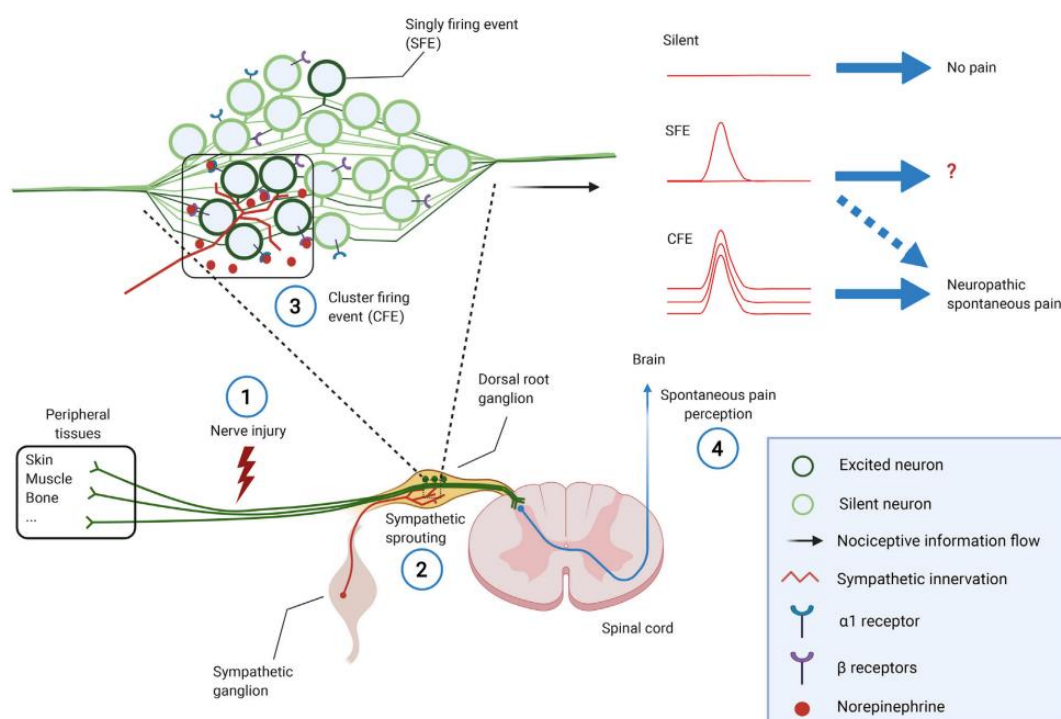


Figure 4 : Le phénomène de « *Sprouting* » du SNS (24)

Un quatrième mécanisme apparaît lors d'une lésion d'un nerf périphérique. Tout d'abord, dans un contexte de douleurs neuropathiques, la sécrétion de 5-HT pourrait être diminuée (27). Notons qu'il existe également des études suggérant que la 5-HT pourrait, au contraire, être augmentée (28). Ces affirmations ainsi que les suivantes semblent différer en fonction du modèle de neuropathie utilisé (15). Il est donc important de noter que ces affirmations sont faites en l'état actuel des connaissances scientifiques. Les récepteurs à la 5-HT présents au niveau spinal changent et deviennent pro nociceptif plutôt qu'antinociceptif. Bien que ce fait soit établi, les rôles des différents récepteurs divergent encore selon les modèles utilisés. Les récepteurs 5-HT_{1A} pourraient encore exercer leur effet antinociceptif selon certaines sources (29), d'autres affirment que ces récepteurs perdraient cet effet (30). De même pour les récepteurs 5-HT_{1B} qui ne subiraient soit aucun changement (31) ou alors perdraient également leur effet antinociceptif (30). Comme évoqué dans la physiopathologie de la douleur nociceptive, le rôle des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B} est encore mal connu mais ils exerceraient un rôle pro nociceptif dans les douleurs neuropathiques (32). Les récepteurs 5-HT₃ seraient également pronociceptifs dans les douleurs neuropathiques par augmentation du nombre de récepteurs sur les neurones nocicepteurs afférents (33). Enfin les récepteurs 5-HT₇ pourraient être pronociceptifs dans les douleurs neuropathiques mais les recherches à ce sujet manquent (34). Pour résumer, dans le cadre des douleurs neuropathiques, les récepteurs à la 5-HT auront plutôt tendance à être pronociceptifs plutôt que l'inverse.

Notons qu'il existe beaucoup d'autres mécanismes complexes intervenant dans la physiopathologie des douleurs neuropathiques. Ces mécanismes s'additionnent, complètent et découlent des mécanismes développés ci-dessus.

1.4 Symptômes

Les symptômes découlant des douleurs neuropathiques sont nombreux et variés. Ils peuvent être regroupés suivant la manière dont ils sont déclenchés. Tout d'abord, il y a les douleurs spontanées, qui peuvent être perçues en l'absence de tout stimulus. Souvent, le patient pourra ressentir une sensation de brûlure, de décharge électrique, de pression, de pincement ou de picotements.

Nous pouvons également retrouver l'allodynie. L'IASP définit l'allodynie comme « une douleur entraînée par un stimulus non douloureux ». Plus concrètement, le patient ressentira une sensation douloureuse lors d'un contact léger avec la peau ou encore lors d'un changement de température.

Nous avons ensuite l'hyperalgésie. Toujours selon l'IASP, il s'agit « d'une douleur augmentée en réponse à un stimulus douloureux ». Cette douleur peut être augmentée et/ou prolongée dans le temps.

Notons que ces symptômes peuvent être impactés par l'aspect cognitif et émotionnel du patient. Les douleurs neuropathiques peuvent également s'accompagner d'une perte de sensibilité ou d'engourdissement de par la perte/modification des fibres A α et A β (20).

2 Les différentes origines des douleurs neuropathiques

2.1 Origine périphérique

Avant tout, il est d'abord important de distinguer deux types de DNP : les DNP focales, dont la zone douloureuse est bien délimitée, et les DNP diffuses, plus étendues et parfois difficiles à localiser avec précision. Bien qu'il existe un socle de symptômes communs entre ces DNP, leurs origines sont très variées.

L'origine la plus fréquente est la neuropathie diabétique périphérique, liée à une atteinte chronique des fibres nerveuses par l'hyperglycémie. Elle se manifeste souvent par des dysesthésies et/ou des paresthésies.

Il existe également des neuropathies post-chirurgicales et post-traumatiques. Elles sont également très fréquentes et apparaissent par exemple dans les cas d'amputation et de chirurgie orthopédique mais également dans les compressions nerveuses comme les sciatiques, dans le syndrome du canal carpien mais aussi dans les névromes (parfois appelés neuromes), qui sont des tumeurs bénignes composées de fibres nerveuses anormales et responsables d'une hypersensibilisation locale (35).

De même, certaines plaies chroniques et/ou profondes entraînent une inflammation importante et prolongée. Cette inflammation provoque la surproduction de cytokines inflammatoires et une activation anormale des fibres douloureuses. Ce qui pourrait entraîner des douleurs neuropathiques secondaires (36).

Ensuite, il y a le Syndrome Douloureux Régional Complexe de type II (SDRC II) qui est associé à une lésion nerveuse bien définie. Ce syndrome associe une inflammation nerveuse, une sensibilisation périphérique et centrale mais également le « *Sprouting* » des fibres sympathiques (37).

Une autre origine bien connue des douleurs neuropathiques périphériques est la neuropathie post-zostérienne. Lors de la réactivation du virus du Zona (Herpès Zoster) il y a une inflammation intense au niveau du ganglion de la racine dorsale de la ME ce qui provoque une importante destruction des différents neurones présents. Lors du remodelage neuronal, il y a un remodelage anormal des fibres nerveuses, causant une sensibilisation centrale qui entraîne l'apparition de douleurs neuropathiques (38).

De plus, il existe des DN dues à des origines toxiques/ médicamenteuses. Les plus importantes arrivent dans le cadre de DN post-chimiothérapie. Les molécules impliquées sont notamment les taxanes, le platine et l'oxaliplatine (39). Nous pouvons également noter que lors d'une intoxication chronique à l'alcool, une démyélinisation des fibres nerveuses est possible et peut entraîner des DN (40).

De même, chez les patients atteints par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), des mécanismes multiples comme par exemple l'infection des macrophages entraînant une augmentation des médiateurs de l'inflammation et a pour conséquence des douleurs neuropathiques (41). De plus, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse prescrit pour le VIH entraînent une toxicité mitochondriale causant la destruction des neurones et donc participent également aux DN (41,42).

Nous pouvons noter que certaines formes rares de la maladie de Charcot-Marie-Tooth pourraient également entraîner des douleurs principalement neuropathiques. Cependant, cette maladie étant rare et certains de ces variants encore plus, les études à ce sujet sont peu nombreuses (43).

Enfin, la Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie auto-immune qui entraîne une démyélinisation et une neuroinflammation ce qui provoque aussi des douleurs neuropathiques périphériques. La SEP possède également des composantes centrales que nous reverrons ci-dessous (44).

2.2 Origines centrales

Les douleurs neuropathiques d'origines centrales résultent de lésions touchant directement le SNC, en particulier les voies sensorielles responsables de la transmission et du traitement des signaux douloureux.

Les origines centrales des DN dans la SEP proviennent de la sensibilisation centrale mais également d'un processus de désafférentation thalamique, qui est une rupture de communication entre la ME et le thalamus, et qui sont dus à des plaques de démyélinisation. Ces processus entraînent une perte des signaux sensoriels normaux, responsables d'une perception anormale de la douleur (44).

Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) peuvent également causer des DNC. Ces DN arrivent généralement lorsque les lésions touchent l'axe spinothalamique, le thalamus ou le cortex somatosensoriel (45).

Enfin, les lésions de la ME sont souvent associées à l'apparition de DN. Ces douleurs surviennent dans un contexte de lésions partielles ou complètes des voies ascendantes nociceptives. Les origines de ces lésions peuvent être infectieuses, cancéreuses, inflammatoires, compressives ou traumatiques (46).

Ainsi, qu'elles soient d'origine périphérique ou centrale, les douleurs neuropathiques peuvent avoir des causes variées. Leur prise en charge médicamenteuse adaptée. Parmi les molécules disponibles, l'amitriptyline occupe une place importante en raison de son efficacité que nous développerons par la suite.

3 L'amitriptyline

3.1 Classe thérapeutique

Avant de discuter plus longuement de l'amitriptyline, il est important de noter que nous nous intéresserons ici uniquement à son utilisation dans les douleurs neuropathiques et non pas dans la dépression. Cependant, selon l'RCP, l'amitriptyline est un psychoanaleptique, plus précisément un antidépresseur tricyclique (TCA) inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines (47).

3.2 Mécanisme d'action

L'amitriptyline est un inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines, et notamment de la sérotonine et noradrénaline. Elle agit sur certains mécanismes des douleurs neuropathiques bien connus et sur d'autres un peu moins connus et plus secondaires. En tant que TCA, elle inhibe principalement deux types de transporteurs : le transporteur SERT, qui est le transporteur spécifique de la 5-HT et le NET, transporteur spécifique de la noradrénaline. Ces deux transporteurs sont présents au niveau pré-synaptique ; leur inhibition augmente donc la quantité de 5-HT et de NA dans l'espace synaptique et par conséquent leur captation par les récepteurs post-synaptiques (12) (figure 5).

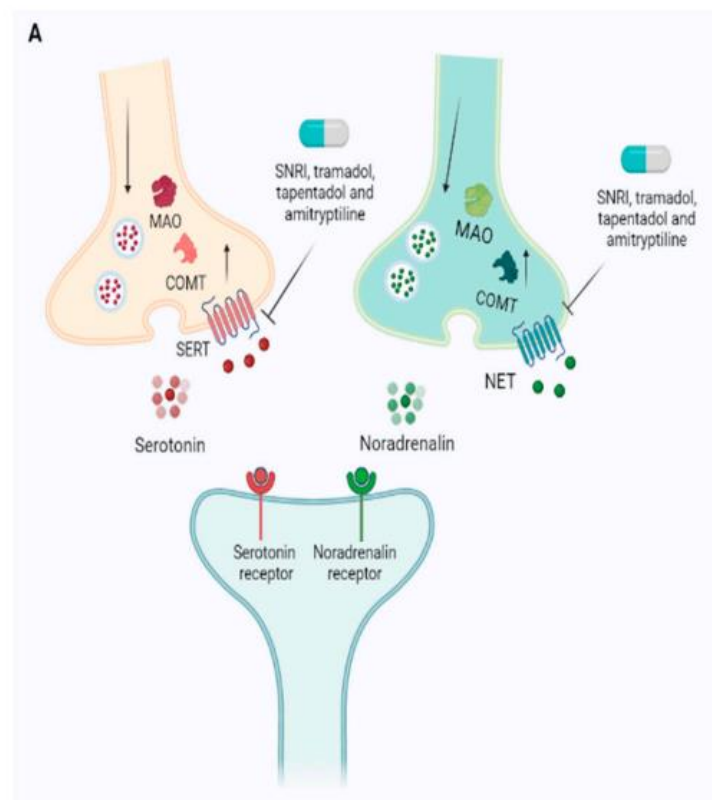


Figure 5 : L'inhibition de SERT et NET par l'amitriptyline.(48)

Le premier mécanisme d'action découlant de l'augmentation de la NA est la fixation de celle-ci sur les récepteurs α_2 adrénergiques pré et postsynaptiques. Plus précisément, les récepteurs α_2 présynaptiques sont couplés à des protéines G inhibitrices. Leur activation par la NA bloque les canaux calciques voltage dépendants, ce qui diminue à leur tour la libération de glutamate et de substance P dans la fente synaptique (12). Concernant les récepteurs α_2 postsynaptiques, la fixation de la NA entraîne une ouverture des

canaux potassiques qui hyperpolarise les membranes des fibres nerveuses et diminue leur excitabilité (12).

Le second mécanisme découle lui de l'augmentation de 5-HT. Cette augmentation de 5-HT n'est pas aussi efficace dans les douleurs neuropathiques que l'augmentation de NA, mais elle contribue à la modulation descendante de la douleur notamment via les récepteurs 5-HT_{1A} majoritairement mais aussi via les récepteurs 5-HT_{1B}.

Notons que la NA et la 5-HT peuvent également stimuler des interneurons inhibiteurs qui vont libérer du BAGA et des opioïdes endogènes, renforçant ainsi le blocage des voies nociceptives (49).

Les prochains mécanismes sont plus secondaires et sont moins documentés que les deux précédents. En effet, l'amitriptyline pourrait activer des canaux potassiques ATP dépendant, entraînant une hyperpolarisation des neurones et donc une réduction de la transmission douloureuse (12,50).

Elle bloque également les récepteurs NMDA responsables de la transmission du signal douloureux à long terme. Elle agirait soit par désensibilisation des récepteurs NMDA calcium dépendant, soit par blocage en conformation ouverte d'une partie de ces récepteurs NMDA (51).

Enfin, l'usage d'amitriptyline en topique entraîne également un blocage des CSVD Nav 1.7, Nav 1.8. Ce blocage causerait en conséquence une stabilisation des membranes des neurones nociceptifs et donc une diminution de la douleur (52).

L'amitriptyline pourrait également agir selon d'autres mécanismes comme par exemple via le blocage de canaux calciques ou en agissant sur l'inflammation et le système adénosinergique (via augmentation de l'adénosine extracellulaire) ou via l'augmentation des récepteurs GABA_B, ou encore via l'activation des récepteurs aux opioïdes et/ou via l'inhibition de la production d'oxyde nitrique et de prostaglandine E2. Ces mécanismes d'action sont encore trop peu documentés pour pouvoir affirmer avec certitude l'efficacité de ces mécanismes (12).

L'amitriptyline est donc une molécule avec des mécanismes d'actions multiples qui agissent en synergie, entraînant alors un soulagement de la douleur plus important qu'une simple action sur la recapture des monoamines.

3.3 Indications

L'amitriptyline est une molécule largement utilisée dans les douleurs neuropathiques. Elle est surtout indiquée dans les douleurs neuropathiques diabétiques (53), les douleurs neuropathiques post-zostériennes (54) et les douleurs neuropathiques post-traumatiques (55). Cependant, elle pourrait ne pas être efficace sur les douleurs neuropathiques liées au VIH ou à certains cancers particuliers (56). En France en 2020, l'amitriptyline possédait l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les DNP (57), AMM qu'elle possède encore pour les DNP en septembre 2025 selon la Base de Données Publiques des Médicaments (BDPM). Il est important de noter que l'amitriptyline injectable (LAROXYL®) est la seule forme galénique qui ne possède pas d'indication pour les DNP mais uniquement dans les épisodes dépressifs majeurs (58).

3.4 Formes galéniques

Comme mentionné précédemment, l'amitriptyline existe sous une forme injectable. Nous l'occulterons par la suite car elle ne concerne pas les douleurs neuropathiques. L'amitriptyline est une molécule possédant plusieurs formes galéniques. En France, les principales formes disponibles sont la suspension buvable en gouttes, dosée à 40 mg/ml, particulièrement indiquée pour permettre un ajustement précis des doses, et les comprimés pelliculés, proposés en deux dosages différents : 25 mg et 50 mg.

Il est important de noter que d'autres formes galéniques d'amitriptyline ont été développées mais ne possèdent pas actuellement d'AMM en France. Nous nous intéresserons à ces autres formes hors AMM dans une autre partie de ce travail.

Le tableau ci-dessous est une synthèse de toutes les formes galéniques existant actuellement en France, nous y avons reprécisé les spécialités, leur CIP (qui permet leur identification par les logiciels de pharmacie), les dosages et les laboratoires possédant les droits d'exploitations des molécules.

Spécialité	CIP (13 chiffres)	Forme galénique	Dosage (substance active)	Laboratoire titulaire
Laroxyl® 25 mg, comprimé pelliculé	3400930573020	Comprimé pelliculé	25 mg	Teofarma SRL
Laroxyl® 50 mg, comprimé pelliculé	3400930573198	Comprimé pelliculé	50 mg	Teofarma SRL
Elavil® 25 mg, comprimé pelliculé	3400930351635	Comprimé pelliculé	25 mg	Substitupharm
Amitriptyline Biogaran® 40 mg/ml S buv en gouttes FI/20ml	3400930265109	Solution buvable en gouttes	40 mg/mL	Biogaran
Amitriptyline Substipharm® 40 mg/ml S buv en gouttes FI/20ml	3400930265116	Solution buvable en gouttes	40 mg/mL	Substitupharm
Laroxyl® 40 mg/ml S buv en gouttes FI/20ml	3400930573259	Solution buvable en gouttes	40 mg/mL	Teofarma SRL

Tableau 1 : Liste des spécialités à base d'amitriptyline (tableau personnel)

3.5 Effets indésirables

Bien qu'utilisée depuis des dizaines d'années dans les douleurs neuropathiques, l'amitriptyline présente des Effets Indésirables (EI) qui ne sont pas spécifiques de son utilisation dans les douleurs neuropathiques mais qui sont surtout dues à sa structure chimique. Pour la suite, nous développerons de manière non exhaustive les principaux effets indésirables graves et les principaux effets indésirables les plus fréquents.

En effet, les principaux effets indésirables de l'amitriptyline sont des effets anticholinergiques. Cette molécule possède une affinité pour les récepteurs muscariniques centraux et périphériques. Elle se fixe sur les récepteurs périphériques entraînant une baisse de sécrétion d'acide gastrique par fixation

sur les récepteurs M1, de la tachycardie et des palpitations par fixation sur M2 mais également une sécheresse buccale et oculaire, une mydriase, des troubles de l'accommodation, de la constipation et une rétention urinaire par fixation sur les récepteurs M3. Elle entraîne également des effets anticholinergiques centraux par fixation sur les récepteurs M1 comme agitation, confusion et troubles de l'attention (59). Il est important de noter que ces effets indésirables fréquents arrivent même à des dosages faibles (56).

L'amitriptyline entraîne également des chutes causées par des hypotensions orthostatiques via fixation sur des récepteurs α_1 adrénergiques, mais également par un effet anti-H1 central (60). Ces chutes entraînant quant à elles un risque accru de fractures.

Cette molécule entraîne également une baisse du seuil épileptogène (61).

Il existe également un risque cardiovasculaire rare mais grave lors de la prise d'amitriptyline à forte dose, par allongement de l'espace QT entraînant un risque de torsade de pointe (62).

Il existe aussi des effets indésirables plus fréquent mais moins grave, entraînant notamment un comportement agressif, de la confusion, une diminution de la libido, somnolence, tremblements, étourdissements, céphalées, troubles du langage (dysarthrie), troubles de l'attention, dysgueusie, paresthésie, ataxie, nez bouché, sécheresse buccale, constipation, nausées, hyperhydrose, troubles de la miction et prise de poids (63).

3.6 Contre-indications

Poursuivons à propos des personnes chez qui l'usage d'amitriptyline est formellement contre-indiqué selon la BDPM. On peut citer les personnes ayant eu un infarctus du myocarde récent, les personnes présentant un bloc cardiaque ou une insuffisance coronarienne (63).

3.7 Précautions d'emploi

Tout comme pour les contre-indications, les précautions d'emploi de l'amitriptyline découlent directement de ses effets indésirables. Il convient donc de prêter une attention toute particulière aux sujets âgés et donc plus à risque de chute et de fracture. Ces précautions d'emploi sont une nouvelle fois non exhaustives et ne représentent que les principales précautions d'emploi (63).

Concernant les pathologies cardiaques, l'utilisation d'amitriptyline doit être évaluée et pondérée chez les patients présentant des antécédents d'arythmies ou présentant un QT long congénital ou une insuffisance cardiaque, ainsi que chez les patients hyperthyroïdiques (risque de troubles du rythme cardiaque).

Les effets anticholinergiques sont à surveiller chez les patients ayant des antécédents ou présentant un glaucome à angle fermé, une rétention urinaire ou une hypertrophie de la prostate.

Chez les patients épileptiques, l'usage de ce médicament fait également l'objet de précautions d'emploi à cause de l'abaissement du seuil épileptogène.

L'amitriptyline est métabolisée par plusieurs cytochromes, notamment le CYP2C19, le 3A4 et le 2C6. On réévaluera donc l'usage de cette molécule chez le patient insuffisant hépatique (63).

3.8 Interactions

L'interaction la plus connue de l'amitriptyline est sa contre-indication formelle avec les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase de type A ou de type B (IMAO-A et IMAO-B). L'utilisation concomitante ou de manière rapprochée de ces deux classes médicamenteuses entraîne un syndrome sérotoninergique. Ce syndrome potentiellement mortel se caractérise principalement par des nausées, agitation, myoclonies, hyperréflexie, hypersudation, frissons, tremblements, diarrhée, incoordination, hyperthermie. Il convient donc de respecter un délai de quatorze jours entre l'arrêt d'un IMAO et l'instauration d'amitriptyline et inversement. Notons que ce risque de syndrome sérotoninergique existe également avec le tramadol même s'il est plus minime.

Il existe également des interactions lors de l'utilisation de médicaments sympathomimétiques et d'amitriptyline, favorisant alors les tachycardies.

De même, l'amitriptyline interagit également avec les autres médicaments anticholinergiques, leur accumulation favorisant les symptômes décrits plus haut.

Les risques cardiovasculaires augmentent si nous utilisons concomitamment l'amitriptyline et d'autres médicaments torsadogènes. Il est important de noter qu'il existe aussi un risque à l'associer avec des médicaments hypokaliémiants, augmentant le risque de torsade de pointe.

Il existe également un autre type d'interaction qui regroupe les interactions par compétition entre substrats des cytochromes. En effet, le cytochrome P450

(CYP450) possède plusieurs isoenzymes qui rentrent en jeu lors de la métabolisation de l'amitriptyline ; les principaux étant le 2D6 et le 2C19. Par conséquent, les inducteurs, les inhibiteurs et les substrats du 2D6 et 2C19 interagissent avec l'amitriptyline. Nous pouvons citer par exemple pour les inhibiteurs du 2D6 : la fluoxétine, la paroxétine, le bupropion, la duloxétine, la terbinafine ou encore la quinidine. Pour les inducteurs non spécifiques du 2D6, nous retrouverons le millepertuis, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine, les barbituriques et certains contraceptifs oraux. Comme dit précédemment, l'utilisation de tramadol est à surveiller avec l'amitriptyline car il est également substrat du 2D6.

Notons également que l'alcool entraîne une augmentation des taux plasmatiques d'amitriptyline (63).

Chapitre 2 : Prise en charge thérapeutique des douleurs neuropathiques

4 Stratégie actuelle de prise en charge

4.1 En France

La douleur neuropathique (DN) est une pathologie connue depuis très longtemps, sa prise en charge a évolué au fil des années et au fur et à mesure que de nouvelles molécules étaient découvertes. Mais avant de parler de prise en charge de la douleur, il convient de la caractériser. Il existe en France un questionnaire qui permet d'évaluer si une douleur est à composante neuropathique ou non. Il s'agit du questionnaire DN4 (annexe 1), il s'organise en quatre questions avec plusieurs modalités auxquelles le praticien répond par oui ou non (oui rapportant un point et non aucun). Le questionnaire est sur dix points et nous considérons que le patient souffre de douleurs neuropathiques si le score est supérieur ou égal à quatre points sur dix.

La prise en charge des DN ne repose pas uniquement sur l'amitriptyline. En effet, comme vu plus haut dans la physiopathologie de la douleur, il existe beaucoup de mécanismes différents sur lesquels il est possible d'agir pour diminuer ces douleurs.

La stratégie actuelle en France pour la prise en charge des DN repose sur les recommandations de 2020 (64) ainsi que sur leur mise à jour de 2021 (65) et 2023 (66).

4.1.1 Première intention

Tout d'abord, nous développerons les médicaments de première intention spécifique des DNP focales. La seule molécule qui existe est la lidocaïne sous forme d'emplâtre, qui est un anesthésiant local. Elle est indiquée s'il y a encore une sensibilité résiduelle à la stimulation thermique et/ou mécanique et pour des zones peu étendues. La lidocaïne peut entraîner une irritation cutanée. Elle possède une AMM uniquement pour les DN postzostériennes chez l'adulte.

Il existe également en première intention des DNP focales, la stimulation électrique transcutanée (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENS)) qui est une technique non médicamenteuse de traitement des DN.

Plusieurs molécules peuvent être utilisées en première intention dans les DN en France, qu'elles soient d'origine centrale ou périphérique, focales ou diffuses. Pour la suite de ce travail, nous explorerons les classes thérapeutiques ainsi que les molécules. Les dosages, posologies, EI, interactions et associations possibles seront évoqués en fin de partie par un tableau de synthèse (Tableau 2)

La première catégorie et la plus utilisée est la famille des IRSNA (ici, la distinction est faite entre les IRSNA et la famille des antidépresseurs tricycliques). Dans cette famille, nous retrouverons la duloxétine ainsi que la venlafaxine. Notons ici que la duloxétine est à favoriser par rapport à la venlafaxine, non par car elle est jugée plus efficace mais parce qu'il existe un plus grand nombre d'études de bonne qualité étudiant la duloxétine. De plus, la duloxétine possède une AMM pour les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques là où la venlafaxine n'en a aucune.

La seconde catégorie n'inclut qu'une seule molécule, la gabapentine, qui est à l'origine un antiépileptique mais que nous utilisons aussi fréquemment dans les DN. Elle possède une AMM dans les douleurs neuropathiques périphériques telles que les neuropathies diabétiques et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte.

La seconde catégorie est la famille des antidépresseurs tricycliques. Nous y retrouvons l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine. Cependant, ces molécules n'ont pas la même AMM. L'amitriptyline possède une AMM pour les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte alors que la clomipramine et l'imipramine possèdent une AMM pour les douleurs neuropathiques de l'adulte.

	Classe thérapeutique	Molécule/ Technique	Dosage	Posologie	Recommandations	AMM	EI	Interactions	Association Possible
Douleurs Neuropathiques Périphériques focales									
1ère Intention	Anesthésiant local	Lidocaïne (patch)	700 mg / patch	1 à 3 patchs (en fonction de la surface) 12h / jour	Douleurs postzostériennes chez des patients avec une sensibilité résiduelle thermique et/ou mécanique	douleurs postzostériennes chez l'adulte	Irritations cutanées Allergies	Aucune	Possible avec ttt systémiques
	Non pharmacologique	TENS	Aucun	≥ 30 min / jour	Douleurs postzostériennes chez des patients avec une sensibilité résiduelle thermique et/ou mécanique	Aucune	Irritations cutanées Allergies	Aucune	Possible avec ttt systémiques
Douleurs Neuropathiques Périphériques et Centrales, focales ou diffuses									
1ère Intention	Antidépresseur IRSNA	Duloxétine	60 à 120 mg / jour	1 à 2 prises / jour	Tous types de DN	douleurs neuropathiques diabétique périphérique	nausées anorexie constipation troubles sexuels Levée d'inhibition suicidaire à l'initiation (rare)	Tramadol	Possible avec gabapentinoïdes et opioïdes
		Venlafaxine	150 à 225 mg / jour	2 ou 3 prises / jour	Tous types de DN	Aucune	Idem, possible pic d'HTA si dosage >150 mg / jour	Tramadol	Possible avec opioïdes
	Antiépileptique	Gabapentine	1200 à 3600 mg / jour	3 prises / jour	Tous types de DN	douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie postzostérienne chez l'adulte	somnolence vertiges prise de poids œdèmes périphériques mésusage	Opioïdes	Possible avec tricycliques, duloxétine et opioïdes
	Antidépresseur tricyclique	Amitriptyline	10 à 150 mg / jour	1 à 2 prises / jour	Tous types de DN, dose < 75 mg sont généralement efficace	douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte	prise de poids Levée inhibition suicidaire (rare) Risque si patient polymédiqués ou comorbidités avec dose >75 mg / jour : risque cardiaque anticholinergique hypotension orthostatique Dose max 75 mg / jour si patient > 70 ans polymédiqués	Tramadol	Possible avec gabapentinoïdes et opioïdes
		Clomipramine	10 à 150 mg / jour	1 à 2 prises / jour	Tous types de DN, dose < 75 mg sont généralement efficace	douleurs neuropathiques de l'adulte		Tramadol	Possible avec gabapentinoïdes et opioïdes
		Imipramine	10 à 150 mg / jour	1 à 2 prises / jour	Tous types de DN, dose < 75 mg sont généralement efficace	douleurs neuropathiques de l'adulte		Tramadol	Possible avec gabapentinoïdes et opioïdes

Tableau 2 : Les traitements de première intention en France (tableau personnel).

4.1.2 Deuxième et troisième intention

Tout comme pour la première intention, il convient d'abord de revenir sur les lignes de traitements spécifiques des DNP focales. En seconde intention, la capsaïcine à forte concentration sous forme en dispositif transcutané constitue le traitement de référence. Elle agit comme un anesthésiant local. Son AMM concerne les douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte.

Il existe aussi un traitement par injection de toxine botulique de type A. Cette toxine est un myorelaxant périphérique qui peut être utilisée sur des zones

peu étendues et à condition qu'il existe une sensibilité résiduelle accompagnée d'allodynie mécanique. Elle ne possède pas d'AMM pour les DN. Notons que ces deux traitements ne sont disponibles qu'en usage hospitalier et qu'une surveillance accrue du patient est nécessaire.

Explorons maintenant les traitements de secondes intentions des DN en France. La première est la prégabaline, qui est également un antiépileptique, comme la gabapentine. L'AMM s'applique pour les DNP et les DNC chez l'adulte.

La deuxième molécule que nous utilisons en deuxième intention dans les DN est le tramadol. Il s'agit d'un antalgique opioïde de palier II qui sera utilisé sous forme de Libération Prolongée (LP) dans les DN. Bien qu'il ne possède pas d'AMM spécifique pour les DN, son AMM concerne les douleurs modérées à sévères.

Dans les recommandations françaises de 2020, nous trouvons également en deuxième intention l'association d'antidépresseur tricyclique ou de duloxétine, avec des gabapentinoïdes (prégabaline ou gabapentine). Pour rappel, les posologies recommandées figurent dans le tableau de synthèse ci-dessous.

Enfin, il existe également les Thérapie CognitivoComportementale (TCC) et thérapie pleine conscience qui sont indiquées en deuxième intention. Le but ici étant la prise en charge du versant psychologique de la douleur, en association avec des traitements pharmacologiques.

Les traitements de troisième ligne s'appliquent à l'ensemble des DN car il n'existe pas de troisième ligne spécifique des DNP focales. Les traitements sont majoritairement non médicamenteux. Le premier est la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (*rTMS : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*). Il s'agit d'une technique de stimulation neuronale par application d'impulsions magnétiques répétées au niveau du cortex moteur primaire M1. Selon les recommandations, elle pourrait être utilisée pour des douleurs localisées ou diffuses, notamment les lésions médullaires et les neuropathies diabétiques.

Le second traitement est la stimulation médullaire, qui semble efficace dans les douleurs chroniques post-chirurgie rachidienne et les DN diabétiques. Il s'agit d'une technique invasive pendant laquelle une électrode est placée dans l'espace épidural de la zone douloureuse. Toujours selon les recommandations de 2020, elle peut être indiquée avant l'utilisation d'opioïdes fort après une année d'évolution de la douleur.

Le troisième traitement appartient à la famille des opioïdes forts (morphine et oxycodone) en LP. Ces traitements sont indiqués uniquement en cas d'échec des autres options thérapeutiques et doivent être de préférence initiés par un médecin spécialiste de la douleur. Leur AMM concerne les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.

Enfin, la dernière ligne de traitement correspond à l'association d'un antidépresseur ou d'un gabapentinoïde, avec des opioïdes, et à n'utiliser que si aucune alternative thérapeutique n'est possible.

Notons également que l'utilisation d'autres antiépileptiques que les gabapentinoïdes n'est pas recommandée dû au manque d'études à ce sujet. Les recommandations mentionnent que l'oxcarbamazepine pourrait avoir un effet sur un type très particulier de DN, mais que la seule étude incluse pour élaborer leurs recommandations avait beaucoup de biais méthodologiques

La mise à jour de 2021 de ces recommandations confirme la place de la prégabaline en seconde intention, notamment suite à la publication d'une méta-analyse indiquant une efficacité limitée de la prégabaline dans les DN (67). Cette mise à jour précise également l'efficacité de la rTMS avec les paramètres recommandés en 2020 avec une fréquence de 10 Hz et 2000 répétitions (68) (recommandations 2020 : 1500 à 3000 répétitions). De plus elle nous donne également une posologie efficace à une séance de rTMS toutes les trois semaines (69). Enfin, cette révision mentionne également une étude démontrant les effets antalgiques du cannabis dans les DN tout en restant critique sur le niveau de preuve des études sur le cannabis et ses dérivés (65,70).

La mise à jour de 2023 maintient globalement les recommandations précédentes, en intégrant plusieurs nouvelles études et méta-analyses confirmant la validité des recommandations de 2020.

Notons que les recommandations françaises préconisent certains traitements n'ayant aucune AMM dans les douleurs neuropathiques. Les auteurs justifient ces recommandations hors AMM par l'utilisation du système GRADE qui ne prend pas en compte les AMM françaises qui « ne sont pas nécessairement actualisées en fonction des nouvelles données d'efficacité clinique » (64).

Après avoir détaillé les différentes lignes thérapeutiques recommandées en France pour la prise en charge des douleurs neuropathiques, nous allons à

présent élargir la perspective au plan international. En effet, les pratiques nationales et les recommandations peuvent varier selon les pays, en fonction des disponibilités médicamenteuses et des modèles et critères d'études. L'analyse des recommandations à l'étranger permet ainsi de mieux situer les spécificités du modèle français et d'identifier des possibles divergences et convergences sur le choix des lignes de traitements. À travers la présentation des recommandations étrangères, nous pourrions ainsi voir si l'amitriptyline est incluse dans les protocoles internationaux.

	Classe thérapeutique	Molécule/ Technique	Dosage	Posologie	Recommandations	AMM	EI	Interactions	Association Possible
Douleurs Neuropathiques Périphériques focales									
2ème Intention	Anesthésiant local	Capsaïcine (patch)	8%	1 à 4 patches (en fonction de la surface) 30 mins pour pieds 60 mins pour le reste Tous les 3 mois	douleurs neuropathiques périphériques chez patients avec une sensibilité résiduelle thermique et/ou mécanique	douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte	Brûlure rougeur oedème HTA (rare et résolutive)	Aucune	Possible avec tt systémiques
	Myorelaxant périphérique	Toxine Botulique type A	300 UI max	En sous cutanée en fonction de la surface Tous les 3 mois	douleurs neuropathiques périphériques chez patients avec une sensibilité résiduelle thermique et/ou mécanique et une allodynie mécanique	Aucune	Douleurs point d'injection	Aucune	Possible avec tt systémiques
Douleurs Neuropathiques Périphériques et Centrales, focales ou diffuses									
2ème Intention	Antiépileptique	Prégabaline	150 à 600 mg / jour	2 ou 3 prises / jour	Tous types de DN	douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte	somnolence vertiges prise de poids œdèmes périphériques mésusage	Opioides	Possible avec tricycliques, duloxétine et opioides
	Antalgique de palier II	Tramadol	LP 100 à LP 400 mg / jour	1 à 2 prises / jour	Tous types de DN	douleurs modérées à sévères	Nausées Vertiges Vomissements Mésusage	Syndrome sérotoninergique possible avec IRSNA et tricyclique	Possible avec antidépresseurs et gabapentinoïdes avec adaptation posologie
	Association médicamenteuse	Antidépresseurs + Gabapentinoïdes	cf recommandations	cf posologie spécifique de chaque molécule	tricycliques 25 à 75 mg / jour OU duloxétine 60 mg / jour + prégabaline 150 à 300 mg / jour OU gabapentine 1200 à 1800 mg / jour	cf AMM spécifique de chaque molécule	cf EI spécifiques de chaque molécule	Opioides	Pas d'association de trois molécules dans les recommandations
	Non pharmacologique	TCC et thérapie pleine conscience	Aucun	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
3ème Intention	Non pharmacologique	rTMS du cortex moteur primaire	80% du seuil moteur, 10 Hz, 1500 à 3000 impulsions par séance	Absence de recommandation (malgré études suggérant une stimulation / 3 semaines)	Tous types de DN, mais plutôt pour douleur localisée ou plus diffuse	Aucune	céphalées dans les heures suivant la stimulation. Risque comitial minime	Aucune	Absence de recommandation
	Non pharmacologique	Stimulation médullaire	Aucun	Absence de recommandation	Uniquement radiculalgies chroniques postchirurgicales et polyneuropathie diabétique douloureuse, dès 1 an d'évolution de la douleur	Aucune	Liées à des problèmes de matériel lésion médullaire extrêmement faible	Aucune	Aucune
	Antalgique de palier III	Morphine et oxycodone	Dose minimale efficace, forme LP, dose max 150 mg / jour	Absence de recommandation	En absence d'alternative initiation par spécialiste de la douleur Arrêt progressif si absence d'efficacité	douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleur d'origine cancéreuse	constipation sédation nausées prurit dysurie	Gabapentinoïdes	Possible avec antidépresseurs et gabapentinoïdes avec adaptation posologie
	Association médicamenteuse	Opioides + antidépresseurs OU gabapentinoïdes	Pas de recommandation	Absence de recommandation	Réduction des doses d'opioïdes si association avec gabapentinoïdes	cf AMM spécifique de chaque molécule	cf EI spécifiques de chaque molécule Surrisque de décès si association opioïdes et gabapentinoïdes	cf interactions spécifiques de chaque molécule	Absence de recommandation

Tableau 3 : Les traitements de deuxième et troisième intentions en France (tableau personnel)

4.2 À l'étranger

Tout comme il existe le questionnaire DN4 en France, à l'étranger, il existe le questionnaire de *LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)* (annexe 2), qui comme le DN4 se base sur un questionnaire rempli par le praticien, mais cette fois ci sur cinq questions et deux examens cliniques. Le total est sur vingt-quatre points et nous considérons qu'il y a des DN à partir de douze points ou plus. Il existe également le questionnaire de *S-LANSS (Self-LANSS)*, qui fonctionne de la même façon que le *LANSS*, mais où le patient répond lui-même à sept questions (annexe 3).

Les stratégies de prise en charge des DN sont propres à chaque pays, cependant, il existe des recommandations internationales suivies par plusieurs pays. L'exhaustivité étant difficile à atteindre ici, nous baserons la suite de ce travail sur différentes recommandations, en précisant à chaque fois s'il s'agit de recommandations internationales ou spécifiques d'un état. De plus, nous les comparerons avec celles françaises, en commençant par les plus anciennes.

4.2.1 Première intention

Les recommandations actuellement utilisées par le Canada datent de 2014. Ces recommandations assez anciennes sont largement citées dans la littérature et ont servi de base à beaucoup d'autres recommandations. Comme en France, on retrouve en première intention : les antidépresseurs tricycliques (dont amitriptyline) à des dosages compris entre 10 à 100 mg par jour. Nous retrouvons également les IRSNA avec la duloxétine entre 60 à 120 mg par jour et la venlafaxine entre 150 à 225 mg par jour. La gabapentine fait également partie des recommandations canadiennes, mais avec des doses entre 900 à 3600 mg par jour en trois prises. Cependant, contrairement à la France, nous retrouvons la prégabaline en première intention avec 300 à 600 mg par jour en deux prises par jour. Nous retrouvons aussi des molécules non commercialisées en France, qui sont des TCA, à savoir la nortriptyline et la desipramine (71).

En 2015, l'IASP et plus particulièrement le *Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG)*, émet ses recommandations concernant les DN. Ces recommandations font également suite à l'utilisation du système GRADE. Nous y retrouvons encore une fois les antidépresseurs tricycliques, mais cette fois ci à des dosages entre 25 à 150 mg par jour en une ou deux prises. Notons

ici qu'il est difficile de déterminer avec précision de quels antidépresseurs tricycliques il s'agit. La méta-analyse semble avoir été faite sur plusieurs dosage d'amitriptyline, d'imipramine, de desipramine et nortriptyline.

Nous retrouvons comme dans les recommandations françaises les IRSNA duloxétine et venlafaxine, respectivement au dosage de 60 à 120 mg par jour en une seule prise et 150 à 225 mg par jour en une seule prise. Pour les gabapentinoïdes, comme pour les recommandations canadiennes, la prégabaline est en première intention, toujours avec des dosages compris entre 300 et 600 mg par jour en deux prises. Nous trouvons toujours la gabapentine en première intention avec un dosage entre 1200 et 3600 mg par jour en trois prises comme en France. La *NeuPSIG* recommande également la gabapentine en LP (*extended release*) ou la gabapentine énacarbil (précurseur de la gabapentine) aux mêmes dosages que la gabapentine mais en deux prises par jour (72).

Cependant, la *NeuPSIG* a publié en mai 2025 une révision des recommandations. Il n'y a pas de modifications des recommandations concernant les antidépresseurs tricycliques, ni pour les IRSNA. Il n'y a pas non plus de modification des recommandations pour la gabapentine classique et la gabapentine LP. La prégabaline voit son dosage minimum baissé à 150 mg en deux prises par jour. La mirogabaline fait également son apparition dans les premières lignes de traitements avec des doses comprises entre 15 et 30 mg par jour en deux prises (73).

Intéressons-nous maintenant à des recommandations d'autres pays européens, et notamment les recommandations allemandes datant de 2020. Les traitements de première intention sont un peu différents des recommandations de la *NeuPSIG* de 2015. Dans les antidépresseurs tricycliques, nous y retrouvons l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine, avec des dosages recommandés entre 10 mg et 75 mg par jour, en une à trois prises par jour. Il n'y a pas de dosage maximal explicitement indiqué, mais il est mentionné qu'un dosage supérieur à 150 mg par jour n'est à envisager que si nous recherchons un effet antidépresseur. En Allemagne, seul la duloxétine est recommandée pour toutes les DN, au dosage de 30 mg par jour sur une durée comprise entre sept et quatorze jours avant d'augmenter le dosage à 60 mg par jour en une prise. Le dosage maximal étant de 120 mg par jour. De plus, la duloxétine n'a qu'une indication dans les neuropathies diabétiques. La venlafaxine n'est pas

recommandée généralement dans les DN en Allemagne car les études sont jugées insuffisantes, cependant, elle pourrait être utilisée de manière individuelle dans des cas spécifiques. Pour la gabapentine et la prégabaline, les recommandations restent identiques à celles de la *NeuPSIG*. Enfin, comme en France, la lidocaïne en dispositif transcutané est recommandée en première intention pour les DN post zostériennes focales et la capsaïcine à 8% peut également être utilisée en première intention pour des DN focales (74).

4.2.2 Deuxième et troisième intention

Poursuivons la stratégie de prise en charge des DN à l'étranger avec les recommandations de traitements de deuxième et troisième intention. Tout comme pour les recommandations de première intention, il y aura une certaine homogénéité de ces recommandations.

Dans les recommandations canadiennes de 2014, les recommandations suggèrent l'usage de tramadol ou « d'opioïdes analgésiques » (dérivés morphiniques) en deuxième intention. Pour le tramadol, les recommandations sont de 50 mg par jour avec une augmentation de 50 mg par jour toutes les semaines pour atteindre entre 50 et 100 mg par prise, quatre fois par jour ou entre 100 et 400 mg par jour en LP. Concernant les dérivés morphiniques, la morphine est recommandée entre 30 et 120 mg toutes les douze heures et l'oxycodone entre 20 et 60 mg toutes les douze heures. Le fentanyl est recommandé sous forme de dispositif transcutané avec des dosages entre 25 et 100 µg par dispositif (environ 72 heures) et enfin l'hydromorphone entre 6 et 24 mg par douze heures. Nous retrouvons également la lidocaïne 5% en dispositif transcutané dans les recommandations, mais uniquement pour les DNP post zostériennes avec une posologie de douze heures par jour.

En troisième intention, la société canadienne de la douleur recommande l'usage de cannabinoïdes, sous forme de spray buccal ou en gélules, dans les DN. Ces recommandations se basent sur une revue systématique de 2011. Un mélange 50/50 de Tetrahydro-cannabinol/cannabidiol en spray buccal est recommandé, avec une posologie usuelle à deux pulvérisations quatre fois par jour. Nous retrouvons également du nabilone en gélules, la posologie initiale étant de 0,25 mg à 0,5 mg le soir, avec une augmentation par semaine de 6 mg par jour en deux prises, via une augmentation de 0,5 mg par jour. Notons

également que la lidocaïne 5% en dispositif transcutané, la capsaïcine en crème (<1%), la capsaïcine 8% en transcutanée et la toxine botulique A figurent uniquement en quatrième intention en 2014 (71).

En ce qui concerne les recommandations de la *NeuPSIG* en 2015, elle recommande en deuxième intention les dispositifs transcutanés de lidocaïne à 5% pour les DNP, avec un à trois dispositifs en fonction de la surface, douze heures par jour. On retrouve également pour les mêmes indications les dispositifs de capsaïcine à 8%, en 1 à 4 dispositifs transcutanés suivant la surface, durant 30 à 60 minutes par séance (une séance tous les trois mois). Pour toutes les autres DN, toujours en deuxième intention, on retrouvera le tramadol en LP entre 200 et 400 mg par jour en deux prises, ou entre 200 et 400 mg (non LP) par jour en deux ou trois prises. La révision de 2025 rétrograde le tramadol en troisième ligne en classant le tramadol parmi les opioïdes, les dosages restant inchangés. Nous retrouvons donc en troisième intention tous les opioïdes forts, avec une posologie inférieure à 120 mg d'équivalent morphine par jour en deux prises par jour. Cette révision apporte également la capsaïcine en crème, non recommandée jusqu'à présent, en deuxième ligne de traitement, au dosage de 0.075% en une à trois applications par jour. Malgré cette nouvelle recommandation, la *NeuPSIG* précise qu'il y a encore un manque de données et que le niveau de preuve est très faible, mais place quand même la capsaïcine en crème en deuxième intention due à sa forte sécurité et sa haute tolérance chez les patients (73).

Enfin, penchons-nous sur les recommandations allemandes de 2020. Comme dit précédemment, la lidocaïne 5% en dispositif transcutané est à utiliser en première intention dans les DN post zostériennes. Cependant, elle peut également être utilisée en deuxième intention dans les DNP focales d'autres origines. Le dosage et la posologie restant identiques dans les deux cas. Cette constatation s'applique également pour la capsaïcine 8% en dispositif transcutané, qui peut être utilisée en deuxième intention dans tous types de DN.

Les traitements recommandés de troisième intention sont le tramadol et les opioïdes forts. Les recommandations allemandes balaient beaucoup de traitements opioïdes, mais n'a retenu que le tramadol et la morphine comme traitements fiables. Il n'y a pas de recommandation sur le dosage et la posologie du tramadol, cependant, la société allemande de neurologie ne conseille pas de dépasser les 180 mg d'équivalent morphine par jour. De plus, nous retrouvons

l'utilisation de toxine botulique A pour les DNP focales en troisième intention et uniquement dans des centres spécialisés, avec des doses allant de 50 à 200 unités injectables.

Les recommandations concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques en première intention s'accordent sur l'utilisation d'antidépresseur tricyclique, de gabapentine et de duloxétine. Cependant, l'usage de venlafaxine, prégabaline, et de traitements topiques diffèrent encore suivant les sociétés. De même pour les stratégies de prise en charge en deuxième et troisième intention qui diffèrent encore plus que ceux de première intention. Ci-dessous, un tableau comparatif des différentes recommandations abordées dans ce travail (tableau 4).

Classe thérapeutique	Molécule	France		NeuPSIG		Canada		Allemagne	
		Recommandation	Pesologie	Recommandation	Pesologie	Recommandation	Pesologie	Recommandation	Pesologie
IRSNA	Duloxétine	1ère intention	60 à 120 mg / jour	1ère intention	60 à 120 mg / jour	1ère intention	60 à 120 mg / jour	1ère intention	60 à 120 mg / jour
	Venlafaxine	1ère intention	150 à 225 mg / jour	1ère intention	150 à 225 mg / jour	1ère intention	150 à 225 mg / jour	Non recommandé	Aucune
Antidépresseur tricyclique	Amitriptyline	1ère intention	10 à 150 mg / jour	1ère intention	25 à 150 mg / jour	1ère intention	10 à 100 mg / jour	1ère intention	25 à 75 mg / jour
	Clomipramine	1ère intention		1ère intention		Non recommandé	Aucune	1ère intention	
	Imipramine	1ère intention		1ère intention		Non recommandé	Aucune	1ère intention	
	Desipramine	Non recommandé	Aucune	1ère intention		1ère intention	10 à 100 mg / jour	Non recommandé	Aucune
	Nortriptyline	Non recommandé	Aucune	1ère intention		1ère intention	10 à 100 mg / jour	Non recommandé	Aucune
Gabapentinoïde	Prégabaline	2ème intention	150 à 600 mg / jour	1ère intention	150 à 600 mg / jour	1ère intention	300 à 600 mg / jour	1ère intention	300 à 600 mg / jour
	Gabapentine	1ère intention	1200 à 3600 mg / jour	1ère intention	1200 à 3600 mg / jour	1ère intention	900 à 3600 mg / jour	1ère intention	1200 à 3600 mg / jour
	Gabapentine LP	Non recommandé	Aucune	1ère intention	1200 à 3600 mg / jour	Non recommandé	Aucune	Non recommandé	Aucune
	Mirogabaline	Non recommandé	Aucune	1ère intention	10 à 30 mg / jour	Non recommandé	Aucune	Non recommandé	Aucune
Topique	Lidocaïne 5% patch	1ère intention (DNP focale)	1 à 3 patches (en fonction de la surface) 12 heures / jour	2ème intention	1 à 3 patches (en fonction de la surface) 12 heures / jour	2ème intention (DNP post zostérienne) OU 4ème intention	12 heures / jour	1ère intention (DNP post zostérienne) OU 2ème intention (DNP focale)	1 à 3 patches (en fonction de la surface) 12 heures / jour
	Capsaïcine 8% patch	2ème intention (DNP focale)	1 à 4 patches (en fonction de la surface) 30 mins pour pieds 60 mins pour le reste Tous les 3 mois	2ème intention	1 à 4 patches (en fonction de la surface) 60 mins par séance Tous les 2 mois au minimum	4ème intention	Aucune	2ème intention	1 à 4 patches (en fonction de la surface) 60 mins Tous les 3 mois
	Capsaïcine 0.075% creme	Non recommandé	Aucune	2ème intention	1 application 1 à 3 fois / jour	4ème intention	Aucune	Non recommandé	Aucune
	Toxine botulique A	2ème intention	300 UI max en sous cutanée en fonction de la surface Tous les 3 mois	3ème intention	50 à 300 UI max en sous cutanée en fonction de la surface Tous les 3 mois	4ème intention	Aucune	3ème intention	50 à 200 UI max
Opioides	Tramadol	2ème intention	LP 100 à LP 400 mg / jour	3ème intention	LP 200 à LP 400 mg / jour OU 200 à 400 mg / jour en 2 ou 3 prises	2ème intention	LP 100 à LP 400 mg / jour OU 200 à 400 mg / jour en 4 prises	3ème intention	180 mg d'équivalent morphine / jour
	Morphine	3ème intention	Dose minimale efficace, forme LP, dose max 150 mg / jour	3ème intention	< 120 mg d'équivalent morphine / jour en deux prises / jour	2ème intention	60 à 240 mg / jour	3ème intention	180 mg d'équivalent morphine / jour
	Oxycodone	3ème intention		3ème intention		2ème intention	40 à 120 mg / jour	Non recommandé	Aucune
	Fentanyl	Non recommandé		Non recommandé	Aucune	2ème intention	25 à 100 µg / patch (1 patch / 72 heures)	Non recommandé	Aucune
	Hydromorphone	Non recommandé	Aucune	Non recommandé	Aucune	2ème intention	12 à 48 mg / jour	Non recommandé	Aucune
Cannabinoides	THC / cannabidiol (50/50)	Non recommandé	Aucune	Non recommandé	Aucune	3ème intention	8 pulvérisations / jour	Non recommandé	Aucune
	Nabilone	Non recommandé	Aucune	Non recommandé	Aucune	3ème intention	0.25 à 0.5 mg le soir Augmentation à 6 mg toutes les semaines en augmentant de 0.5 mg / jour	Non recommandé	Aucune

Tableau 4 : Synthèse des recommandations de prise en charge des DN (tableau personnel)

Notons ici que les différentes recommandations ne s'appliquent que pour les DN en dehors des DN du nerf trijumeau qui possède une prise en charge particulière. Toutes ces recommandations sont issues de sociétés savantes et se basent sur des avis d'experts, parfois en recommandant des molécules qui n'ont pas d'AMM/ d'indication dans les douleurs neuropathiques. Abordons maintenant l'utilisation de l'amitriptyline hors AMM et avec des recommandations plus spécifiques

4.3 Exploration de l'utilisation hors AMM

Comme évoqué plus haut, l'utilisation d'amitriptyline par voie systémique peut entraîner un certain nombre d'effets indésirables, notamment si les dosages dépassent les 75 mg par jour (64). Il existe donc un intérêt à développer des formes topiques d'amitriptyline pour certaines pathologies particulières.

Le mécanisme d'action de l'amitriptyline en topique repose majoritairement sur son blocage des CSVD, notamment Nav 1.7, Nav 1.8 et Nav 1.9 (75). Elle agit également localement par désensibilisation de certains canaux spécifiques appelé canaux *transient receptor potential* (TRP) et plus particulièrement sur le canal TRPA1 (75) et sur le canal TRPV1 (76). Elle agit également par d'autres mécanismes mais beaucoup plus secondaires (52).

Comme dit précédemment, les DN concernent des douleurs dont l'origine est nerveuse. Parmi ces nerfs, on retrouve tous les nerfs de la sphère buccale, le nerf facial et le nerf glossopharygien, qui sont les deux nerfs sensitifs de la langue (77). La principale pathologie orale à composante neuropathique est la mucite post-chimiothérapie. Cette mucite est un effet indésirable fréquent des chimiothérapies et des radiothérapies. Elle est d'abord inflammatoire et ne possède aucune origine neurogène, mais plus les mucites sont répétées et l'inflammation chronique, plus la douleur devient elle aussi chronique avec un risque de sensibilisation des fibres nerveuses douloureuses (78,79).

Une des explorations est l'utilisation de bain de bouche à l'amitriptyline afin de soulager ces mucites. Dans un premier temps, une étude en double aveugle montre que l'amitriptyline peut être utilisée seule dans les mucites, soit sous sa forme niosomale, soit sous forme classique, toutes les deux à 0.1%, et montre une efficacité beaucoup plus importante que l'utilisation de chlorhydrate de benzydamine (80). Cette étude est reprise dans une revue systématique qui conclut également que l'amitriptyline seule en topique pourrait être efficace dans

les mucites et recommande une exploration plus approfondie de son utilisation (81).

En 2020, l'association multinationale des soins de supports en oncologie et la société internationale d'oncologie orale ont émis des recommandations concernant la prise en charge des mucites chimioinduites. Les bains de bouches à plusieurs principes actifs ont été exclus de ces recommandations en raison du trop grand nombre de formulation existantes (82).

Ces bains de bouches à composition multiples (parfois appelé « *Magic Mouthwash* ») se composent généralement de lidocaïne, de diphenhydramine (un anti H1 avec des propriétés anticholinergiques), de sels de magnésium, de nystatine et de corticostéroïde (83).

L'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) a émis en 2015 un référentiel des molécules à utiliser dans les mucites et candidoses dont un mélange bicarbonate de sodium, méthylprédnisolone et lidocaïne (84). Nous aborderons dans la suite de ce travail des exemples de bain de bouches suite à des mucites.

Une autre pathologie est le syndrome de la bouche brûlante, ou *Burning Mouth Syndrome (BMS)*. Bien que l'origine de ce BMS ne soit pas encore totalement connue, un certain nombre d'études donnent une origine neuropathique à ce syndrome (85,86). L'utilisation de l'amitriptyline sous forme de bain de bouche peut-elle avoir un intérêt dans le BMS ? Un essai clinique randomisé sur soixante personnes de 2025 montre que l'utilisation d'amitriptyline en bain de bouche améliore la sensation douloureuse comparé à un placebo, et que ce soulagement de la douleur est dose dépendant. Les doses utilisées étaient de 10% (10 mg d'amitriptyline pour 100 ml d'eau) et 25% (25 mg d'amitriptyline pour 100 ml d'eau) (87).

Une autre étude rétrospective française de 2024, cette fois ci sur quinze patients, avec un dosage de 25% montrerait une amélioration des douleurs chez neuf patients dont sept ont senti une forte amélioration (88). Des études plus approfondies, des essais en double aveugle et des méta analyses sont nécessaires afin de conclure définitivement sur l'utilisation de l'amitriptyline seule en bain de bouche à 25%, mais les premières études semblent encourageantes.

Les effets indésirables concernant l'utilisation d'amitriptyline en bain de bouche, toujours selon l'étude rétrospective française de 2024, seraient notamment somnolence, dysgueusie et bouche sèche (88).

Abordons maintenant une autre utilisation hors AMM et hors recommandation de l'amitriptyline, cette fois ci, sous forme de pommade/crème/gel. Tout d'abord, une étude in vitro de 2020 compare l'amitriptyline avec trois véhicules différents : la crème Lipoderm®, une crème émolliente et un gel Mediflo® 30 PLO (30% d'organogel de lecithine pluronic). Les résultats montrent une meilleure diffusion de l'amitriptyline avec le gel Mediflo® qu'avec la crème émolliente et la crème Lipoderm® (89).

Une étude française de 2020 menée sur vingt-cinq patients (dont deux enfants) souffrants de DNP chimioinduites a montré que l'utilisation d'amitriptyline dosé à 10% en crème (H/E) améliorait les symptômes neuropathiques (75).

Une étude narrative de 2021 réalise une synthèse des études sur l'amitriptyline en topique, indiquant que l'amitriptyline seule à des dosages inférieurs à 5% ne montrerait aucune efficacité. Cette étude narrative indique que les dosages compris entre 5 et 10% auraient une certaine efficacité dans certains DNP, et que deux études récentes (dont celle-ci-dessus) montrent une efficacité dans les DNP chimioinduites à des dosages de 10% (52).

Une autre étude narrative de 2024 suggère également que l'utilisation d'amitriptyline à 4% associée à la kétamine 2% dans les neuropathies diabétiques réduiraient les douleurs (90).

À propos des effets indésirables des crèmes à base d'amitriptyline, ils sont globalement communs aux autres EI que l'on peut retrouver lors de l'utilisation d'analgésique locaux et incluent généralement irritation cutanée, prurit, érythème local et sensation de picotement au niveau de la zone d'application (52).

5 En pratique à l'officine

Avant de nous intéresser plus longuement aux exemples d'ordonnances, il convient de faire un point sur celles récupérées en officine. Concernant l'amitriptyline, son usage est très largement répandu en ville. Nous l'utilisons classiquement dans la dépression, qui est sa première indication mais nous l'utilisons également largement dans les DN. Nous l'utilisons aussi dans le traitement de fond la migraine chez l'adulte, en prophylaxie des céphalées de tension ou encore dans l'énurésie nocturne chez l'enfant de plus de 6 ans dans un contexte particulier (63). Notons que les pathologies les plus rencontrées au comptoir semblent être la dépression, les DN et la migraine.

Dans ce contexte il peut parfois être compliqué de connaître avec précision l'indication de l'amitriptyline sans un interrogatoire plus poussé du patient. Pour la suite de ce travail, nous aborderons donc uniquement les ordonnances pour des DN après confirmation du patient.

5.1 Exemple d'ordonnance numéro 1

Le premier exemple d'ordonnance que nous allons aborder ici est pour l'usage de l'amitriptyline sous forme de gouttes en solution buvable. Il a été choisi ici de regrouper les ordonnances d'amitriptyline par voie orale ensemble. La collecte des données suivantes a été faite dans trois officines différentes, la majorité étant collectée de manière personnelle, mais également par deux autres pharmaciens titulaires du diplôme de docteur en pharmacie.

Sur toutes les ordonnances d'amitriptyline par voie orale délivrées entre le 01/06/2025 et le 31/09/25, huit délivrances ont été faites pour cinq ordonnances de DN (trois renouvellements), dont sept sous forme de Laroxyl® 25 mg en comprimés, une sous la forme de Laroxyl® 50 mg en comprimés et aucune délivrance d'amitriptyline en gouttes en solution buvable de 40 mg/ml.

L'ordonnance présentée ci-dessous a été choisie à titre d'exemple car l'amitriptyline en 25 mg comprimé est la forme majoritairement délivrée pour les DN. Le patient est un homme de 74 ans qui présente ici des DN dans un contexte d'hernie discale sans évolution depuis plusieurs années, avec des douleurs irradiantes dans la jambe (sciatique). Notons également que le patient présente une hypertension artérielle (HTA) traitée par bisoprolol et lercanidipine, et par ésoméprazole au long cours pour des reflux gastro-œsophagiens.

CONSULTATIONS:

Lundi : 17h30 - 20h00
Mardi : 8h30 - 10h30
Mercredi : 13h30 - 15h30
Jeudi : 17h30 - 20h00
Vendredi : 13h30 - 15h30
Samedi : 8h30 - 10h30

1 / ARCOXIA 60 mg Cpr pell Plq/28 : 1 boîte.

1 comprimé le matin, tous les jours. 1 boîte.

2 / LYRICA 50 mg Gél Plq/84 : 1 boîte.

Une gélule le matin, tous les jours, pendant trente jours.

3 / LYRICA 100 mg Gél Plq/84 : 1 boîte.

Une gélule le soir, tous les jours. Une boîte.

4 / LAROXYL 25 mg Cpr pell B/60 : 1 boîte.

1 comprimé le soir, pendant 30 jours.

5 / KIPOS 100 000 UI Caps molle Plq : 1 boîte.

1 gel tous les mois

Nombre de produits : 5

Classes d'allergie :
Hypersensibilité aux pénicillines

5

Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté

Exemple numéro 1 : Prescription d'amitriptyline en comprimés.

Cette ordonnance contient quatre molécules dont deux sont utilisées avec certitude dans les DN, avant de nous y intéresser, faisons un point rapide sur les autres traitements.

Le premier est le KIPOS® 100 000 UI en capsule molle, il s'agit d'une capsule molle de colécalciférol, utilisé dans le traitement ou la prophylaxie des carences de vitamine D chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans.

Le second traitement est l'ARCOXIA® en 60 mg, aussi appelé etoricoxib, est un anti-inflammatoire non stéroïdien, utilisé dans le cadre d'arthrose.

Maintenant, abordons les traitements en rapport avec les DN. Tout d'abord, nous avons ici le LYRICA®, aussi appelé prégabaline, avec deux dosages différents. Le patient prend ici 50 mg de prégabaline le matin et 100 mg le soir. Rappelons que les recommandations françaises de 2020 suggéraient l'utilisation de prégabaline en 2^{ème} intention. La posologie de 150 mg par jour en une ou deux prises est respectée, avec un plus fort dosage en fin de journée, sûrement afin de limiter la somnolence et le risque de chute en journée. Notons

également qu'il existe un risque de mésusage et/ou de surconsommation de cet anti-épileptique.

Nous avons également sur cette prescription le LAROXYL®, ou amitriptyline, 25 mg en comprimés en une prise le soir. Toujours selon les mêmes recommandations, l'amitriptyline est un des traitements de première intention dans les DNP. Notons que les recommandations mettent en garde à propos de l'utilisation d'amitriptyline chez la personne de plus de 70 ans polymédiquée ou présentant de multiples comorbidités, en indiquant une posologie maximale de 75 mg par jour. Le patient souffre ici uniquement d'HTA et de DN, les traitements chroniques étant au nombre de six, nous pouvons le considérer comme étant polymédiqué. Rappelons que l'amitriptyline peut entraîner des somnolences, des hypotensions orthostatiques et donc des chutes, d'où son utilisation le soir. De plus, elle entraîne une prise de poids, ce qui est un facteur de risque de l'HTA et présente aussi un risque cardiaque en allongeant le QT à forte dose.

Cependant, malgré l'indication de l'amitriptyline en 1^{ère} intention, elle est ici associée à la prégabaline ; ce qui a pour conséquence de faire passer cette association en deuxième intention. L'association de ces deux traitements se fait selon les recommandations entre l'amitriptyline avec un dosage compris entre 25 et 75 mg par jour et la prégabaline en 150 à 300 mg par jour. Ici rien n'est précisé sur le nombre de prise par jour, mais on peut supposer que ce nombre se base sur les posologies des traitements seuls. Comme dit précédemment, ces deux médicaments seuls font l'objet de surveillance particulière, mais leur association doit être encore plus surveillée. Cette association entre une synergie des effets antidouleurs des deux molécules, mais également leurs effets indésirables. Le risque de mésusage, l'augmentation de la somnolence, l'augmentation du risque de chute et la prise de poids devraient être les principaux EI de cette association. Cependant, nous pouvons ici conclure que cette prescription suit les recommandations de 2020 dans le cadre de DNP.

Même si cette prescription est conforme aux recommandations, un travail de réflexion peut être nécessaire. Les recommandations ne hiérarchisent pas les traitements de deuxième intention entre eux. Nous pouvons supposer que l'utilisation de l'association prégabaline et amitriptyline a dû se faire au fur et à mesure des « échecs » thérapeutiques. Essayons maintenant de déterminer comment nous avons pu arriver à cette association. Le paragraphe suivant n'est

qu'une supposition et ne représente pas une vérité absolue ou une réalité quelconque.

D'abord, nous supposons qu'un traitement de première intention a dû être prescrit (probablement, la duloxétine ou l'amitriptyline). Suite à l'échec d'un de ces traitements, un changement de molécule s'est fait, toujours en faveur de l'une des deux molécules ci-dessus. Face à un deuxième échec, la gabapentine aurait été instaurée, avec une amélioration des douleurs, mais une efficacité toujours insuffisante. Alors, la prégabaline a pu être prescrite pour garder la même classe thérapeutique mais une molécule différente. L'amélioration n'étant toujours pas suffisante, l'association amitriptyline et prégabaline aurait pu être proposée.

Cette réflexion permet de supposer que ce mélange de molécule n'est pas le premier choix du prescripteur et que les DN de ce patient étaient suffisamment importantes pour nécessiter entre trois et quatre prises en charge différentes.

Concernant maintenant les conseils à apporter au patient lors de la délivrance, il convient dans un premier temps de bien lui rappeler les posologies et les moments de prise, ici, un comprimé à prendre le soir. Nous pouvons également lui conseiller de faire bien attention aux effets indésirables, notamment faire attention à la somnolence et au risque de chute ainsi qu'à l'hypotension orthostatique que peut entraîner l'amitriptyline. Nous pouvons également le mettre en garde concernant les principaux effets anticholinergiques que son utilisation entraîne, comme par exemple la bouche et les yeux secs ainsi que le risque de confusion. Concernant les effets anticholinergiques oculaires, une surveillance régulière de la vue peut être mise en place. Un suivi par un cardiologue peut également être instauré si ce n'est pas déjà le cas, d'autant plus que le patient présente déjà une HTA. Un régime alimentaire adapté peut également être mis en place puisque l'amitriptyline mais également la prégabaline entraîne une prise de poids.

5.2 Exemple d'ordonnance numéro 2

Abordons maintenant un autre exemple d'ordonnance d'amitriptyline, la préparation magistrale d'amitriptyline en bain de bouche.

Au total, huit ordonnances de préparations magistrales de bain de bouche à l'amitriptyline ont été collectées dans trois pharmacies d'officines différentes. Sur ces huit ordonnances, sept émanaient d'une structure spécialisée en

oncologie et une seule d'un service d'oncologie conventionnel. Sur les sept ordonnances d'une même structure, toutes étaient prescrites par un oncologue et l'on retrouve cinq prescripteurs différents pour ces ordonnances.

Pour la suite de ce travail, nous aborderons la première prescription émanant du service d'oncologie conventionnel, puis dans un second temps une des prescriptions de la structure spécialisée (exemple d'ordonnance numéro 3).

Cette prescription a été rédigée pour un patient de 62 ans réalisant une chimiothérapie pour un cancer de la vessie et présentant une mucite douloureuse depuis plus de trois mois.

Identification du prescripteur		
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)		
1) Bains de bouche Préparation magistrale remboursable en l'absence de spécialité équivalente - Bicarbonate de Na 1.4 % - Glyco-thymoline - LAROXYL - XYLOCAINE 20 mg/L - SOLUMEDROL => 3 fois par jour	250mL 250 mL X gouttes 1 flacon 40 mg → 3028146	PMR
Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)		

Exemple numéro 2 : Bain de bouche à l'amitriptyline (service d'oncologie)

Comme évoqué plus haut, aucune recommandation officielle ni aucune étude fiable n'a mis en évidence l'efficacité du bain de bouche à l'amitriptyline en association (82). Cependant AFSOS a intégré dans ses référentiels le mélange suivant :

- 250 ml de bicarbonate de sodium 1.4%
- 40 à 120 mg de méthylprednisolone (SOLUMEDROL®)
- Un demi-flacon de lidocaïne (XYLOCAÏNE®) 1%

Si nous parlons en termes de concentration, pour un litre de bain de bouche au bicarbonate de sodium, nous avons : méthylprednisolone à 160 et 480 mg/L et pour la lidocaïne, la concentration finale est de 400 mg/L. (un flacon de lidocaïne représente 20 ml).

Si nous comparons le bain de bouche formulé avec celui du référentiel, on constate l'incorporation de GLYCO-THYMOLINE 55® au même volume que le bicarbonate de sodium, mais également des concentrations en méthylprednisolone de 80 mg/L et de lidocaïne de 800 mg/L (notons que la prescription indique XYLOCAÏNE® 20 mg/L au lieu de 20 mg/ml).

Le choix ici d'intégrer de la GLYCO-THYMOLINE 55® dans le bain de bouche n'est pas documenté dans la littérature. Si nous nous référons à la BDPM, elle est indiquée pour le traitement d'appoint des affections de la cavité buccale (91). De plus ce traitement contient du cinéole (eucalyptol) et du levomenthol, deux composés organiques retrouvés dans des huiles essentielles. Notons également que la mention « Préparation magistrale remboursable en l'absence de spécialité équivalente » ne s'applique pas ici car la GLYCO-THYMOLINE 55® n'est pas remboursable (92).

De plus, nous pouvons également se demander si l'utilisation de méthylprednisolone à des concentrations deux fois moins élevée possède une quelconque efficacité sur les douleurs dans les mucites.

Enfin, le dosage et la concentration de lidocaïne est par contre deux fois plus élevé sur cette ordonnance que celle du référentiel de l'AFSOS. Nous pouvons également nous poser la question de l'utilité d'un tel dosage, de son efficacité et surtout du risque d'effets indésirables supplémentaires découlant de son utilisation.

Si nous abordons maintenant l'usage d'amitriptyline dans ce bain de bouche, aucune recommandation n'est parue quant à son utilisation en association. Dans le cas ci-dessus, l'amitriptyline est concentrée à 20 mg/L (pour

rappel 1 goutte d'amitriptyline équivaut à 1 mg) soit une concentration de 2%. Aucune étude n'a été faite sur l'amitriptyline en bain de bouche à ce dosage, la seule étude existante pour l'instant n'étant faite que sur un dosage à 0,1% et en utilisation seule (81).

Au vu des différentes constatations faites à propos de cette ordonnance, nous pouvons nous demander s'il n'y a pas eu une erreur de prescription, et donc quelles solutions apporter : faut-il remplacer le bicarbonate de sodium par la GLYCO-THYMOLINE 55®, ou faut-il simplement la supprimer ? De cette première interrogation en découle une deuxième : faut-il réaliser cette préparation magistrale en l'état ?

Il peut être nécessaire de contacter le prescripteur pour avoir plus d'informations et de précision à propos de l'ordonnance, non pas pour « l'inspecter », mais plus dans une démarche d'apprentissage commun en interprofessionnalité. Rappelons également qu'à l'officine, le pharmacien peut refuser la réalisation d'une préparation magistrale s'il la juge non conforme aux Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) et/ou au Code de la Santé Publique (CSP). Après appel du prescripteur, la décision a finalement été prise de supprimer la GLYCO-THYMOLINE 55® et de réduire la lidocaïne à un flacon de 1%. La lidocaïne reste plus élevée que les référentiels mais le prescripteur l'a maintenu pour des raisons de très forte douleur, pour la GLYCO-THYMOLINE 55®, le pharmacien chargé de l'ordonnance n'a pas obtenu plus d'informations.

À propos de la stabilité du mélange, l'AFSOS indique dans son référentiel que le mélange bicarbonate de sodium, Lidocaïne et méthylprednisolone peut être conservé vingt-huit jours entre 4 et 7°C à l'abri de la lumière (84). Les seules études étant parues sur l'amitriptyline en solution ne portant pas sur son utilisation dans du bicarbonate de sodium et comme l'AFSOS ne considère pas l'amitriptyline dans son mélange, il convient donc également de remettre en question la stabilité de ce mélange dans le temps.

Les conseils que nous pouvons donc apporter au patient est donc de ne pas utiliser ce bain de bouche dans d'autres conditions que celles de l'AFSOS par mesure de précaution. Concernant les effets indésirables de l'utilisation d'amitriptyline en bain de bouche, les effets indésirables à indiquer au patient sont la somnolence, une dysgueusie et potentiellement une bouche sèche.

5.3 Exemple d'ordonnance numéro 3

Comme mentionné plus haut, cet exemple d'ordonnance est issu d'un centre spécialisé en oncologie. Nous avons réussi à obtenir sept ordonnances pour six patients différents (un renouvellement), sur ces ordonnances, il y avait cinq prescripteurs différents. L'intérêt de présenter une de ces ordonnances réside dans le fait que ces sept ordonnances sont quasiment similaires, à quelques variations près, malgré la pluralité de prescripteur.

Dans cet exemple, la prescription est faite chez une patiente de 68 ans ayant été traitée pour un cancer de la gorge. Ce traitement était un traitement au long cours pris par la patiente pour des mucites mais également pour des douleurs chroniques de la cavité buccale.

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)**

1. BAIN DE BOUCHE :

- préparation magistrale en l'absence de spécialités thérapeutiques équivalentes
- Dans 500 mL de Bicarbonate de Sodium 1,4% : 500ml
 - 8 à 12 gouttes de Laroxyl.
 - 100 mg de Prednisone
 - 1 flacon de Xylocaine 1%
- A faire entre 3 et 6 fois par jour
- QSP 2 mois

2. Paracetamol :

- 1 g 30 minutes avant de manger
- 3 à 4 fois par jour
- QSP 1 mois

3. Compléments nutritionnels oraux : Adapter les saveurs selon goût du patient

- 2 compléments/jour, 1 à 10h et 1 à 16h en complément des repas habituels
- A prendre en dehors des repas et en complément de ceux-ci
- QSP 3 mois

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)**

Comme précédemment, nous allons comparer ce bain de bouche avec le référentiel de l'AFSOS. Ici, les concentrations sont les suivantes : 200 mg/L de prednisone (équivalent à 160 mg/L de méthylprednisolone), 200 mg/L de lidocaïne et 20 mg/L d'amitriptyline (ici, la préparation était faite avec X gouttes). Nous pouvons ici constater que l'ordonnance se rapproche beaucoup du référentiel, mais ne le suis pas totalement.

Tout d'abord, nous constatons que la lidocaïne suit le référentiel. Cependant le choix a été fait de remplacer la méthylprednisolone par la prednisone. Même si les équivalences de corticoïdes sont respectées, nous pouvons nous interroger sur ce changement de molécule. Une des possibilités émises pourrait être que la prednisone est disponible dans un plus grand nombre de pharmacie que la méthylprednisolone, même si cette molécule n'est pas encore touchée par les problèmes de rupture d'approvisionnement.

De plus, l'amitriptyline est encore une fois associée aux autres molécules dans ce bain de bouche, et toujours à 2% comme précédemment.

Abordons maintenant les quelques variations qui existent au sein de ce centre d'oncologie concernant les bains de bouche à l'amitriptyline. La première variation que nous retrouvons le plus est sur le choix du corticoïde, nous retrouvons la prednisone ou la prednisolone. Sur les ordonnances des six patients que nous avons récupérés, quatre ordonnances utilisaient la prednisolone 100 mg et trois ordonnance la prednisone 100 mg. Quant à l'amitriptyline, toutes les posologies indiquaient « 8 à 12 gouttes de Laroxyl® », exceptée une qui était fixée à VIII gouttes. Concernant la lidocaïne, de la même façon, une seule ordonnance mentionnait un flacon de lidocaïne 2%.

En regard des différentes ordonnances obtenues de ce centre d'oncologie, nous pouvons légitimement nous dire qu'il existe peut-être un protocole et/ou une formulation bien spécifique à ce centre. Il semblerait que ce centre se base principalement sur le référentiel de l'AFSOS pour établir sa formulation. Concernant l'usage d'amitriptyline, il pourrait être intéressant de connaître sur quelles études/articles se base ce centre pour son utilisation. Lors de ce travail, nous n'avons pas réussi à trouver d'articles mentionnant spécifiquement l'utilisation de l'amitriptyline à 2% en association dans un bain de bouche.

Abordons maintenant un dernier exemple rencontré fréquemment à l'officine qui est l'utilisation de l'amitriptyline mais cette fois ci, sous forme de pommade/ crème

5.4 Exemple d'ordonnance numéro 4

Pour ce dernier cas, nous nous sommes basés sur dix ordonnances récupérées dans quatre pharmacies différentes. Ces dix ordonnances étaient chacune pour un patient différent avec un prescripteur différent. Avant d'aborder l'exemple en lui-même, il convient de faire un point sur les différentes formulations que nous avons obtenues. Pour la suite de ce travail, nous nous concentrerons sur les molécules et exclurons les « bases » de la discussion.

Nous avons reçu d'une pharmacie parisienne deux ordonnances, chacune avec les formulations suivantes :

- Ordonnance 1 :
 - Amitriptyline 15 g
 - Lidocaïne 8 g
 - Menthol 10 g
 - EXCIPIAL® Hydrocrème QSP 100 g
- Ordonnance 2 :
 - Amitriptyline 5 g
 - Menthol 2.5 g
 - EXCIPIAL® Hydrocrème QSP 50 g

Il est intéressant de noter que dans une même pharmacie, les formulations peuvent différer du tout au tout. Tout d'abord, notons la présence de lidocaïne à 8% sur l'ordonnance 1, la pertinence de ce choix peut être discuté. Même si la lidocaïne est un anesthésiant local qui peut être utilisé dans les DNP, il existe sur le marché plusieurs spécialités à base de lidocaïne comme les patchs de VERSATIS®, ou le mélange de lidocaïne avec de la prilocaïne sous forme de crème. Vraisemblablement, l'incorporation de la lidocaïne a probablement été faite pour éviter de multiplier les applications de crème ou d'appliquer les dispositifs transcutanés concomitamment à la crème.

Le second choix porte sur l'incorporation de menthol est également intéressant. Le menthol sous forme de crème pourrait avoir une efficacité dans les DN (52), les dosages sont cependant discutables puisque les études sont faites sur des crèmes à base de menthol seul à des dosages de 7,5%. Ces études rapportent également des douleurs liées au froid à partir de concentration supérieure ou égale à 30%. Le choix ici de menthol à 5 et 10% est donc discutable mais n'est pas inquiétant outre mesure.

Concernant l'amitriptyline, nous avons deux dosages de 10 et de 15%. Selon les études abordées ci-dessus, l'usage d'amitriptyline seule à des dosages supérieurs ou égaux à 10% présenteraient une efficacité. La discussion ici se pose donc sur l'utilisation de deux à trois molécules en simultané. L'hypothèse la plus probable est une augmentation de l'effet antinociceptif par une synergie des mécanismes d'action des molécules qui peuvent toutes être utilisées seules pour soulager des DNP. Cependant, encore aucune étude n'est encore parue sur l'usage d'amitriptyline topique en association avec le menthol. La prudence est donc de mise sur ces associations et un suivi régulier du patient ainsi que la surveillance des effets indésirables possible est nécessaire.

Une troisième ordonnance nous est également parvenue de la métropole lilloise. Cette fois ci, la composition était de l'amitriptyline seule à un dosage de 15 g pour 100 g d'EXCIPIAL[®] hydrocrème. Comme dit précédemment, ce dosage suit strictement les études récentes conseillant un dosage de au moins 10%.

Nous avons également pu collecter une quatrième ordonnance lilloise d'amitriptyline. Cette prescription a été rédigée pour une patiente de 77 ans présentant des DNP post-zostériennes depuis plusieurs années. Cette patiente présentait également une polymédication très importante (plus de dix médicaments différents pris au long cours) avec plusieurs comorbidités. Afin de limiter le plus possible les interactions médicamenteuses, la prise en charge de ses DN se composait de dispositifs transcutanés de lidocaïne à 700 mg ainsi que d'une pommade à l'amitriptyline. Cette pommade était composée de 2 g d'amitriptyline avec du PENTRAVAN[®] en quantité suffisante pour 50 g. L'amitriptyline était donc dosée à 4%, ce qui, toujours selon les études citées plus haut, n'a prouvé aucune efficacité dans le soulagement des DN. Cependant, après discussion avec le médecin prescripteur (qui est aussi l'aidant de la patiente), nous avons appris que la patiente était suffisamment soulagée avec la pommade à 4% et donc qu'il n'y avait aucun intérêt à augmenter le dosage.

Une première réflexion aurait pu être que le dosage pouvait être diminué puisqu'il y avait également les dispositifs de lidocaïne, cependant, l'usage de la pommade se faisait justement sur les zones où l'application de ces dispositifs était impossible.

Une deuxième réflexion peut être que due à l'âge de la patiente, sa corpulence (assez menue), la pommade diffusait plus facilement à travers la peau de la patiente.

Enfin, une troisième réflexion peut également se faire à propos d'un aspect psychosomatique de l'application de la pommade. Nous savons qu'un versant des DN provient d'un aspect psychologique, nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'en plus de l'effet pharmacologique de l'amitriptyline, un effet « placebo » vienne s'ajouter.

Abordons maintenant notre exemple d'ordonnance numéro 4. Cet exemple a été choisi car il provient d'un regroupement de six ordonnances, de six médecins différents, pour six patients différents mais dont la composition est strictement identique. Ces ordonnances ont été émises pour des DNP d'étiologies différentes, nous pouvons notamment citer des DN post-zostériennes, des DN chimio-induites, des DN diabétiques et enfin des DN d'origine mécanique.

Cette ordonnance a été émise dans le cadre de DNP au niveau des membres supérieurs en notamment au niveau de la main. Nous n'avons pas obtenu plus de précisions quant à l'origine de ces DNP ni aux autres traitements médicamenteux du patient.

* Némoulin 3 min/jour, par 1^{re} main
pendant 3j : 0 / 0 / 100mg
puis pendant 3j : 100mg / 0 / 100mg
puis pendant 3j : 200mg / 100mg / 300mg
puis pendant 6 semaines : 300mg x 3j
...
* préparation magistrale à base d'ingrédients
car absence de produit commercial :
« 50 grammes de pectinate
+
4 grammes de lauryle
2 applications/jour

Nous pouvons constater ici l'instauration progressive de gabapentine jusqu'à un dosage journalier de 900 mg. Ce dosage est inférieur au 1200 mg par jour qui est recommandé en France en première intention. Une hypothèse est que les dosages sont réduits en raison de l'association avec de l'amitriptyline en topique, or, toujours selon les recommandations, même l'association de gabapentine avec l'amitriptyline par voie orale n'entraîne pas de diminution de la gabapentine et est maintenue à 1200 mg par jour. Nous pouvons supposer que comme il s'agit d'une instauration, le prescripteur a souhaité maintenir le dosage à 900 mg par jour sur six semaines avant de pouvoir réévaluer le dosage et l'augmenter à 1200 mg par jour.

Concernant l'amitriptyline, nous observons ici que le dosage est de 8%. Ce dosage est inférieur à celui des trois premières ordonnances citées plus haut mais est supérieur à celui de la quatrième ordonnance. Selon les mêmes études, qui constataient une efficacité potentielle de l'amitriptyline à partir de 10% et une inefficacité supposée à des dosages inférieurs à 5%, l'effet des dosages compris entre ces deux bornes est plus mitigée. Elle pourrait être efficace sur certains types de DN comme les DN diabétiques, les polyneuropathies idiopathiques, les SDRC II et les DN post-traumatiques (52). La difficulté d'interprétation ici provient du manque d'information sur l'origine des DN du patient, cependant, nous pouvons supposer qu'une efficacité minimale peut être possible au dosage de 8%. L'utilisation d'amitriptyline à un dosage inférieur à 10% pourrait être justifié par rapport à l'utilisation par voie orale de gabapentine, mais nous ne pouvons l'affirmer avec certitude.

De manière générale, nous constatons que l'utilisation d'amitriptyline en crème ou en pommade est largement répandue dans l'exercice officinal. Les dosages varient en fonction du contexte clinique des patients. Nous observons également que l'amitriptyline est associée à d'autres molécules, que ce soit des molécules par voie orale ou en topique, et ce, malgré une absence totale d'études à ce sujet. Les recommandations françaises ne mentionnent à aucun moment l'usage d'amitriptyline en topique, cependant, les recommandations allemandes évoquent cet usage et déclarent qu'au vu du manque d'études et de leur risque de biais, l'amitriptyline en pommade ne devrait pas être utilisée pour quelque DN que ce soit. Les perspectives à venir seraient donc une augmentation des essais contrôlés randomisés concernant cette voie topique

ainsi qu'un positionnement des sociétés et expert quant à son utilisation dans les DN.

Concernant les conseils à donner au patient, nous pouvons commencer par lui rappeler les modalités de conservation des préparations magistrales, c'est-à-dire, à conserver au maximum vingt-huit jours après ouverture et à conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité. De plus, l'usage d'amitriptyline en topique peut entraîner une irritation de la peau avec une rougeur et des démangeaisons possibles (52). Il convient d'appliquer la préparation sur une peau propre et non lésée, deux fois par jour, matin et soir.

Conclusion

Les douleurs neuropathiques représentent un véritable enjeu dans la prise en charge du patient, autant par la complexité de leur physiopathologie, que par la stratégie thérapeutique à adopter pour les soulager. Comme exploré à travers ce travail, cette prise en charge repose sur des approches médicamenteuses et non médicamenteuses, parfois combinés, dont l'objectif est de limiter et réduire l'intensité de ces douleurs.

Parmi les différentes options thérapeutiques, l'amitriptyline occupe une place majeure depuis de nombreuses années. Son utilisation repose sur plusieurs mécanismes d'action bien identifiés comme l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, le blocage de canaux sodiques et calciques, mais aussi par antagonisme des récepteurs NMDA. Il existe également d'autres mécanismes plus récents dont le fonctionnement continue d'être étudié. Ces multiples mécanismes expliquent en partie son efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques, qu'elles soient d'origine centrale ou périphérique. Selon de nombreuses recommandations nationales et internationales, comme celles de la NeuPSIG de 2015, et plus récemment, les recommandations françaises de 2019, l'amitriptyline est un traitement de première intention dans les douleurs neuropathiques.

Cependant, malgré son efficacité bien établie, l'amitriptyline présente malgré tous des effets indésirables fréquents. Ces effets indésirables sont principalement liés à ses propriétés anticholinergiques et cardiaques non négligeables, surtout chez les personnes âgées, polymédiquées ou présentant des comorbidités. Afin de limiter ces effets, d'autres voies d'administration ont été explorées ces dernières années, en particulier la voie topique, sous forme le bain de bouche ou encore sous forme de pommade/crème à base d'amitriptyline. Ces formes présentent un intérêt théorique d'un effet local, via le blocage des canaux sodiques, entraînant un effet systémique limité. Cependant, le niveau de preuve reste encore faible. Les études publiées à propos de ces formes sont souvent limitées par des échantillons trop petits, des concentrations variables ou des protocoles non standardisés, ce qui rend difficile un positionnement sur leur efficacité réelle.

Malgré tout, l'utilisation de l'amitriptyline par voie topique est observée régulièrement à l'officine. À travers ce travail, un recueil d'ordonnances a permis de mettre en évidence une utilisation régulière et homogène de ces préparations,

notamment pour les bains de bouche, dont certaines formules semblent presque standardisées malgré l'absence de recommandations officielles. Cette dissonance entre la théorie des études cliniques et la pratique quotidienne à l'officine montre la réalité du terrain : les prescripteurs et les pharmaciens s'appuient sur leur expérience pratique pour répondre à la demande des patients. Cela montre la nécessité d'avoir d'études plus robustes, comme des essais contrôlés randomisés en double aveugle, afin de confirmer l'efficacité et la tolérance des formes topiques d'amitriptyline.

Pour prolonger la piste fournie par ce travail, une étude rétrospective pourrait être faite à plus grande échelle sur l'utilisation de ces préparations magistrales pour mieux évaluer leur place dans la pratique quotidienne. Enfin, la NeuPSIG serait actuellement en train de réévaluer ses recommandations concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques. Il est fortement probable que l'amitriptyline per os conserve sa place de traitement de première intention. Quant à la voie topique, le positionnement des recommandations dépendra de la parution de nouvelles études fiables à leur sujet.

L'amitriptyline reste donc aujourd'hui un médicament de référence dans le traitement des douleurs neuropathiques. Ses futures perspectives, notamment l'exploration et l'approfondissement des formes topiques, ouvrent la voie vers une nouvelle prise en charge, mieux tolérée et plus adaptée aux besoins réels des patients.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire 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 et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org



THE LANSS PAIN SCALE
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

Name _____ Date _____

This pain scale can help to determine whether the nerves that are carrying your pain signals are working normally or not. It is important to find this out in case different treatments are needed to control your pain.

A. PAIN QUESTIONNAIRE

- Think about how your pain has felt over the last week.
- Please say whether any of the descriptions match your pain exactly.

1) Does your pain feel like strange, unpleasant sensation in your skin? Works like pricking, tingling, pins and needles might describe these sensations.

- a) NO - My pain doesn't really feel like this..... (0)
- b) YES - I get these sensations quite a lot..... (5)

2) Does your pain make the skin in the painful area look different from normal? Words like mottled or looking more red or pink might describe the appearance.

- a) NO - My pain doesn't affect the colour of my skin..... (0)
- b) YES - I've 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 when lightly stroking the skin, or getting pain when wearing tight clothes might describe the abnormal sensitivity.

- a) NO - My pain doesn't make my skin abnormally sensitive in that area..... (0)
- b) YES - My skin seems abnormally sensitive to touch in that area..... (3)

4) Does your pain come on suddenly and in bursts for no apparent reason when you're still. Words like electric shocks, jumping and bursting describe these sensations.

- a) NO - My pain doesn't really feel like this..... (0)
- b) YES - I get these sensations quite a lot..... (2)

5) Does your pain feel as if the skin temperature in the painful area has changed abnormally? Words like hot and burning describe these sensations.

- a) NO - I don't really get these sensations..... (0)
- b) YES - I get these sensations quite a lot..... (1)

B. SENSORY TESTING

Skin sensitivity can be examined by comparing the painful area with a contralateral or adjacent non-painful area for the presence of allodynia and an altered pin-prick threshold (PPT).

1) ALLODYNIA

Examine the response to lightly stroking cotton wool across the non-painful area and then the painful area. If normal sensations are experienced in the non-painful site, but pain or unpleasant sensations (tingling, nausea) are experienced in the painful area when stroking, allodynia is present.

- a) NO, normal sensation in both areas..... (0)
- b) YES, allodynia in painful area only..... (5)

2) ALTERED PIN-PRICK THRESHOLD

Determine the pin-prick threshold by comparing the response to a 23 gauge (blue) needle mounted inside a 2 ml syringe barrel placed gently on to the skin in a non-painful and then painful areas.

If a sharp pin-prick is felt in the non-painful area, but a different sensation is experienced in the painful area e.g. none / blunt only (raised PPT) or a very painful sensation (lowered PPT), an altered PPT is present.

If a pin-prick is not felt in either area, mount the syringe onto the needle to increase the weight and repeat.

- a) NO, equal sensation in both areas..... (0)
- b) YES, altered PPT in painful area..... (3)

SCORING:

Add values in parentheses for sensory description and examination finding to obtain overall score.

TOTAL SCORE (maximum 24)

If score < 12, neuropathic mechanisms are **unlikely** to be contributing to the patient's pain

If score > 12, neuropathic mechanisms are **likely** to be contributing to the patient's pain

Annexe 3 : Questionnaire S-LANSS

The S-LANSS Pain Score

1. In the area where you have pain, do you also have "pins and needles", tingling or prickling sensations?	
☐ NO – I don't get these sensations	0
☐ YES – I get these sensations	5
2. Does the painful area change colour (perhaps look mottled or more red) when the pain is particularly bad?	
☐ NO – The pain does not affect the colour of my skin	0
☐ 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.	
☐ NO – The pain does not make my skin abnormally sensitive to touch.	0
☐ 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.	
☐ NO – My pain doesn't really feel like this.	0
☐ 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?	
☐ NO – I don't have burning pain	0
☐ 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?	
☐ The painful area feels no different from the non-painful area	0
☐ 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 and 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?	
☐ The painful area does not feel different from the non-painful area.	0
☐ I feel numbness or tenderness in the painful area that is different from the non-painful area.	3
Total score:	

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

Source: Bennett, M et al J Pain, Vol 6, No 3 March, 2005 pp 149–158 The S-LANSS Score for Identifying Pain of Predominantly Neuropathic Origin: Validation for Use in Clinical and Postal Research.

Bibliographie.

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. mai 2021;397(10289):2082-97.
2. Lurie JM, Javaid A. Visualizing Global Chronic Pain. *Anesth Analg*. avr 2024;138(4):918-9.
3. Bülow C, Clausen SS, Thøgersen PL, Dalin DA, Hansen JM, Johansson KS, et al. Patients' knowledge of the indications for their medications - a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 8 oct 2024;24(1):1195.
4. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. sept 2020;161(9):1976-82.
5. Merskey H, Bogduk N. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. IASP Press; 2020.
6. Lima Pessôa B, Hauwanga WN, Thomas A, Valentim G, McBenedict B. A Comprehensive Narrative Review of Neuropathic Pain: From Pathophysiology to Surgical Treatment. *Cureus*. avr 2024;16(4):e58025.
7. Watson JC. Douleurs Neuropathique. Mayo Clinic College of Medicine and Science [Internet]. sept 2022; Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/douleur/douleur-neuropathique>
8. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. juill 2004;5(7):565-75.
9. Bessaguet F, Desmoulière A. Physiologie de la douleur. *Actual Pharm*. oct 2023;62(629):22-6.
10. Thibault K. Etude comparative de trois modèles de douleurs neuropathiques chez le rat : étude comportementale, pharmacologique et analyse transcriptomique. [Thèse]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2009.
11. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 1 nov 2010;120(11):3779-87.
12. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 21 nov 2017;18(11):2483.
13. Bahari Z, Meftahi GH. Spinal α_2 -adrenoceptors and neuropathic pain modulation; therapeutic target. *Br J Pharmacol*. juill 2019;176(14):2366-81.
14. Calvino B. La formation réticulée : anatomie, fonctions dans le contrôle de la douleur. *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. févr 2021;22(1):10-27.
15. Heijmans L, Mons MR, Joosten EA. A systematic review on descending serotonergic projections and modulation of spinal nociception in chronic neuropathic pain and after spinal cord stimulation. *Mol Pain*. janv 2021;17:17448069211043965.

16. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. *Rev Rhum.* janv 2006;73(1):10-8.
17. Haleem DJ. Serotonin-1A receptor dependent modulation of pain and reward for improving therapy of chronic pain. *Pharmacol Res.* août 2018;134:212-9.
18. Cortes-Altamirano JL, Olmos-Hernandez A, Jaime HB, Carrillo-Mora P, Bandala C, Reyes-Long S, et al. Review: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₇ Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 30 janv 2018;16(2). Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/155459/article>
19. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. *Rev Rhum.* janv 2006;73(1):10-8.
20. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.* 1 janv 2021;101(1):259-301.
21. Hunt T, Jones M. Fields or firings? Comparing the spike code and the electromagnetic field hypothesis. *Front Psychol* [Internet]. 20 juill 2023;14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2023.1029715/full>
22. Asmedi A, Wibowo S, Meliala L. Ephaptic crosstalk in Painful Diabetic Neuropathy: an electrodiagnostic study. *J Thee Med Sci Berk Ilmu Kedokt* [Internet]. 2018;50(2). Disponible sur: <https://jurnal.ugm.ac.id/bik/article/view/6377/pdf>
23. Smith PA. Neuropathic pain; what we know and what we should do about it. *Front Pain Res* [Internet]. 22 sept 2023;4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpain.2023.1220034/full>
24. Geron M, Tassou A, Scherrer G. Sympathetic yet painful: Autonomic innervation drives cluster firing of somatosensory neurons. *Neuron.* janv 2022;110(2):175-7.
25. Ji Y, Shi W, Yang J, Ma B, Jin T, Cao B, et al. Effect of sympathetic sprouting on the excitability of dorsal root ganglion neurons and afferents in a rat model of neuropathic pain. *Biochem Biophys Res Commun.* janv 2022;587:49-57.
26. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol.* oct 2006;80(2):53-83.
27. Leong ML, Gu M, Speltz-Paiz R, Stahura EI, Mottey N, Steer CJ, et al. Neuronal Loss in the Rostral Ventromedial Medulla in a Rat Model of Neuropathic Pain. *J Neurosci.* 23 nov 2011;31(47):17028-39.
28. Morgado C, Silva L, Pereira-Terra P, Tavares I. Changes in serotonergic and noradrenergic descending pain pathways during painful diabetic neuropathy: The preventive action of IGF1. *Neurobiol Dis.* juill 2011;43(1):275-84.
29. Avila-Rojas SH, Velázquez-Lagunas I, Salinas-Abarca AB, Barragán-Iglesias P, Pineda-Farias JB, Granados-Soto V. Role of spinal 5-HT_{5A}, and 5-

- HT1A/1B/1D, receptors in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in rats. *Brain Res.* oct 2015;1622:377-85.
- 30.Liu FY, Qu XX, Ding X, Cai J, Jiang H, Wan Y, et al. Decrease in the descending inhibitory 5-HT system in rats with spinal nerve ligation. *Brain Res.* mai 2010;1330:45-60.
 - 31.Aira Z, Buesa I, Salgueiro M, Bilbao J, Aguilera L, Zimmermann M, et al. Subtype-specific changes in 5-HT receptor-mediated modulation of C fibre-evoked spinal field potentials are triggered by peripheral nerve injury. *Neuroscience.* juill 2010;168(3):831-41.
 - 32.Aira Z, Buesa I, Del Caño GG, Salgueiro M, Mendiabale N, Mingo J, et al. Selective impairment of spinal mu-opioid receptor mechanism by plasticity of serotonergic facilitation mediated by 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} receptors. *Pain.* juill 2012;153(7):1418-25.
 - 33.Guo W, Miyoshi K, Dubner R, Gu M, Li M, Liu J, et al. Spinal 5-HT₃ Receptors Mediate Descending Facilitation and Contribute to Behavioral Hypersensitivity via a Reciprocal Neuron-Glial Signaling Cascade. *Mol Pain.* 1 janv 2014;10:1744-8069-10-35.
 - 34.Amaya-Castellanos E, Pineda-Farias JB, Castañeda-Corral G, Vidal-Cantú GC, Murbartían J, Rocha-González HI, et al. Blockade of 5-HT₇ receptors reduces tactile allodynia in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* oct 2011;99(4):591-7.
 - 35.Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev.* avr 2018;70(2):315-47.
 - 36.Kuffler DP. Injury-Induced Effectors of Neuropathic Pain. *Mol Neurobiol.* janv 2020;57(1):51-66.
 - 37.Harden RN, McCabe CS, Goebel A, Massey M, Suvar T, Grieve S, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition. *Pain Med.* 10 juin 2022;23(Supplement_1):S1-53.
 - 38.Liu Q, Han J, Zhang X. Peripheral and central pathogenesis of postherpetic neuralgia. *Skin Res Technol.* août 2024;30(8):e13867.
 - 39.Mattar M, Umutoni F, Hassan MA, Wamburu MW, Turner R, Patton JS, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Recent Update on Pathophysiology and Treatment. *Life.* 9 août 2024;14(8):991.
 - 40.Tessitore ME, Pereira-Rufino LDS, Panfilio CE, De Cassia Sinigaglia R, Júnior OA, Maluf LLS, et al. Alcoholic neuropathy associated with chronic alcohol intake. *IBRO Neurosci Rep.* déc 2022;13:177-86.
 - 41.Jazebi N, Evans C, S. Kadaru H, Kompella D, Fang F, Raji M, et al. HIV-Related Neuropathy: Pathophysiology, Treatment and Challenges. *J Neurol Exp Neurosci.* 2021;7(1):15-24.
 - 42.Lu HJ, Fu YY, Wei QQ, Zhang ZJ. Neuroinflammation in HIV-Related Neuropathic Pain. *Front Pharmacol.* 20 avr 2021;12:653852.

43. Gemignani F, Percesepe A, Gualandi F, Allegri I, Bellanova MF, Nuredini A, et al. Charcot–Marie–Tooth Disease with Myelin Protein Zero Mutation Presenting as Painful, Predominant Small-Fiber Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 29 janv 2024;25(3):1654.
44. McBenedict B, Goh KS, Yau RCC, Elamin S, Yusuf WH, Verly G, et al. Neuropathic Pain Secondary to Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *Cureus* [Internet]. 3 juin 2024; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/255898-neuropathic-pain-secondary-to-multiple-sclerosis-a-narrative-review>
45. Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, Vadalouca A, Varrassi G, Hadjigeorgiou GM, et al. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. juill 2020;37(7):3278-91.
46. Rosner J, de Andrade DC, Davis KD, Gustin SM, Kramer JLK, Seal RP, et al. Central neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer*. 21 déc 2023;9(1):73.
47. RCP Amitriptyline Substipharma 40mg/ml, solution buvable en gouttes [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60082938/extrait#tab-rcp>
48. Marcianò G, Vocca C, Evangelista M, Palleria C, Muraca L, Galati C, et al. The Pharmacological Treatment of Chronic Pain: From Guidelines to Daily Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 6 avr 2023;15(4):1165.
49. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther*. déc 2017;6(S1):25-33.
50. Galeotti N, Ghelardini C, Bartolini A. Involvement of potassium channels in amitriptyline and clomipramine analgesia. *Neuropharmacology*. janv 2001;40(1):75-84.
51. Stepanenko YD, Boikov SI, Sibarov DA, Abushik PA, Vanchakova NP, Belinskaia D, et al. Dual action of amitriptyline on NMDA receptors: enhancement of Ca-dependent desensitization and trapping channel block. *Sci Rep*. 19 déc 2019;9(1):19454.
52. Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Mika J, Kopsky DJ, Wordliczek J, Dobrogowski J, et al. Topical Treatments and Their Molecular/Cellular Mechanisms in Patients with Peripheral Neuropathic Pain—Narrative Review. *Pharmaceutics*. 26 mars 2021;13(4):450.
53. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *The Lancet*. août 2022;400(10353):680-90.
54. Harden RN, Kaye AD, Kintanar T, Argoff CE. Evidence-based Guidance for the Management of Postherpetic Neuralgia in Primary Care. *Postgrad Med*. juill 2013;125(4):191-202.

- 55.Koo H, Jeong KH, Jeon N, Jung SY. Factors associated with the use of traditional doses of amitriptyline for chronic pain management: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 5 janv 2024;103(1):e36790.
- 56.Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 juill 2015;2019(5).
- 57.Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur Analgésie*. juin 2020;33(2):101-12.
- 58.Amitriptyline injectable [Internet]. Base de données publiques des médicaments; Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68330257/extrait#tab-rcp>
- 59.Brueckle MS, Thomas ET, Seide SE, Pilz M, Gonzalez-Gonzalez AI, Dinh TS, et al. Amitriptyline's anticholinergic adverse drug reactions—A systematic multiple-indication review and meta-analysis. *Wu CS*, éditeur. *PLOS ONE*. 5 avr 2023;18(4):e0284168.
- 60.Lawson K. A Brief Review of the Pharmacology of Amitriptyline and Clinical Outcomes in Treating Fibromyalgia. *Biomedicines*. 17 mai 2017;5(2):24.
- 61.Zou D, Hu Q, Yu L, Wu B. Analysis of the relationship between antidepressants and seizures based on the food and drug administration's adverse event reporting system database. *Clinics*. janv 2025;80:100727.
- 62.Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 29 janv 2013;346(jan29 3):f288-f288.
- 63.Amitriptyline gouttes [Internet]. Base de données publiques des médicaments; Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67100659/extrait>
- 64.Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2020;176(5):325-52.
- 65.Moisset X, Bouhassira D, Attal N. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. *Rev Neurol (Paris)*. sept 2021;177(7):834-7.
- 66.Moisset X. Neuropathic pain: Evidence based recommendations. *Presse Médicale*. juin 2024;53(2):104232.
- 67.Federico CA, Mogil JS, Ramsay T, Fergusson DA, Kimmelman J. A systematic review and meta-analysis of pregabalin preclinical studies. *Pain*. avr 2020;161(4):684-93.
- 68.Mori N, Hosomi K, Nishi A, Oshino S, Kishima H, Saitoh Y. Analgesic Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Different Stimulus

Parameters for Neuropathic Pain: A Randomized Study. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. juin 2022;25(4):520-7.

- 69.Quesada C, Pommier B, Fauchon C, Bradley C, Créac'h C, Murat M, et al. New procedure of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central neuropathic pain: a placebo-controlled randomized crossover study. *Pain*. avr 2020;161(4):718-28.
- 70.Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Liao J, Macleod M, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain*. juill 2021;162(1):S26-44.
- 71.Moulin D, Boulanger A, Clark A, Clarke H, Dao T, Finley G, et al. Pharmacological Management of Chronic Neuropathic Pain: Revised Consensus Statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. janv 2014;19(6):328-35.
- 72.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.
- 73.Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, de Andrade DC, Baron R, Belton J, et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. mai 2025;24(5):413-28.
- 74.Schlereth T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract*. déc 2020;2(1):16.
- 75.Genevois AL, Ruel J, Penalba V, Hatton S, Petitfils C, Ducrocq M, et al. Analgesic Effects of Topical Amitriptyline in Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanistic Insights From Studies in Mice. *J Pain*. avr 2021;22(4):440-53.
- 76.Pantke S, Steinberg JH, Weber LKH, Fricke TC, Carnevali Arnaut Pombeiro Stein I, Oprita G, et al. High Concentrations of the Antidepressant Amitriptyline Activate and Desensitize the Capsaicin Receptor TRPV1. *Pharmaceuticals*. 11 avr 2025;18(4):560.
- 77.Alsabbagh R, Ouanounou A. Burning Mouth Syndrome: Etiology, clinical presentations, and treatment alternatives. *Dent Rev*. mars 2022;2(1):100036.
- 78.Epstein JB, Miaskowski C. Oral Pain in the Cancer Patient. *JNCI Monogr*. 1 août 2019;2019(53):lgz003.
- 79.Anderson C, Saunders D. Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Semin Radiat Oncol*. avr 2025;35(2):271-7.
- 80.Kakoei S, Pardakhty A, Hashemipour MAS, Larizadeh H, Kalantari B, Tahmasebi E. Comparison the Pain Relief of Amitriptyline Mouthwash with Benzydamine in Oral Mucositis. *J Dent Shiraz Iran*. mars 2018;19(1):34-40.

- 81.Christoforou J, Karasneh J, Manfredi M, Dave B, Walker JS, Dios PD, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Non-opioid pain management of head and neck chemo/radiation-induced mucositis: A systematic review. Oral Dis. juin 2019;25(S1):182-92.
- 82.Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. oct 2020;126(19):4423-31.
- 83.Chan A, Ignoffo RJ. Survey of topical oral solutions for the treatment of chemo-induced oral mucositis. J Oncol Pharm Pract. déc 2005;11(4):139-43.
- 84.Mucites et Candidoses [Internet]. AFSOS; 2015. Disponible sur: https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/02/Mucites_2015_AFSOS.pdf
- 85.Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. J Oral Rehabil. juin 2019;46(6):574-87.
- 86.Russo M, Crafa P, Guglielmetti S, Franzoni L, Fiore W, Di Mario F. Burning Mouth Syndrome Etiology: A Narrative Review. J Gastrointestin Liver Dis. 12 juin 2022;31(2):223-8.
- 87.Hussein Fathi F, El-Marssafy Hussein L. Efficacy of different topical amitriptyline concentrations in the treatment of primary burning mouth syndrome. Romanian J Oral Rehabil. 9 avr 2025;17(2):269-80.
- 88.Lebel A, Da Silva Vieira D, Boucher Y. Topical amitriptyline in burning mouth syndrome: A retrospective real-world evidence study. Headache. oct 2024;64(9):1167-73.
- 89.Shakshuki A, Yeung P, Agu RU. Compounded Topical Amitriptyline for Neuropathic Pain: In Vitro Release from Compounding Bases and Potential Correlation with Clinical Efficacy. Can J Hosp Pharm. 2020;73(2):133-40.
- 90.Elbeddini A, Tanvir A, Yilmaz O, Rahman Y, Mongon R. Assessing the efficacy of topical formulations in diabetic neuropathy: a narrative review. J Diabetes Metab Disord. 3 juill 2024;23(2):1613-20.
- 91.Glyco-Thymoline 55, solution buccale [Internet]. Base de données publiques des médicaments; Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61989408/extrait#tab-rcp>
- 92.Article R163-1 du Code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048630412/2023-12-22

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : JOURDAIN
Prénom : Antoine

Titre de la thèse : Place de l'amitriptyline dans l'arsenal thérapeutique des douleurs neuropathiques, nouvelles indications et application à l'officine

Mots-clés : Amitriptyline, douleurs neuropathiques, antidépresseur tricyclique, dysesthésie, système nerveux périphérique, SNC, stratégie thérapeutique, prise en charge à l'officine

Résumé : L'amitriptyline est une molécule utilisée à l'origine dans la dépression majeure. Depuis plusieurs années, elle est aussi utilisée dans les cas de douleurs neuropathiques. Ce travail explore le fonctionnement des douleurs neuropathiques et de l'amitriptyline dans ces douleurs. Nous avons également effectué un travail de synthèse sur les recommandations françaises concernant la stratégie de prise en charge des douleurs neuropathiques et les avons comparées aux recommandations étrangères. Nous avons aussi abordé les nouvelles formes galéniques et formulations d'amitriptyline que nous retrouvons couramment à l'officine et les avons analysés en fonction de la littérature actuelle. Ce travail insiste sur l'importance de la réalisation d'études concernant l'amitriptyline sous ces nouvelles formes galéniques et insiste également sur le maintien de l'amitriptyline comme molécule de première intention dans les douleurs neuropathiques.

Membres du jury :

Président : Professeur Cazin Jean-Louis. Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités en Pharmacologie et Pharmacie Clinique à l'UFR3S Pharmacie (Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret, Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique.

Assesseur(s) : Docteur Frimat Bruno Maître de Conférences Associé en Pharmacologie - Faculté de Pharmacie de Lille Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier de Lens

Membre extérieur : Docteur Chartrel Amaury, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine