

Paresthésies, dysesthésie, douleurs brûlantes, hyperalgésie et allodynie

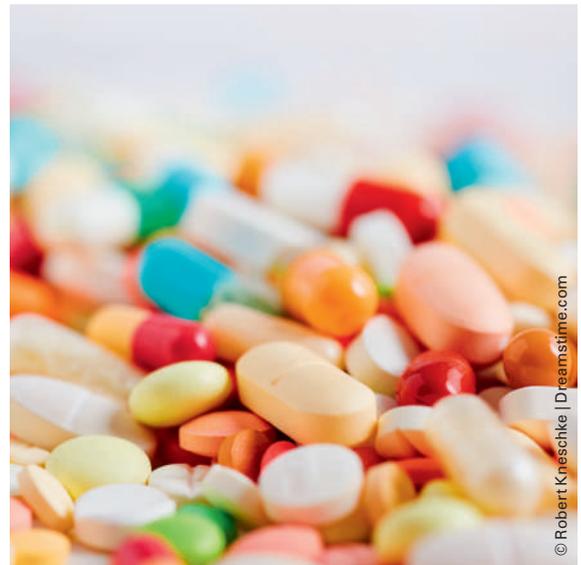
Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques

Matthias E. Liechti

Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

Quintessence

- Les antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques ou duloxétine), la gabapentine, la prégabaline et les opioïdes présentent une efficacité comparable en cas de douleurs neuropathiques.
- Le choix du médicament dépend des comorbidités et contre-indications (exception: carbamazépine, 1^{er} choix en cas de névralgie trigéminalle).
- Les objectifs thérapeutiques sont une réduction de la douleur à un niveau $\leq 3/10$ et une amélioration de la qualité de vie et du sommeil.
- La réponse au traitement ne peut être évaluée qu'au bout de quatre à huit semaines (titration et deux semaines de traitement par dose d'entretien).
- Lorsque la réponse ou la tolérance sont mauvaises, il convient de passer à un autre médicament. En cas de réponse partielle, une association à un autre médicament doit avoir lieu.
- La plupart des patients nécessitent un traitement par plusieurs médicaments. Les traitements combinés sont plus efficaces, mais entraînent également des effets indésirables supplémentaires.
- Des patches de capsaïcine ou de lidocaïne peuvent être utilisés comme médicaments topiques en cas de douleurs neuropathiques localisées.



© Robert Kneschke | Dreamstime.com

Introduction

Le présent article synoptique constitue une mise à jour de contributions précédentes portant sur le traitement des douleurs neuropathiques [1, 2], prenant en compte de nouvelles données [3–7]. L'accent y est mis sur le traitement pharmacologique. Le traitement non pharmacologique a déjà été discuté [1].

Les douleurs neuropathiques sont dues à une atteinte des voies afférentes et à une sensibilisation des neurones nociceptifs. Les formes fréquentes de douleur neuropathique périphérique incluent la polyneuropathie diabétique, la névralgie post-herpétique, les radiculopathies, ainsi que les lésions nerveuses chirurgicales et traumatiques. Les douleurs neuropathiques centrales peuvent notamment survenir en cas de lésions de la moelle épinière, d'AVC ou de sclérose en plaques [1]. Les douleurs neuropathiques sont caractérisées par des paresthésies, une dysesthésie, des douleurs brûlantes ou lancinantes, une hyperalgésie et une allodynie [1, 7]. Souvent employés en cas de douleurs nociceptives, le paracétamol et les AINS s'avèrent

inefficaces contre les douleurs neuropathiques [3]. En cas de douleurs neuropathiques, les antidépresseurs, anticonvulsivants, opioïdes et médicaments topiques sont utilisés. La suite de cet article traite plus en détails les différents groupes de médicaments.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs, qui inhibent la recapture de la sérotonine synaptique et de la noradrénaline synaptiques, présentent une efficacité analgésique en cas de douleurs neuropathiques. La réduction de la douleur est probablement due à une activité renforcée des voies descendantes, qui inhibe la transmission afférente de la douleur au niveau de la moelle épinière. Parmi les antidépresseurs à activité analgésique se trouvent les antidépresseurs tricycliques (ADT), ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline (IRSNa) duloxétine et venlafaxine. L'action analgésique des antidépresseurs peut être mise en évidence chez les patients atteints ou non de



Matthias E. Liechti

dépression et n'est donc pas due en premier lieu à l'effet antidépresseur [8, 9]. L'effet analgésique des ADT se manifeste un peu plus rapidement et à plus faible dose que leur action antidépressive. L'efficacité des différents ADT et IRSNa est comparable [10–13]. Les antidépresseurs sont également aussi efficaces que les anticonvulsivants [10, 12]. Les preuves relatives au bénéfice analgésique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont insuffisantes [10, 13].

L'efficacité des ADT est documentée par plusieurs études contrôlées concernant l'amitriptyline, la nortriptyline, la désipramine et l'imipramine [8, 10, 13–18]. Toutefois, certaines de ces études étaient de très petite taille [10]. Le nombre de sujets à traiter (NST) pour une réduction modérée de la douleur (30–50%) est de 3,6 (IC 95%: 3,0–5,4) [3, 10]. Les ADT sont peu onéreux et bien établis dans la pratique. Cependant, ils entraînent fréquemment des effets indésirables (tab. 2). Il s'agit souvent d'effets anticholinergiques, tels que sédation, sécheresse buccale, troubles mictionnels, troubles visuels, constipation et confusion, en particulier chez les patients âgés. Chez les patients de plus de 65 ans, les ADT ne doivent pas être employés à des doses supérieures à 75 mg/jour [19]. Les ADT doivent être faiblement dosés en début de traitement (10–25 mg une fois par jour) et pris le soir en raison de l'effet sédatif. En fonction de la tolérance, la dose quotidienne sera ensuite lentement augmentée par paliers de 25 mg/semaine. Il convient de traiter le patient à la dose tolérée maximale pendant au moins deux semaines avant d'évaluer sa réponse. Au total, six à huit semaines sont donc nécessaires à une tentative thérapeutique adaptée [20]. Chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou de troubles du rythme cardiaque, la prudence s'impose en raison de l'effet arythmogène des ADT [21] et la dose doit rester inférieure à 100 mg/jour [20]. Des doses d'ADT supérieures à 100 mg/jour sont associées à un risque accru de mort cardiaque subite [22].

Les IRSNa duloxétine et venlafaxine sont un peu mieux tolérés que les ADT, mais, vu le NST globalement plus élevé de 6,4 (5,2–8,4) pour une réduction de la douleur de 50%, ils sont probablement un peu moins efficaces [3]. Toutefois, la qualité des études, et ainsi les preuves d'efficacité de la duloxétine, sont meilleures par rapport aux ADT [3]. La duloxétine a principalement été examinée en détails en cas de douleurs liées à la polyneuropathie diabétique [3, 18, 23–28] et autorisée pour cette forme de polyneuropathie. Son efficacité est documentée pour une période de traitement allant jusqu'à un an [29]. En comparaison directe, la duloxétine (120 mg/jour) était aussi efficace

que l'amitriptyline (75 mg/jour) ou la prégabaline (600 mg/jour) chez les patients présentant une polyneuropathie diabétique douloureuse [12]. Dans une métaanalyse d'études randomisées contrôlées réalisées chez des patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, le NST pour une réduction de la douleur de 50% était de 5 (3–7) pour la duloxétine, et donc identique à ceux de la prégabaline et la gabapentine [30]. La duloxétine était également efficace en cas de douleurs neuropathiques liées à la sclérose en plaques [31]. En revanche, la duloxétine n'a pas été examinée en cas de névralgie post-herpétique. La duloxétine exerce une action stimulante sur le SNC [12]. Les effets indésirables les plus fréquents de la duloxétine sont nausées et troubles du sommeil. La duloxétine réduit le temps de sommeil par rapport à la prégabaline, qui améliore la qualité du sommeil [12]. En revanche, la prégabaline entraîne, de manière globale, davantage d'effets indésirables (fatigue et étourdissements) [12]. L'action analgésique de la duloxétine se manifeste souvent déjà au bout d'une semaine de traitement [25]. Ainsi, la duloxétine permet un ajustement plus rapide par rapport aux ADT [20]. Une dose quotidienne de 120 mg n'est la plupart du temps pas plus efficace que 60 mg et doit en règle générale être évitée [25]. Chez les fumeurs, la dégradation de la duloxétine est accélérée par le cytochrome P450(CYP)1A2, et une dose de 120 mg peut donc être indiquée.

Seules quelques études de petite taille portent sur la venlafaxine dans le contexte de douleurs neuropathiques [3, 10, 32]. En fonction des métaanalyses, le NST varie entre 3,1 (2,2–5,1) [10] et 6,4 (5,2–8,4) [3]. La venlafaxine (225 mg/jour) était aussi efficace que l'imipramine (150 mg) [11]. La venlafaxine était également efficace en complément de la gabapentine [33]. L'efficacité a été mise en évidence uniquement en cas de polyneuropathie diabétique et de neuropathie post-opératoire. L'information suisse sur le médicament ne mentionne pas les douleurs neuropathiques en tant qu'indication de la venlafaxine. Comme pour la duloxétine, il n'existe aucune étude concernant la venlafaxine en cas de névralgie post-herpétique [34].

Anticonvulsivants

Parmi les anticonvulsivants, la gabapentine et la prégabaline sont les premières substances recommandées pour le traitement des douleurs neuropathiques [18, 20, 21, 27]. La carbamazépine est le traitement (prophylaxie) de premier choix en cas de névralgie trigéminal. La gabapentine et la prégabaline se lient à la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques neuronaux voltage-dépendants au niveau du système nerveux

Tableau 1: Médicaments et dosages en cas de douleurs neuropathiques.

Substance	Dose initiale	Dose cible/d'entretien	Dose maximale possible
Antidépresseurs tricycliques (ADT)			
Amitriptyline (Saroten® retard)	10–25 mg 1/jour, le soir	25–100 mg 1/jour, le soir	150 mg
Nortriptyline (Nortrilen®)	10–25 mg 1/jour, le soir	25–100 mg 1/jour, le soir	150 mg
Imipramine (Tofranil®)	10–25 mg 1/jour, le soir	25–100 mg 1/jour, le soir	150 mg
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)			
Duloxétine (Cymbalta®)	1 × 30 mg le matin	1 × 60 mg/jour, le matin	120 mg/jour (rarement pertinente)
Venlafaxine (Efexor® ER et génériques)	1 × 37,5 mg le matin	150–225 mg/jour le matin	225 mg/jour
Anticonvulsivants			
Prégabaline (Lyrica®)	1 × 25–50 mg le soir	150–300 mg/jour	2 × 300 mg/jour
Gabapentine (Neurontin® et génériques)	3 × 100 mg/jour, à débiter le soir	1200–2400 mg/jour	3 × 1200 mg/jour
Carbamazépine (uniquement en cas de névralgie trigéminal)	200–400 mg/jour	600–800 mg/jour	1200 mg/jour
Opioides			
Morphine (génériques) à libération prolongée	2 × 10–30 mg/jour	individuelle	ouverte (240 mg/jour)
Oxycodone (Oxycontin® et génériques)	2 × 5–10 mg/jour	individuelle	ouverte (120 mg/jour)
Oxycodone/naloxone (Targin®)	2 × 5/2,5–10/5 mg/jour	individuelle	ouverte (120/60 mg/jour)
Buprénorphine transdermique (Transtec®)	35 µg/h, changement après 3,5 d	individuelle	ouverte (105 µg/h)
Hydromorphone (Palladon® retard, Journista®)	2 × 4 mg/jour	individuelle	ouverte (32 mg/jour)
Tramadol (Tramal® retard et génériques)	2 × 50–100 mg/jour	individuelle	2 × 200 mg/jour
Tapentadol à libération prolongée (Palexia® retard)	2 × 50 mg/jour	2 × 100–200 mg/jour	2 × 250 mg/jour
Médicaments topiques			
Patch de lidocaïne 5% (Neurodol®)	1–3 patchs/jour	1–3 patchs/jour	3 patchs/jour
Patch de capsaïcine 8% (Qutenza®)	1–4 patchs/3 mois	1–4 patchs/3 mois	1–4 patchs/3 mois

central (SNC), réduisent la libération de neurotransmetteurs, et ainsi la transmission de la douleur. L'efficacité et la tolérance de la gabapentine et la prégabaline sont comparables. La gabapentine est également proposée comme générique et coûte moins cher que la prégabaline. La prégabaline présente toutefois des avantages pharmacologiques. A fortes doses, la gabapentine est de plus en plus mal absorbée. Le rapport dose-concentration plasmatique et le rapport dose-efficacité sont linéaires pour la prégabaline, ce qui n'est pas le cas de la gabapentine [35]. La prégabaline permet éventuellement d'atteindre plus rapidement une dose d'entretien efficace [36].

L'efficacité de la gabapentine [3, 37–40] et de la prégabaline [3, 18, 30, 36, 41–47] est bien documentée en cas de polyneuropathie diabétique et de neuropathie post-herpétique. Pour la prégabaline, le NST pour une réduction de la douleur de 50% est de 4,5 (3–8) [18, 30, 48] en cas de polyneuropathie diabétique. Une méta-analyse récente, incluant également des études non publiées, a obtenu un NST de 8 (7–9) pour toutes les douleurs neuropathiques [3]. L'efficacité de la prégaba-

line a également été démontrée pour la neuropathie post-traumatique/post-opératoire [47, 49], la radiculopathie [50] et la lésion de la moelle épinière [51]. En Suisse, l'indication de la prégabaline inclut le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales. Les effets indésirables les plus fréquents de la prégabaline sont étourdissements (30%), fatigue (15%), œdèmes périphériques (10%) et perte de poids (5%) [36]. La prégabaline améliore le sommeil et possède une action anxiolytique [51, 53]. Les troubles du sommeil et de l'anxiété constituent souvent des problèmes concomitants chez les patients souffrant de douleurs chroniques [54–56]. Ainsi, la prégabaline présente aussi un effet souhaité supplémentaire. En raison des propriétés sédatives de la prégabaline, l'élévation de la dose doit avoir lieu lentement, surtout chez les patients âgés. Le traitement commence par 25–50 mg de prégabaline une fois par jour le soir. L'élévation de la dose dépend de la réponse individuelle et de la tolérance. Idéalement, il convient d'attendre quelques jours avant d'augmenter la dose à 2–3 × 50 mg/jour, ce qui est plus lent que ce que dé-

Tableau 2: Effets indésirables et contre-indications des médicaments destinés au traitement des douleurs neuropathiques.

Médicament	Effets indésirables pertinents	Contre-indications
Antidépresseurs tricycliques		
Amitriptyline, nortriptyline, imipramine	Sédation, sécheresse buccale, constipation, prise de poids, hypotension orthostatique, rétention urinaire	Troubles du rythme cardiaque, glaucome, hyperplasie prostatique, risque accru de chutes, épilepsie, insuffisance cardiaque
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline		
Duloxétine	Nausée, insomnie	Insuffisance hépatique, insuffisance rénale grave, hypertension incontrôlée, épilepsie incontrôlée
Venlafaxine	Hypertension, nausée, insomnie, somnolence	Hypertension incontrôlée
Anticonvulsivants		
Prégabaline, gabapentine	Sédation, étourdissements, œdèmes périphériques, prise de poids	Insuffisance cardiaque
Carbamazépine	Réactions cutanées, hyponatrémie	
Opioides		
Morphine, oxycodone, buprénorphine, hydromorphone	Nausée, constipation, sédation, étourdissements, confusion	Dépression respiratoire
Oxycodone-naloxone	Nausée, sédation, étourdissements, confusion	Dépression respiratoire, insuffisance hépatique modérée à grave
Tramadol	Nausée, constipation, syndrome sérotoninergique	Epilepsie incontrôlée, médicaments sérotoninergiques
Tapentadol (à libération prolongée)	Sécheresse buccale, sédation, nausée	Dépression respiratoire, épilepsie incontrôlée
Traitement topique		
Patch de lidocaïne	Rougeur locale	Aucune
Patch de capsaïcine	Sensation locale de brûlure	Aucune

crivent l'information sur le médicament et de nombreuses recommandations. Une dose de 150 mg par jour (également 2 × 75 mg) est déjà efficace. La dose peut être augmentée de manière flexible de 150 mg maximum par semaine, pour atteindre 300 mg/jour. La dose maximale de 600 mg/jour est mal tolérée et ne doit être employée qu'en cas exceptionnels [43].

Les anticonvulsivants tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le topiramate et le valproate ont été examinés en cas de douleurs neuropathiques et se sont avérés en partie efficaces dans certaines études [18, 48, 57–62]. Cependant, le profil efficacité/effets indésirables de ces anticonvulsivants est globalement mauvais [27, 63]. Leur utilisation est donc réservée à des situations spéciales et n'entre en considération que pour des formes centrales. La carbamazépine est le médicament de première intention en cas de névralgie trigéminal [1, 64]. La carbamazépine et l'oxcarbazépine sont des inducteurs des enzymes CYP, et interagissent donc avec le métabolisme de nombreux médicaments. Les effets indésirables pertinents de la carbamazépine incluent réactions cutanées allergiques [65] et hyponatrémie [66]. Les réactions cutanées apparaissent principalement lors des premiers mois suivant l'initiation du traitement. Pour cette raison, une observation clinique et des contrôles biologiques sont indiqués au moins une

fois par mois durant les premiers mois de traitement. Un génotypage (HLA-B*3101 chez les Caucasiens et HLA-B*1502 chez les patients issus de certains pays asiatiques) est recommandé avant la prise de carbamazépine, afin de réduire le risque de réaction cutanée [65, 67]. L'oxcarbazépine provoque moins de réactions cutanées et d'induction enzymatique, mais davantage d'hyponatrémies [66].

Opioides

Il existe diverses métaanalyses d'études contrôlées randomisées concernant l'efficacité et la sécurité des opioïdes en cas de douleurs neuropathiques chroniques [3–5, 68, 69]. La morphine, l'oxycodone, le tramadol et le tapentadol ont été examinés principalement chez des patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse et de névralgie post-zostérienne [5, 70–80]. En cas de douleurs neuropathiques, les opioïdes sont efficaces sur une période de quatre à douze semaines [5, 69]. Malgré des différences pharmacologiques [81, 82], il n'existe aucune preuve de différence d'efficacité contre les douleurs neuropathiques entre les divers opioïdes [5, 68, 69]. La morphine jusqu'à une dose de 240 mg/jour et l'oxycodone jusqu'à une dose de 120 mg/jour ont le plus fréquemment été examinées dans des études [3]. Les opioïdes

réduisent les douleurs neuropathiques au moins aussi efficacement que les ADT [75, 83] et les anticonvulsivants [70]. Cependant, diverses directives recommandent les antidépresseurs et anticonvulsivants comme traitement de première intention en cas de neuropathie, et de n'employer des opioïdes que lorsque d'autres substances ont échoué [21, 84, 85]. La réticence à l'utilisation d'opioïdes comme traitement de première intention est l'expression de doutes concernant leur sécurité à long terme [21]. Une nouvelle directive allemande S3 (S3: directive comprenant tous les éléments d'un développement systématique = analyse logique, décisionnelle et analyse du résultat) [86] mentionne toutefois également les opioïdes comme option thérapeutique de première intention en cas de neuropathie pour une durée de quatre à douze semaines. Des opioïdes doivent être proposés au cas de polyneuropathie diabétique et peuvent l'être en cas de névralgie post-zostérienne [86]. En cas de douleur fantôme, de lésion de la moelle épinière et de radiculopathie douloureuse, des opioïdes peuvent également être proposés [83, 86–88]. Les opioïdes se sont avérés efficaces en cas de douleurs dorsales chroniques [89, 90] et aussi, dans des études ouvertes de plus longue durée, en cas de radiculopathie [90–92]. En cas de polyneuropathies dues au VIH, aux médicaments, à l'alcool, etc., une tentative thérapeutique individuelle est recommandée [86], toutefois les études randomisées manquent à ce sujet.

Un traitement opioïde de longue durée (>3 mois) peut être proposé chez les patients atteints de douleurs neuropathiques chroniques dans la mesure où une réduction significative de la douleur ou une amélioration fonctionnelle ont été obtenues sous traitement opioïde à durée limitée (quatre à douze semaines) [86, 90–92]. Il convient alors de noter qu'il n'existe que peu d'études relatives à l'administration prolongée d'opioïdes en cas de neuropathie [93, 94] et la plupart des données de longue durée ont été recueillies auprès de patients souffrant de douleurs liées à l'arthrose et de maux de dos [90–92].

Les opioïdes peuvent être employés en première intention notamment lorsqu'une maladie concomitante, telle qu'un trouble du rythme cardiaque ou une obésité, s'opposent à l'utilisation d'ADT ou de prégabaline. Une administration prolongée (>3 mois) d'opioïdes ne doit avoir lieu qu'en cas de réponse favorable et s'avère efficace et pertinente chez environ un quart des patients. Au bout de six mois, la réponse doit être vérifiée, par exemple à l'aide d'une réduction de la dose ou d'une pause thérapeutique. Les opioïdes constituent la seule classe médicamenteuse agissant rapidement et peuvent ainsi permettre temporairement

un soulagement rapide de la douleur en cas de douleurs neuropathiques aiguës et pendant la phase de titration d'antidépresseurs ou anticonvulsivants [21]. Enfin, les exacerbations algiques peuvent être traitées par une association éprouvée entre antidépresseurs ou anticonvulsivants et opioïdes [21].

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement opioïde des douleurs neuropathiques sont nausée, vomissements, constipation, torpeur, étourdissements et confusion [68, 69, 78]. Des laxatifs doivent toujours être prescrits de manière concomitante dès l'initiation d'un traitement opioïde. L'association oxycodone/naloxone [95–98] ou le tapentadol [99, 100] constituent des alternatives pour diminuer la constipation induite par les opioïdes. Lors de l'utilisation de l'association oxycodone/naloxone, la naloxone, antagoniste des récepteurs des opiacés agissant uniquement par voie entérale, régule le temps de transit accru par l'oxycodone [101].

Les effets indésirables possibles, qui font spécialement l'objet de controverses en cas d'administration de longue durée, sont hypogonadisme, abus, chutes avec fractures, mortalité accrue, déficits cognitifs et hyperalgésie liée aux opioïdes [34, 82, 90, 102–105]. Le risque de fractures baisse après la phase de titration, à mesure que la durée de traitement augmente, les effets indésirables sur le SNC se trouvant originellement au premier plan durant l'ajustement [106]. Chez les patients dont la consommation de substances est connue ou atteints de maladies psychiatriques concomitantes, le risque de d'abus peut être réduit en évitant les opioïdes [107–112]. Le risque d'une dépendance opioïde est inférieur à 0,3%, il s'élève toutefois à près de 5% en présence de comorbidité psychiatrique ou d'antécédents d'addiction [113]. En présence d'un soupçon d'hyperalgésie, il convient de réduire progressivement la dose ou de passer à un autre opioïde. En principe, il n'existe aucune dose maximale pour les opioïdes et le dosage doit avoir lieu individuellement en fonction du tableau clinique. Toutefois, la prudence s'impose pour des doses à partir de 120–180 mg/jour d'équivalent morphine [86]. D'autre part, des doses supérieures sont nécessaires lorsque l'aspect neuropathique de la douleur est plus prononcé. Par ailleurs, les doses efficaces des études cliniques sont souvent plus élevées [5, 71, 75, 76]. Pour des recommandations supplémentaires relatives au traitement opioïde, nous vous renvoyons aux articles précédents de cette revue [1, 2, 82, 86].

Le tramadol et le tapentadol ont été présentés avec les opioïdes purs, car la plupart de leurs propriétés pharmacologiques en cas de douleurs neurologiques ne se distinguent pas de celles des opioïdes purs [5,

73, 74, 77–80, 90, 114–117]. Concernant les effets indésirables du tramadol, il convient de prendre en compte certains aspects supplémentaires. Le tramadol inhibe les transporteurs de sérotonine [118], peut ainsi déclencher un syndrome sérotoninergique ainsi que des convulsions [119, 120] et entraîne souvent des nausées. L'association avec d'autres substances sérotoninergiques, telles que les inhibiteurs de la MAO (monoamine oxydase), et d'autres antidépresseurs ou médicaments inhibiteurs du CYP2D6 [120–123] doit donc être évitée. En comparaison avec le tramadol, le tapentadol est métabolisé indépendamment du CYP, sa tolérance est meilleure et le risque d'un syndrome sérotoninergique supposément plus faible [117, 124]. Le tapentadol est un analgésique à action double présentant un effet opioïde et une inhibition du transporteur de noradrénaline, combinant ainsi les propriétés actives des opioïdes à celles des antidépresseurs [99, 124–126]. Par rapport aux opioïdes purs, les effets indésirables sont similaires [79]. Toutefois, pour une analgésie comparable, les effets indésirables typiques des opioïdes surviennent moins souvent, tandis que la sécheresse buccale est plus fréquente [99, 100].

Médicaments topiques

Les médicaments topiques efficaces sont les patchs de lidocaïne (5%), les patchs de capsaïcine (8%) et la toxine botulique. Les patchs de lidocaïne sont efficaces en cas de névralgie post-herpétique et constituent le traitement de première intention chez les patients âgés, en raison des effets indésirables limités [34, 127, 128]. Toutefois, la qualité des preuves d'efficacité des patchs de lidocaïne est faible [3]. En Suisse, Neurodol Tissugel® est actuellement disponible sur le marché avec l'indication «douleurs post-herpétiques». Il est possible d'appliquer jusqu'à trois patchs sur la zone douloureuse pour une durée maximale de 12 h. Ensuite, un intervalle de 12 h sans application est à respecter jusqu'au prochain traitement.

La capsaïcine active le récepteur de la douleur TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), ce qui entraîne une sensation de brûlure lors de la première application et exige un traitement préalable par un gel de lidocaïne. Après utilisation, les récepteurs TRPV1 sont durablement désensibilisés. En cas de neuropathie post-herpétique, le patch de capsaïcine hautement dosé à 8% est utilisé pendant 30 minutes au niveau des pieds (par ex. en cas de neuropathie due au VIH) ou pendant 60 minutes sur d'autres parties du corps. L'action dure jusqu'à trois mois et le traitement peut être répété tous les trois mois. Des effets

indésirables locaux, tels que douleurs, rougeurs et sensations de brûlure, peuvent survenir. En raison du caractère fortement irritant de la substance, l'utilisation requiert des mesures de précaution et exige donc beaucoup d'efforts au cabinet médical. Il n'existe aucune donnée ni aucune autorisation chez les patients diabétiques. Avec un NST de 11 (7–19) [3], la réponse au traitement par capsaïcine est plutôt mauvaise. Dans une étude ouverte randomisée, le patch de capsaïcine n'était toutefois pas inférieur au traitement par prégabaline en termes d'efficacité [129].

Un traitement à base de toxine botulique, administré par voie sous-cutanée au niveau des zones douloureuses, a été examiné dans de petites études pilotes en cas de neuropathie diabétique [130], de névralgie post-herpétique [131], de névralgie trigéminal [132] et de douleurs liées à une amputation [133]. Le NST était globalement de 1,9 (1,5–2,4) [3]. Ces résultats doivent encore être confirmés par des études de plus grande ampleur.

Choix du médicament

Le tableau 1 présente les dosages des différents médicaments. Le tableau 2 expose les effets indésirables et contre-indications [1, 3, 5, 7, 18, 27, 67, 84, 94, 127, 134]. En cas de polyneuropathie diabétique, les ADT, la duloxétine, la venlafaxine, la gabapentine, la prégabaline et les opioïdes sont utilisés [21, 84, 85]. En cas de névralgie post-herpétique, les patchs de lidocaïne et de capsaïcine sont en outre disponibles, tandis que la duloxétine et la venlafaxine ne sont pas envisageables [21, 84]. La vaccination contre le zona (Zostavax®) réduit à la fois la survenue d'un herpès zoster et la névralgie post-zostérienne [135]. Le traitement antiviral n'empêche probablement pas la névralgie post-zostérienne [136]. En cas de neuropathies centrales, la gabapentine, la prégabaline, les ADT et les opioïdes sont employés [21, 34, 137]. La névralgie trigéminal est en premier lieu traitée par carbamazépine ou oxcarbazépine [85].

La sélection initiale du médicament doit avant tout tenir compte des maladies concomitantes du patient [20, 138, 139]. Les ADT doivent être évités en cas de glaucome, d'hypotension orthostatique et chez les patients gériatriques présentant un risque de confusion. Les étourdissements et chutes s'opposent à l'utilisation d'ADT et de prégabaline. En présence de maladies cardiaques et d'hypertension, la venlafaxine et les ADT ne sont pas idéaux. En cas d'insuffisance rénale, la dose de prégabaline et gabapentine doit être réduite. Parmi les opioïdes, l'oxycodone (combinée à la naloxone), le tramadol, l'hydromorphone à dose ré-

duite et la buprénorphine à dose habituelle peuvent être administrés en cas d'insuffisance rénale [82]. Une dépression est en faveur de la duloxétine, la venlafaxine ou les ADT en premier choix et s'oppose clairement aux opioïdes. En cas d'anxiété, la prégabaline ou les antidépresseurs sont pertinents, les opioïdes, en revanche, non indiqués. En présence de troubles du sommeil, la prégabaline ou l'amitriptyline sont pertinentes et la duloxétine est à éviter. En cas d'obésité, aucune prise de poids n'est observée sous duloxétine et opioïdes, contrairement à la prégabaline ou aux ADT. Lorsque les coûts se trouvent au premier plan, les ADT, les opioïdes et la gabapentine sont moins onéreux.

Adaptation du traitement

Lorsqu'un médicament permet d'obtenir une réduction de la douleur de $\leq 3/10$, le traitement est poursuivi. Si une dose et une durée de traitement (quatre à six semaines) adéquates ne permettent pas de réduire suffisamment la douleur, il convient de passer à un autre médicament. Les études montrent que la réponse à un médicament n'est pas prédictive de la réponse à une autre substance [75]. Cela signifie que l'efficacité ou l'inefficacité d'un médicament doivent être établies par des essais chez chaque patient. Si l'amélioration n'est que partielle ($\geq 4/10$) malgré un traitement adéquat, il convient d'administrer un médicament supplémentaire [21]. Globalement, la réponse des douleurs neuropathiques aux différents médicaments est plutôt modérée et surestimée dans les études publiées [3]. Une métaanalyse actuelle de données également non publiées a observé, pour une réduction de l'intensité algique de 50%, des valeurs de NST plus mauvaises s'élevant à 3,6 (95% IC: 3,0–4,4) pour les ADT, 6,4 (5,2–8,4) pour les IRSNa, 7,5 (6–9) pour la prégabaline et la gabapentine, 4,3 (3,4–5,8) pour les opioïdes forts et 11 (7,4–19) pour les patchs de capsaïcine [3]. Pour la plupart des patients, l'efficacité d'un médicament est donc insuffisante.

Traitements combinés

Plus de la moitié des patients requièrent un traitement combiné [85]. Ce dernier permet d'obtenir une analgésie significativement meilleure à des doses médicamenteuses plus faibles par rapport à la monothérapie, mais entraîne aussi davantage d'effets indésirables [70]. L'association médicamenteuse permet néanmoins de réduire les doses de chaque médicament pour une efficacité globalement meilleure. Une amélioration de l'efficacité analgésique a été dé-

montrée pour l'association opioïde/anticonvulsivant (morphine/gabapentine) par rapport à la morphine ou la gabapentine seules [70]. La combinaison oxycodone/gabapentine s'est avérée plus efficace que la gabapentine seule [140]. Dans une étude ouverte, l'association oxycodone/prégabaline était plus efficace et mieux tolérée que la prégabaline seule, ce qui était associé à une amélioration de la qualité de vie [141]. L'ajout d'une faible dose d'opioïde (oxycodone 10 mg) à la prégabaline n'a toutefois fourni aucun bénéfice analgésique supplémentaire [142]. L'association anticonvulsivant/antidépresseur (gabapentine/nortriptyline) a également montré une amélioration significative de l'efficacité analgésique par rapport à la gabapentine ou la nortriptyline seules [17]. De même, l'association gabapentine/venlafaxine était plus efficace que la gabapentine seule contre les douleurs liées à la polyneuropathie diabétique [33].

La combinaison de tapentadol à un anticonvulsivant est possible et pertinente sur le plan pharmacologique, mais n'apporte guère de plus-value du point de vue clinique [116]. Étant donné que le tapentadol présente les effets significatifs d'un antidépresseur en termes d'analgésie, l'association du tapentadol à un antidépresseur ne semble pas pertinente sur le plan pharmacologique, sauf si ce dernier est indiqué en raison d'une dépression. Une association est néanmoins possible [117].

Résumé

L'efficacité des médicaments systémiques est comparable dans les études. Tous peuvent en principe être employés pour initier le traitement [3, 6, 48, 139, 143]. La réponse à une substance doit être testée individuellement chez chaque patient. Le choix en début de traitement et en cas de traitements combinés dépend des effets indésirables et contre-indications des médicaments, ainsi que des maladies concomitantes du patient [20, 138, 139].

Remerciements

Je remercie le Dr Klaus Bally, du Centre universitaire de médecine de famille de Bâle, et le Prof. Stefan Krähenbühl, du département de pharmacologie et toxicologie cliniques de l'Hôpital universitaire de Bâle, pour l'examen du texte.

Financement / Conflits d'intérêts potentiels

L'auteur déclare des soutiens financiers par les sociétés suivantes, mais sans aucune relation avec cet article: Astra Zeneca, Gruenenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Robapharma, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Prof. Matthias E. Liechti
Abteilung für Klinische
Pharmakologie & Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
[matthias.liechti\[at\]usb.ch](mailto:matthias.liechti[at]usb.ch)

Literatur / Références

- [1] Renaud S, Besson M, Cedraschi C, Landmann G, Suter MR, Taub E, et al. Chronische neuropathische Schmerzen. *Schweiz Med Forum* 2011;47:3–20.
- [2] Aeschlimann A, Buettner UW, Desmeules JA, de Stoutz ND, Eychmüller S, Limacher F, et al. Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen. Teil 2. *Schweiz Med Forum* 2005;5:1107–13.
- [3] 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.
- [4] Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD010692.
- [5] Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefert R, Petzke F, Hauser W. [Opioids in chronic neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration.]. *Schmerz* 2014.
- [6] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–e88.
- [7] Baron R. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. Germany: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2012.
- [8] Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589–96.
- [9] Perahia DG, Pritchett YL, Desai D, Raskin J. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:311–7.
- [10] Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005454.
- [11] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284–9.
- [12] Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012;35:2451–8.
- [13] Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250–6.
- [14] Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH. A comparison of amitriptyline and meprobamate in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313–23.
- [15] Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram LF. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1984;251:1727–30.
- [16] Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera JG, Gonzalez-Barranco J, Lozano-Castaneda O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind crossover study. *Pain* 1985;23:395–400.
- [17] Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252–61.
- [18] Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758–65.
- [19] American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616–31.
- [20] Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3–14.
- [21] O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122:S22–32.
- [22] Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:234–41.
- [23] Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346–56.
- [24] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109–18.
- [25] Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411–20.
- [26] Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29 Suppl:2536–46.
- [27] NICE. Neuropathic pain – pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. In: Excellence NifHaC, editor, 2013.

- [28] Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig* 2011;2:132–9.
- [29] Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29–40.
- [30] Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9:6.
- [31] Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract* 2014;14:732–44.
- [32] Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697–706.
- [33] Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001;3:53–62.
- [34] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51.
- [35] Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:661–9.
- [36] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448–54.
- [37] Sang CN, Sathyanarayana R, Sweeney M, Investigators DMS. Gastroretentive gabapentin (G-GR) formulation reduces intensity of pain associated with postherpetic neuralgia (PHN). *Clin J Pain* 2013;29:281–8.
- [38] Zhang L, Rainka M, Freeman R, Harden RN, Bell CF, Chen C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *J Pain* 2013;14:590–603.
- [39] Serpell MG. Neuropathic pain study g. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557–66.
- [40] Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837–42.
- [41] Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–10.
- [42] Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–60.
- [43] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254–63.
- [44] Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26–35.
- [45] Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP, Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12:203–13.
- [46] Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther* 2011;33:159–66.
- [47] Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther* 2010;32:2370–85.
- [48] Rutkove SB. A 52-year-old woman with disabling peripheral neuropathy: review of diabetic polyneuropathy. *JAMA* 2009;302:1451–8.
- [49] van Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol* 2010;17:1082–9.
- [50] Saldana MT, Navarro A, Perez C, Masramon X, Rejas J. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int* 2010;30:1005–15.
- [51] Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792–800.
- [52] Roth T, van Seventer R, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2411–9.
- [53] Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, Mandel FS. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:214–22.
- [54] Argoff CE. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain* 2007;23:15–22.
- [55] Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2004;5 Suppl 1:S9–S27.
- [56] Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001;5:379–89.

- [57] McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995;311:1047–52.
- [58] Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505–9.
- [59] Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865–73.
- [60] Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543–54.
- [61] Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: A randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 2014;155:2263–73.
- [62] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD005451.
- [63] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010567.
- [64] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013–28.
- [65] Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126–33.
- [66] Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005;65:1976–8.
- [67] Swissmedic. *Arzneimittelinformation*. Bern: Schweizerisches Heilmittelinstitut, 2013.
- [68] Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043–52.
- [69] McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006146.
- [70] Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
- [71] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927–34.
- [72] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71–8.
- [73] Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842–6.
- [74] Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85–90.
- [75] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015–21.
- [76] Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837–41.
- [77] Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104:323–31.
- [78] Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, Vinik AI, Lange B, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig* 2015;35:95–108.
- [79] Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151–62.
- [80] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014;37:2302–9.
- [81] Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* 2012;15:ES93–110.
- [82] Liechti ME. Pharmakologie von Schmerzmitteln für die Praxis-Teil 2: Opiode. *Schweiz Med Forum* 2014;14:460–4.
- [83] Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130:66–75.
- [84] Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.
- [85] Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007;12:13–21.
- [86] Hauser W, Bock F, Engeser P, Tolle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:732–40.
- [87] Norrbrink C, Lundberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2009;25:177–84.
- [88] Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109:289–96.

- [89] Petzke F, Welsch P, Klose P, Schaefer R, Sommer C, Hauser W. [Opioids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration.]. *Schmerz* 2014.
- [90] Hauser W, Bernardy K, Maier C. [Long-term opioid therapy in chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in open-label extension trials with study duration of at least 26 weeks.]. *Schmerz* 2014.
- [91] Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:2484–90.
- [92] Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10:416–27.
- [93] Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000;14:65–70.
- [94] Richarz U, Waechter S, Sabatowski R, Szczepanski L, Binsfeld H. Sustained safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release (OROS(R) hydromorphone ER) compared with twice-daily oxycodone controlled-release over 52 weeks in patients with moderate to severe chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2013;13:30–40.
- [95] Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531–43.
- [96] Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De Andres J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3503–12.
- [97] Hermanns K, Junker U, Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain – results from a large observational study. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:299–311.
- [98] Lazzari M, Sabato AF, Caldaruolo C, Casali M, Gafforio P, Marcassa C, et al. Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anticonvulsant therapy for noncancer neuropathic pain: an observational analysis. *Curr Med Res Opin* 2014;30:555–64.
- [99] Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM. [Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone. A meta-analysis of randomized controlled comparative studies]. *Schmerz* 2012;26:16–26.
- [100] Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Haufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010;27:381–99.
- [101] Smith K, Hopp M, Mundin G, Bond S, Bailey P, Woodward J, et al. Naloxone as part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:427–39.
- [102] Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170:1979–86.
- [103] Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, DeVries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription. *Clin J Pain* 2014;30:557–64.
- [104] Buss T, Leppert W. Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients: an underestimated clinical problem. *Adv Ther* 2014;31:153–67.
- [105] Schiltewolf M, Akbar M, Hug A, Pfuller U, Gantz S, Neubauer E, et al. Evidence of specific cognitive deficits in patients with chronic low back pain under long-term substitution treatment of opioids. *Pain Physician* 2014;17:9–20.
- [106] Li L, Setoguchi S, Cabral H, Jick S. Opioid use for noncancer pain and risk of fracture in adults: a nested case-control study using the general practice research database. *Am J Epidemiol* 2013;178:559–69.
- [107] Compton WM, Volkow ND. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:103–7.
- [108] Sullivan MD, Howe CQ. Opioid therapy for chronic pain in the United States: Promises and perils. *Pain* 2013.
- [109] Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Gerhard GS, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction* 2010;105:1776–82.
- [110] Turk DC, Swanson KS, Gatchel RJ. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis. *Clin J Pain* 2008;24:497–508.
- [111] Skala K, Reichl L, Ilias W, Likar R, Grogl-Aringer G, Wallner C, et al. Can we predict addiction to opioid analgesics? A possible tool to estimate the risk of opioid addiction in patients with pain. *Pain Physician* 2013;16:593–601.
- [112] Watson CP, Watt-Watson JH, Chipman ML. Chronic noncancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manag* 2004;9:19–24.
- [113] Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006605.
- [114] Palomba R, Graffi M, Melillo R, Bonaccia P, Rossi R. Efficacy and safety of tapentadol, compared with oxycodone associated with duloxetine, in painful diabetic neuropathy. *Translational Medicine* 2012;51.
- [115] Baron R, Kern U, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Tolerability of a Moderate Dose of Tapentadol Prolonged Release for Managing Severe, Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: An Open-label Continuation Arm of a Randomized Phase 3b Study. *Pain Pract* 2014.
- [116] Baron R, Martin-Mola E, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol

- Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. *Pain Pract* 2014.
- [117] Sanchez Del Aguila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical Considerations for the Use of Tapentadol Prolonged Release for the Management of Severe Chronic Pain. *Clin Ther* 2015;37:94–113.
- [118] Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994;47 Suppl 1:3–7.
- [119] Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;20:1423–31.
- [120] Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:17–21.
- [121] Shahani L. Tramadol precipitating serotonin syndrome in a patient on antidepressants. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:E52.
- [122] Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Kirchheiner J. Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry* 2004;161:1129.
- [123] Hagelberg NM, Saarikoski T, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Turpeinen M, et al. Ticlopidine inhibits both O-demethylation and renal clearance of tramadol, increasing the exposure to it, but itraconazole has no marked effect on the ticlopidine-tramadol interaction. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:867–75.
- [124] Tzschentke TM, Christoph T, Schroder W, Englberger W, De Vry J, Jahnel U, et al. [Tapentadol: with two mechanisms of action in one molecule effective against nociceptive and neuropathic pain. Preclinical overview]. *Schmerz* 2011;25:19–25.
- [125] Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B, Christoph T, Englberger W, De Vry J, et al. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:483–96.
- [126] Xu XS, Etropolski M, Upmalis D, Okamoto A, Lin R, Nandy P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of opioid-induced gastrointestinal side effects in patients receiving tapentadol IR and oxycodone IR. *Pharm Res* 2012;29:2555–64.
- [127] Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014;371:1526–33.
- [128] Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996;65:39–44.
- [129] Haanpää M, Ernault E, Abdulahad A. Tolerability of treatment in the elevate open-label, randomized, multicentre, non-inferiority study: Qutenza versus pregabalin. International Association for the Study of Pain 15th World Congress on Pain. Buenos Aires, Argentina, 2014.
- [130] Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng JJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473–8.
- [131] Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2013;29:857–64.
- [132] Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2012;32:443–50.
- [133] Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain* 2012;28:108–12.
- [134] O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95–112.
- [135] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–84.
- [136] Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006866.
- [137] Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruijs MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008;136:150–7.
- [138] Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2006;81:S12–25.
- [139] Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Hauser W. [Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics?: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration.]. *Schmerz* 2014.
- [140] Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804–13.
- [141] Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini Baldeschi G, Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009;61:129–37.
- [142] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010;11:462–71.
- [143] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589–94.