

Traitement des douleurs neuropathiques

Neuropathic pain treatment

D. Lossignol

Unité des Soins supportifs et palliatifs, Institut Jules Bordet, ULB

RESUME

Introduction : les douleurs neuropathiques sont des complications fréquentes, provoquées par de nombreuses affections médicales (infectieuses, traumatiques, métaboliques, vasculaires), par des agents neurotoxiques, médicamenteux ou autres. Elles constituent une entité complexe de par la physiopathologie et la présentation clinique et restent sous-diagnostiquées.

Matériel et méthode : une revue de la littérature récente a été effectuée en recherchant les éléments concernant l'évaluation et le traitement des douleurs neuropathiques, ainsi que les directives et guidelines proposées.

Résultats : des échelles d'évaluation sont disponibles (DN 4, LANSS, etc.) mais ne remplacent pas l'examen physique et l'anamnèse. Les traitements comprennent des anti-dépresseurs, des antiépileptiques, des inhibiteurs calciques, des morphiniques, des dérivés cannabinoïdes, et dont l'usage reste majoritairement empirique et non spécifique. Les moyens de prévention restent limités, mais certains d'entre eux sont prometteurs.

Conclusion : les douleurs neuropathiques constituent une entité complexe et hétérogène qui demande une approche spécifique. Les traitements disponibles concernent une grande variété de médicaments dont aucun n'est spécifique. La préférence ira vers des molécules ayant le moins d'effets secondaires. Une procédure d'évaluation et de traitement est proposée en référence aux données récentes de la littérature.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 241-6

ABSTRACT

Introduction : neuropathic pain is a frequent complication and results from numerous mechanisms, (infectious, post traumatic, metabolic, vascular) or toxic (i.e. medications). It is a complex entity due to its pathophysiology and its clinical features, but remains under diagnosed despite medical awareness.

Material and method : we reviewed the recent literature on evaluation and treatment of neuropathic pain with a focus on published guidelines

Results : scales and questionnaires are available (DN 4, LANSS, etc.) but are not superior to anamnesis and a close physical examination. Usual treatments mostly based on empirical experiences are antidepressants, anti epileptics, calcium channels inhibitors, opioids, and cannabinoids.

Conclusion : neuropathic pain is a complex and heterogeneous syndrome. Various medications are available but none is specific. The best choice is a drug with few interactions and side effects. Some preventive therapies are promising. We propose a practical guideline based on data from the literature.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 241-6

Key words : neuropathic pain, evaluation, treatment

INTRODUCTION

Définition et évaluation de la douleur neuropathique

Nous n'entrerons pas dans la discussion de savoir si une définition générale de la douleur a du sens et si le concept de douleur neuropathique est judicieux. Toutefois, l'approche normative telle que proposée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ou l'IASP (*International Association for the Study of Pain*) renvoie autant à une expérience émotionnelle, essentiellement désagréable, qu'à l'existence de lésions, visibles ou non¹. On parle parfois de douleurs neurogènes ou non nociceptives, ce qui n'apporte pas davantage d'information. De même, la question de savoir si c'est au neurologue que revient la responsabilité de traiter les douleurs neuropathiques se doit d'être posée, même si la réponse est dans la question, puisque peu de patients douloureux sont référés à un neurologue. Dans ce qui suit, la douleur dite neuropathique concerne toute douleur associée à une lésion du système nerveux central ou périphérique, quelle qu'en soit la cause. Il n'y a pas systématiquement de déficit fonctionnel observé. La prévalence de la douleur neuropathique au sein de la population générale est estimée entre 6,9 et 10 % en fonction de la pathologie sous-jacente, allant jusqu'à 17 % dans les cas de douleurs chroniques avec une composante neuropathiques². Ce type de douleur a des caractéristiques propres qui conditionnent autant son évaluation que son traitement, celui-ci ciblant principalement les composantes cliniques, révélés par l'anamnèse, plus que les facteurs étiologiques, eux-mêmes étant divers et nombreux. Il n'est cependant pas possible de dresser un tableau exhaustif des diverses causes observées en clinique et seules les situations les plus fréquentes seront considérées ici, à savoir les neuropathies périphériques dans le cadre du diabète sucré, de l'alcoolisme, de toxicités médica-menteuses, les lésions médullaires et la névralgie post-herpétique.

Comme pour tout syndrome douloureux, l'évaluation s'appuie sur l'anamnèse et l'examen clinique qui doit être complet et minutieux. Il existe différents questionnaires qui permettent de compléter et de préciser certains aspects du tableau, même si leur usage en routine reste limité, non par leur manque de spécificité, mais parce qu'ils n'apportent que peu d'information complémentaire. Leur intérêt réside surtout dans le fait que pour un patient donné, les informations recueillies vont constituer une référence pour le suivi et vont permettre d'évaluer la réponse au traitement, en utilisant un langage commun. Les traitements avec un niveau de preuve suffisant seront décrits de même que les moyens de préventions.

Questionnaires

Hormis la traditionnelle évaluation numérique analogue ou échelle visuelle analogue (**EVA**), il existe de nombreux questionnaires destinés à l'évaluation de la douleur et en particulier des douleurs neuropathiques. Leur spécificité dépend du vocabulaire

utilisé, adapté selon les traductions.

Le **DN 4** est un questionnaire français qui comprend 4 questions réunissant 10 items associés à un examen clinique (test cutané à l'aide d'un filament de Von Frey)³. Bien que populaire, surtout en France, et traduit dans de nombreuses langues, il reste peu spécifique et peu sensible, et n'apporte que peu d'information par rapport à un examen clinique rigoureux. Il se propose d'estimer la probabilité d'être face à une douleur neuropathique alors qu'en l'espèce, l'anamnèse l'aura déjà confirmé.

Le **ID Pain** est un questionnaire en anglais développé aux Etats-Unis⁴. Tout comme le DN 4, il reste peu spécifique et peu sensible, malgré les traductions adaptées au contexte culturel.

Le **LANSS** (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) comprend comme le DN 4 une partie descriptive et une partie clinique succincte. Bien que d'un usage aisé et pratique⁵, il n'apporte pas d'élément pertinent supplémentaire dans l'évaluation des patients. Il n'existe pas à notre connaissance de traduction validée en français.

Le **McGill Pain Questionnaire** est plus général, mais son usage en routine est rendu difficile de par sa longueur et n'apporte pas non plus davantage d'information que ce que l'anamnèse peut produire⁶. Ce questionnaire reprend notamment une longue liste de termes associés à la description de la douleur, de même qu'une représentation graphique de la (ou des) zone(s) douloureuse(s).

Rappelons qu'en 1948, Keele se proposait d'utiliser un "*Pain Chart*" qui reprenait l'intensité de la douleur au cours du temps (courbe temps intensité) en se référant à 5 niveaux possibles de douleur : aucun, léger, modéré, sévère et agonie, ce dernier terme décrivant une douleur insupportable dont la valeur symbolique morbide a justifié l'abandon⁷. Par contre, la représentation graphique de l'intensité de la douleur au cours du temps était novatrice pour l'époque et est restée d'application dans différentes cliniques de la douleur, encore aujourd'hui.

Quoi qu'il en soit, l'usage de questionnaires ne peut se substituer à l'examen clinique, mais il permet d'adopter un langage commun⁸. Nous pourrions dire que ces questionnaires sont très sensibles et spécifiques, surtout pour confirmer ce que le clinicien a déjà conclu, en prenant en compte l'examen clinique et le discours du patient. A ce sujet, répertorier les termes utilisés par le patient est d'une grande utilité pour le suivi et permet de rappeler au patient ce qu'il disait de sa douleur, même si les termes employés ne sont pas systématiquement scientifiques⁹. Signalons que la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) propose plusieurs échelles et questionnaires sur son site¹⁰.

Personnellement, je ne parlerai pas des soi-

disant différences entre femmes et hommes ni des différences ethniques. Cela n'est d'aucun intérêt.

CARACTERISTIQUES

La douleur neuropathique est caractérisée par des phénomènes décrits comme des élancements, des sensations de brûlure, des picotements, des fourmillements, intolérance au contact du chaud ou du froid, etc. avec une distribution en " gants et en bas (*stocking*) " dans certains cas. Ces termes sont repris dans la plupart des questionnaires mentionnés ci-dessus et se rassemblent sous des termes généraux comme les paresthésies ou les dysesthésies. Ils ne sont ni spécifiques ni exclusifs des douleurs neuropathiques, mais l'expression de ceux-ci par les malades orientent la thérapie à appliquer, de façon empirique, il faut le souligner. Notons également que le caractère pénible, voire insupportable de la douleur n'est pas nécessairement lié à l'intensité de celle-ci. De même, l'allodynie (sensation douloureuse suite à un stimulus non douloureux, comme le frottement d'une étoffe) ou l'hyperalgie participent des douleurs neuropathiques sans en être spécifiques. Un des éléments de réflexion à retenir est peut-être qu'une composante neuropathique est présente dans les autres types de douleurs (viscérale ou somatique) à des degrés divers, ce qui explique pourquoi les patients décrivent des sensations évoquant une douleur neuropathique dans le cadre de syndromes douloureux, qui a priori n'en sont pas, comme les douleurs hépatiques ou les douleurs ostéo-articulaires.

ETIOLOGIES¹¹

Le **diabète sucré** est associé à une neuropathie périphérique parfois très invalidante chez près de 50 % des diabétiques. Les mécanismes en jeu sont nombreux, mais les principaux sont d'une part la toxicité du sorbitol (*polyol pathway*) et d'autre part l'inhibition de la Poly ADP Ribose Polymérase (*PARP pathway*) qui affecte les cellules de Schwann et les neurones sensitifs. Ce sont surtout les fibres C qui sont touchées, les fibres A delta l'étant moins souvent. Une intolérance au glucose suffit pour déclencher une neuropathie rarement réversible, surtout si le traitement de la cause est entrepris tardivement.

L'**alcool** est intrinsèquement toxique pour le système nerveux central et périphérique, ce dernier étant touché dans près de deux tiers des cas. Ce sont les fibres des gros calibres (A alpha et beta) qui sont touchées, surtout en cas de carence en thiamine. Toutefois, cette carence n'est pas systématiquement nécessaire et une toxicité directe de l'alcool et de son métabolite l'acétaldéhyde, par un mécanisme complexe, qui comprend l'intervention de la microglie et la libération de cytokines pro-inflammatoires, va conduire à l'apoptose neuronale.

De nombreux **médicaments** ont des effets neurotoxiques, qu'il s'agisse d'agents antitumoraux de diverses classes (dérivés du platine, taxanes, dérivés

des alcaloïdes de la pervenche, la capécitabine, etc.) ou beaucoup plus rarement, de traitements cardiovasculaires comme les statines, en agissant à des niveaux divers sur le neurone : effet sur les microtubules, sur le métabolisme, sur la myéline, sur les récepteurs périphériques.

Dans le cadre des **affections néoplasiques**, il faut noter que l'endothéline-1, un agent essentiellement vasoconstricteur produit par les cellules endothéliales mais impliqué également dans la néo-angiogenèse et présent notamment dans certains cancers épithéliaux (sein, prostate), peut induire un tableau de douleur, indépendamment d'une lésion sous-jacente, en agissant sur les récepteurs ETAR et ETBR (endothelin A ou B receptor)¹². L'endothéline-1 est également impliquée dans d'autres tableaux de douleur comme le diabète ou dans l'anémie falciforme¹³. Signalons que dans les affections cancéreuses, les atteintes nerveuses sont fréquentes, liées à la maladie elle-même, mais aussi aux traitements. Les atteintes des nerfs périphériques sont parmi les plus fréquentes et sont essentiellement iatrogènes¹⁴.

Les **lésions spinales**, quelle qu'en soit la cause, sont à l'origine de douleurs neuropathiques, essentiellement localisées sous la lésion (70 % des cas)¹⁵. Elles peuvent être spontanées ou provoquées, et certaines ont les caractéristiques des douleurs du membre fantôme. L'évaluation s'appuie sur les mêmes instruments que pour les douleurs neuropathiques, avec cependant certains aspects plus spécifiques qui ne seront pas considérés ici¹⁶.

La **neuropathie post-herpétique** est une affection fréquente, provoquée par le virus de la varicelle (herpes zoster) et dont l'incidence augmente avec l'âge¹⁷. La clinique est connue et les douleurs qui précèdent l'apparition des lésions cutanées peuvent perdurer plusieurs jours à plusieurs mois après la disparition de celles-ci. La composante neuropathique est un élément majeur de la maladie, avec sensation de brûlure et intolérance au toucher. Un des mécanismes impliqués dans l'apparition des douleurs est une " *up regulation* " des récepteurs vanilloïdes (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1-TRPV 1*), impliqués notamment dans la perception du chaud, ce qui conduit à une sensibilisation des fibres C. Cette affection touchant davantage de personnes âgées, cela aura un impact sur l'approche thérapeutique.

TRAITEMENT

Le traitement de la douleur neuropathique est essentiellement médicamenteux et comprend un large éventail de molécules, dont l'usage s'inscrit dans le cadre de directives plus ou moins consensuelles^{11,18-20} et dépend, mais incomplètement, du type de lésions ou de l'agent causal, comme nous venons de le voir. Les conséquences cliniques seront différentes selon les cas avec perte de la sensibilité vibratoire ou du sens de position, ces sensations pouvant être altérées séparément, allant parfois jusqu'à un déficit moteur. Il

est utile de tenir compte du " terrain " qui peut prédisposer au développement de douleurs neuropathiques comme le diabète sucré et la toxicité accrue des taxanes. Le rôle des récepteurs NMDA (N méthyl-D-Aspartate), des canaux sodium et des canaux calciques (en particulier la sous unité $Ca_v\alpha_2\delta_1$) est également à prendre en compte notamment dans le développement des phénomènes de sensibilisation centrale et d'allodynie¹¹. Ces éléments conditionnent les choix thérapeutiques, sachant que ceux-ci ne concernent qu'un nombre limité de médicaments - à savoir les antidépresseurs tricycliques, les SNRIs, la prégabaline, la gabapentine, les morphiniques. Les cannabinoïdes n'étant pas disponibles pour cette indication en Belgique, ils ne seront abordés que succinctement. Ces médicaments sont parfois qualifiés d'adjuvants ou de co-analgésiques, sous-entendant qu'ils ne sont pas des antalgiques à part entière, ce qui est une erreur. Il serait plus juste de dire que ces médicaments n'étaient pas initialement destinés au traitement de la douleur, mais que leurs propriétés antalgiques ont toujours été présentes.

Les **antidépresseurs tricycliques** comme l'amitriptyline et la nortriptyline sont les médicaments les plus connus dans cette catégorie. Leur mécanisme d'action est lié à l'inhibition de la recapture présynaptique de la sérotonine et de la noradrénaline, de même qu'à une action sur les récepteurs NMDA et les canaux sodium. Ils ont été utilisés initialement dans le traitement de la neuropathie diabétique avec la recherche d'un effet antidépresseur, qui a révélé leur efficacité, relative, dans le contrôle de la douleur. Toutefois, les effets secondaires (sècheresse de bouche, rétention urinaire, troubles de la conduction cardiaque, hypotension orthostatique) et la perte de l'effet antalgique à moyen terme n'en font plus des médicaments de première intention. De plus, il faut impérativement tenir compte du fait que l'amitriptyline est un inhibiteur du métabolisme de la morphine (inhibition de l'UDP glucuronyl transférase) et que l'association de ces 2 molécules peut conduire à des situations inconfortables pour le patient : effets secondaires majorés, toxicité neurologique. La dose de départ est de 25 mg/jour pour l'amitriptyline et de 10 mg/jour pour la nortriptyline. Il n'est pas nécessaire d'atteindre les doses antidépressives.

La **carbamazépine** reste indiquée dans la névralgie trigémينية qui est, par essence, une douleur neuropathique spécifique. Il est important de rappeler qu'il s'agit d'un tricyclique et que ses propriétés pharmacologiques s'inscrivent dans cette classe de médicaments. Son usage n'est plus d'actualité en raison notamment des effets secondaires et des interactions médicamenteuses.

Les **SNRIs** ou **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline** sont indiqués autant dans le traitement de la dépression que de celui de l'anxiété. C'est surtout en agissant sur la recapture de la noradrénaline que l'effet antalgique peut être obtenu, à des doses supérieures à l'effet

antidépresseur. La venlafaxine et la duloxétine sont les représentants principaux de cette catégorie avec un avantage pour la duloxétine. Pour celle-ci, la dose de départ est de 30 mg/jour. A noter que la duloxétine est également utilisée dans le traitement de l'incontinence urinaire.

La **gabapentine** et la **prégabaline** présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes et originales qui en font des médicaments de choix dans les traitements des douleurs neuropathiques. C'est leur action au niveau du récepteur $Ca_v\alpha_2\delta_1$ qui rend compte de leurs effets cliniques. Ces molécules, et surtout la gabapentine, ont été développées initialement pour le traitement de l'épilepsie, mais ce sont surtout leurs propriétés antalgiques qui sont exploitées. Leur intérêt est également pharmacologique : elles ne provoquent ni induction, ni inhibition enzymatique, n'exercent aucune interaction médicamenteuse (pas de liaisons aux protéines plasmatiques) et ont une biodisponibilité stable. Les doses doivent cependant être adaptées en cas d'insuffisance rénale. Les principaux effets secondaires sont de la somnolence, des troubles de l'équilibre, parfois de l'ataxie, une prise de poids (réversible). La dose de départ est de 100 à 300 mg/jour pour la gabapentine et de 75 à 150 mg/jour pour la prégabaline avec des doses pouvant aller jusqu'à 3.600 mg et 600 mg respectivement. Ces médicaments ne sont plus soumis à l'accord préalable du médecin conseil depuis plusieurs années, situation qui déjà à l'époque était difficilement justifiable.

Les **morphiniques** occupent une place dans le traitement des douleurs neuropathiques, même si tous n'ont pas le même spectre thérapeutique. A ce titre, l'oxycodone, la méthadone, le tramadol, et dans une moindre mesure la buprénorphine, ont montré une efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques, associées ou non au cancer, mais sans argument significatif pour les imposer systématiquement. Il faut tenir compte de la durée du traitement et des effets secondaires qui peuvent être invalidants, sans oublier la dépendance qui peut apparaître, même si celle-ci reste marginale. Toutefois, la douleur neuropathique ne constitue pas une contre-indication à l'usage de morphiniques. Il est essentiel d'insister sur l'importance d'une information claire concernant l'usage des morphiniques, qu'il s'agisse de douleurs liées au cancer ou non. La situation vécue actuellement aux Etats-Unis impose la plus grande prudence concernant un usage détourné des morphiniques, et qui conduit à une forme de contrat avec les patients (*OTA-Opioid Treatment Agreement*) les incitant à respecter les posologies et à restituer les médicaments non utilisés²¹.

Les **cannabinoïdes** ne sont pas disponibles en Belgique pour l'indication du traitement de la douleur, ce qui est certainement une erreur d'appréciation, mais que nous ne commenterons pas plus avant ici. Le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), tous deux composants du Sativex®, ont des effets antalgiques sur plusieurs types de douleur, y compris

les douleurs neuropathiques²². Des études contrôlées sont encore nécessaires, mais c'est aussi le cas pour la plupart des molécules précitées, tout en sachant que l'existence de récepteurs cannabinoïdes sur les voies de la douleur mériterait d'être exploitée avec davantage d'acuité.

PREVENTION

Il n'existe à proprement parler pas de traitement spécifique qui permettent de prévenir l'atteinte des nerfs périphériques, hormis le fait d'éviter les agents causaux, ce qui est un truisme. Dans le cadre des agents anticancéreux, l'amifostine ou la dexrazoxane, deux agents antioxydants, n'ont pas rencontrés les espoirs attendus, notamment en raison de l'interférence avec l'efficacité et du cisplatine et de l'adriamycine. Une autre molécule, le calmagofodipir, appartenant à la famille des produits de contraste utilisés en imagerie médicale, a des propriétés antioxydantes de type superoxyde dismutase, mais sans interférence avec les agents anticancéreux²³. Des études sont cependant nécessaires pour confirmer l'opportunité de l'usage de cette molécule en prévention.

D'autres substances (vitamine E, L-carnitine) ont été proposées dans le traitement des neuropathies, mais sans que les résultats soient significatifs. A noter que les complexes vitaminés ne sont d'aucune utilité, excepté en cas de carence avérée.

EN PRATIQUE

La prise en charge des douleurs neuropathiques demande autant une anamnèse fouillée et descriptive qu'un examen clinique et neurologique complet. L'identification du (ou des) agent(s) causal(aux) et leur élimination, ou du moins leur contrôle, sont essentielles. Le choix des traitements dépendra autant de la clinique que du contexte, et il faudra tenir compte des effets secondaires et des interactions avec les autres traitements. Les données de la littérature ne conduisent pas à un consensus général, ce qui est essentiellement lié au fait que les situations sont complexes et qu'au-delà d'une symptomatologie commune, les douleurs neuropathiques ne sont pas une entité homogène, d'autant que les lésions, visibles ou non, ont des conséquences fonctionnelles éminemment variables d'un cas à l'autre. Le tableau reprend, à titre indicatif, une procédure à suivre. Les galéniques en topique n'apportent que peu d'avantages aux traitements systémiques. Elle laisse le libre choix thérapeutique tout en précisant qu'il est opportun de privilégier le traitement le mieux toléré. A ce titre, les associations médicamenteuses ne se justifient que rarement, excepté en cas de douleurs liées au cancer pour lesquelles les morphiniques restent la pierre angulaire¹⁹.

CONCLUSION

Le traitement des douleurs neuropathiques s'appuie autant sur l'évaluation, l'identification de l'étiologie et bien entendu sur la clinique. De

Tableau : Approche des douleurs neuropathiques.

1. Identifier la (ou les) cause(s) de la douleur ;
2. Relever les traitements reçus et/ou les conditions médicales susceptibles de provoquer des douleurs neuropathiques, et si possible y remédier ;
3. Evaluer les traitements en cours (et pas uniquement les antalgiques) ;
4. Utiliser le DN 4 ou un autre questionnaire validé dans un but propédeutique et référentiel ;
5. Réaliser un examen neurologique approfondi ;
6. Evaluer les contre-indications éventuelles à l'administration des médicaments et informer le patient des effets secondaires possibles ;
7. S'il n'y a pas de contre-indication, instaurer la gabapentine ou la prégabaline. L'accord du médecin-conseil n'est pas requis ;
8. S'il n'y a pas d'effets secondaires ou de signes d'intolérance, et en cas de réponse clinique favorable, maintenir le traitement tout en le réévaluant. Majorer la posologie en cas d'absence de réponse optimale ;
9. Dans le cas contraire (effets secondaires, intolérance) passer à une autre molécule en fonction de la première prescrite (prégabaline ou gabapentine) ;
10. S'il n'y a pas de réponse favorable, proposer la duloxétine (deuxième ligne) ou un dérivé morphinique comme le tramadol ou l'oxycotin (troisième ligne) ;
11. Evaluer la possibilité d'un traitement topique (emplâtre de lidocaïne) ;
12. En toutes circonstances, évaluer la situation régulièrement.

nombreuses molécules sont disponibles et leur usage exige une excellente maîtrise de leur pharmacologie. Les associations, quoiqu'exceptionnelles, sont possibles, tout en tenant compte des interactions éventuelles.

Les échelles d'évaluation sont utiles, mais ne remplacent pas l'anamnèse. Elles ont par contre un rôle essentiel dans l'objectivation des symptômes et dans le suivi.

Quelle que soit son origine, la douleur se doit d'être dûment traitée.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. La douleur neuropathique. (consulté le 01/05/2017). Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD). [Internet]. <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-neuropathique>
2. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-62.
3. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J *et al*. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114(1-2):29-36.
4. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(8):1555-65.
5. Hans G, Masquelier E, De Cock P. The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study. *BMC Public Health*. 2007;7:170-82.
6. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-99.

7. Keele KD. The pain chart. *Lancet*. 1948;2(6514):6-8.
8. Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, Folly de Campos T, Lin CW. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(8):957-66.
9. Lossignol D. La douleur est-elle une norme universelle ? *Douleur Analg* 2012;25(10):186-92.
10. BPBPI - Brief Pain Inventory. (consulté le 01/05/2017). Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) [Internet]. http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/image_bpi.pdf
11. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res*. 2017;10:219-28.
12. Hans G, Deseure K, Adriaensen H. Endothelin-1-induced pain and hyperalgesia: a review of pathophysiology, clinical manifestations and future therapeutic options. *Neuropeptides*. 2008;42(2):119-32.
13. Smith TP, Haymond T, Smith SN, Sweitzer SM. Evidence for the endothelin system as an emerging therapeutic target for the treatment of chronic pain. *J Pain Res*. 2014;7:531-45.
14. Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol*. 2006;18(4):321-4.
15. Calmels P, Mick G, Perrouin-Verbe B, Ventura M; SOFMER (French Society for Physical Medicine and Rehabilitation). Neuropathic pain in spinal cord injury: identification, classification, evaluation. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(2):83-102.
16. Siddall PJ, Yezierski RP, Loeser JD. Pain following spinal cord injury : Clinical features, prevalence, and taxonomy. *International Association for the Study of Pain (IASP)-Newsletter*. 2000;3:3-7.
17. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, Kaye AD. Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(3):17-21.
18. Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:12-21.
19. Hurley RW, Adams MC, Benzon HT. Neuropathic pain: treatment guidelines and updates. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(5):580-7.
20. 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*. 2015; 14(2):162-73.
21. Rager JB, Schwartz PH. Defending Opioid Treatment Agreements: Disclosure, Not Promises. *Hastings Cent Rep*. 2017;47(3):24-33.
22. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-79.
23. Karlsson JO, Ignarro LJ, Lundström I, Jynge P, Almén T. Calmangafodipir [Ca₄Mn(DPDP)₅], mangafodipir (MnDPDP) and MnPLED with special reference to their SOD mimetic and therapeutic properties. *Drug Discov Today*. 2015;20(4):411-21.

Correspondance et tirés à part :

D. LOSSIGNOL
 Institut Jules Bordet
 Unité des Soins supportifs et palliatifs
 Boulevard de Waterloo, 121
 1000 Bruxelles
 E-mail : dominique.lossignol@bordet.be

Travail reçu le 9 mai 2017, accepté dans sa version définitive le 8 juin 2017.