UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012 *THESE N°: 271*

TRAITEMENT MEDICAL DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 21 Décembre 2012

PAR

Mr. Samir MRABTI
Né le 11 Septembre 1986 à Meknès
De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Douleur neuropathique – Anti dépresseurs – Anti épileptiques – Opiacés – Recommandations thérapeutiques.

JURY

Mr. A. MAHMOUDI Professeur de Réanimation-Anesthésie	**PRESIDENT**
Mr. S. M. HANAFI Professeur de Réanimation-Anesthésie	**RAPPORTEUR**
Mr. M. EL BAAJ Professeur de Médecine Interne	**JUGES**
Mr. A. EL KARTOUTI Professeur de Pharmacie	

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :
Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.	Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam	Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2.	Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
3.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
4.	Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5.	Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
6.	Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7.	Pr. BENSOUDA Mohamed	Anatomie
8.	Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
9.	Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI	Physiologie

Novembre 1983

10.	Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
11.	Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
12.	Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

13.	Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
14.	Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
15.	Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
16.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
17.	Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
18.	Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

19.	Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
20.	Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
21.	Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
22.	Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
23.	Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

24.	Pr. AJANA Ali	Radiologie
25.	Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
26.	Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
27.	Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
28.	Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
29.	Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
30.	Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
31.	Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
32.	Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
	Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

34.	Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
35.	Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
36.	Pr. FAIK Mohamed	Urologie
37.	Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
38.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

39.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
40.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
41.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
42.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
43.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
44.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
45.	Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
46.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
47.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
48.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
49.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50.	Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
51.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
52.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
53.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
55.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
57.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
66.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
67.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
71.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

84.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie

87.	Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
88.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
94.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96.	Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109.	Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

124. Mars 1995

125. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
126. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
127. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
129. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
130. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
131. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
132. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
134. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
135. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
136. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
138. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
139. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
140. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
141. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
142. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
143. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
144. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

145. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
146. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
147. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
148. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
149. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
150. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
151. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
152. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
153. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
154. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
155. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
156. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
157. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

158. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
159. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
160. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
161. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
162. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
163. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie

164. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
165. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
166. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
167. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
168. Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
169. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
170. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
171. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
172. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
173. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
174. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
175. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

177. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
178. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
179. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
180. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
181. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
182. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
183. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
184. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
185. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

186. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
187. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
188. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

189. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
190. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
191. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
192. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
193. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
194. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
195. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
196. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
197. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
199. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
200. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
201. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
202. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation

203.	Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
204.	Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
205.	Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
206.	Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
207.	Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

208.	Pr. AIDI Saadia	Neurologie
209.	Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
210.	Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
211.	Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
212.	Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
213.	Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
214.	Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
215.	Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
216.	Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
217.	Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
218.	Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
219.	Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
220.	Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
221.	Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
222.	Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
223.	Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
224.	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
225.	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
226.	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
227.	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

228.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
229.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
230.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
231.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
232.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
233.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
234.	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
235.	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
236.	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
237.	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
238.	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
239.	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
240.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
241.	Pr. BOUHOUCH Rachida	Cardiologie
242.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie

243.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
244.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
245.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
246.	Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
247.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
248.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
249.	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
250.	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
251.	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
252.	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
253.	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
254.	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
255.	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
256.	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
257.	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
258.	Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
259.	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
260.	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
261.	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
262.	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
263.	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
264.	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
265.	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
266.	Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
267.	Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
268.	Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

269.	Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
270.	Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
271.	Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
272.	Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
273.	Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
274.	Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
275.	Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
276.	Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
277.	Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
278.	Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
279.	Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
280.	Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
281.	Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
282.	Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
283.	Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
284.	Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale

285.	Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
286.	Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
287.	Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
288.	Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
289.	Pr. IKEN Ali	Urologie
290.	Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
291.	Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
292.	Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
293.	Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
294.	Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
295.	Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
296.	Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
297.	Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
298.	Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
299.	Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
300.	Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
301.	Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
302.	Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
303.	Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
304.	Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
305.	Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

306.	Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
307.	Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
308.	Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
309.	Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
310.	Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
311.	Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
312.	Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
313.	Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
314.	Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
315.	Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
316.	Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
317.	Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
318.	Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
319.	Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
320.	Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
321.	Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
322.	Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
323.	Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
324.	Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
325.	Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie

326.	Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
327.	Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
328.	Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
329.	Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
330.	Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
331.	Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

332.	Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
333.	Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
334.	Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
335.	Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
336.	Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
337.	Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
338.	Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
339.	Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
340.	Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
341.	Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
342.	Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
343.	Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
344.	Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
345.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
346.	Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
347.	Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
348.	Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
349.	Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
350.	Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
351.	Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
352.	Pr. KENDOUSSI Mohamed*	Cardiologie
353.	Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
354.	Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
355.	Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
356.	Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
357.	Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
358.	Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
359.	Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
431. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
432. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
434. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
439. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
440. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
441. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie

442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
450. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487.Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489.Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492 .Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérotique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544 .Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

**** Enseignants Militaires***

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie0
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI M^{ed}	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II

Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général
des Forces Armées Royales.

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER

MOULAY EL HASSAN

Que Dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISSI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse

A mon très cher père

LHAJ MRABTI YOUSSEF

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avions appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne le prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A ma très chère mère

LHAJJA EL JEBBARI KHADIJA

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous réconforter et nous montrer le droit chemin.

Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien.

Vous êtes une mère formidable.

Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.

A ma très chère femme et l'amour de ma vie

IKRAM AHIDAR

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance.

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille.

En témoignage de mon grand amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

Je t'aime IKRAM.

A mon cher frère Fouad,

sa femme Asmae

et leurs filles Yasmine et Nadine

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous béni

A Mon cher frère Aziz,

sa femme Manal,

et leurs filles Aya et Lilya

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A Ma chère sœur Latifa,

son mari Saïd et leur fille Nada

Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur.

Merci ma très chère sœur pour ton affection! Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin!

Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale ainsi que dans ton lien maternel.

A Mon très cher frère Mohammed

et sa fiancée Sara.

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A la mémoire de mes grands- pères

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

A la mémoire de mes grands-mères

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A mon Beau-père ABDELKARIM AHIDAR,

ma belle-mère NAIMA ZERDAOUI

Vous, avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.

Je ne saurais exprimer mes sentiments chers que j'éprouve pour vous.

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A ma Belle-sœur INSAF AHIDAR et son fiancé

MOHAMMED AIT BENAISSA

Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement, mon amour et mon respect.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A mon Beau-frère

BADR AHIDAR

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.

Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours.

Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mes tantes et mes oncles

Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes que nous avons partagées,

Je vous remercie aussi pour tous les voyages que nous avons faits et que nous ferons ensemble…

A mes cousins et cousines

Je n'oublierai jamais les souvenirs d'enfance que, j'espère, partagerons aussi avec nos enfants…

A toute la famille

MRABTI

AHIDAR

EL HAJJAJI

IBRAHIMI

EL HAOUARI

MORABIT

AIT BENAISSA

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes chers amis

MOUMNI, AKJAI,ES-SAIDI

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A toute la promotion 2005 de l'E.R.S.S.M

Jebar Nourdine ,Maroufi Ayoub ,Maliki Alaoui Amine,

Adil Ouardi,Bahi Abdelkader,Fadili Aziz,Faysal Rifki,

Youness Amchich ,Guatri Mehdi,Hindi Ilyass,

Hajioui Mohammed,Kassou Abderahim,Lahlafi Zakaria,

Masad ilyass,Moukhliss Anouar,Mouhssani Mohammed,

Mourafique Omar,Taoufik Abdellaoui……

A tous ceux qui me sont très chers

et que j'ai omis de citer involontairement.

A tous mes enseignants de la faculté de médecine

et de pharmacie de Rabat.

Au personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

A tous mes enseignants et personnels de l'H.M.I Mohammed V

de Rabat et l'H.M.M.I. de Meknès.

Au personnel de l'école royale du Service de santé militaire.

A toutes les personnes malades et qui souffrent

Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.

Remerciements

A notre Maître et Président de jury

Monsieur le Professeur MAHMOUDI ABDELKRIM

Professeur d'anesthésie-réanimation

Et Chef du pole anesthésie-Réanimation et Urgences

de l'H.M.M.I de Meknès

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur le professeur SIDI MOHAMED HANAFI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation,

Et Chef du Service des Urgences

de l'H.M.M.I de Meknès.

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifier à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrons louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur le professeur EL BAAJ MOHAMED

Professeur Agrégé en médecine interne

Et Chef du Service de médecine interne

à l'H.M.M.I de Meknès.

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur le professeur EL KARTOUTI ABDESLAM

Professeur agrégé en pharmacie

et Chef de Service des dispositifs médicaux

à l'H.M.M.I de Meknès

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

Index des tableaux et des figures

Index des tableaux

Numéro tableau	Intitulé	Numéro page
1	La comparaison entre la douleur par excès de nociception et la douleur neuropathique	15
2	La classification des antidépresseurs	47
3	Les principaux effets indésirables selon les générations d'antidépresseurs	49
4	Les effets indésirables des Antiépileptiques	56
5	La classification des opioïdes forts et faibles	60
6	La classification des morphiniques en fonction du mécanisme d'action	61
7	Les principales caractéristiques des formes orales de la morphine	63
8	Equivalence en morphinique du Fentanyl transdermique (morphine/24 h en fonction du fentanyl/h)	77
9	Les laxatifs administrés par voie orale	82
10	Les laxatifs administrés par voie rectale	83
11	Les Coefficients de conversion approximatifs des principaux opioïdes par voie orale	85
12	Le prix des antidépresseurs	88
13	Les prix des antiépileptiques	89
14	Les prix du tramadol	90
15	Les prix de morphines et fentanyl	91
16	Synthèse des recommandations internationale.	94

Index des figures

Numéro figure	Intitulé	Numéro page
1	Illustration schématique des principaux mécanismes périphériques et centraux à l'origine des douleurs neuropathiques périphériques et cibles d'action des traitements pharmacologiques	9
2	Les différentes couches de la corne postérieure (I–VI) et de la corne antérieure (VII–IX) ainsi que celle entourant le canal épendymaire (X) sont représentées en association avec une représentation schématique de l'organisation anatomique des différents types de fibres en relation avec ces différentes couches [15].	10
3	Questionnaire DN4	17
4	Zona lomboabdominal	29
5	Algorithme de traitement pour les douleurs neuropathiques périphériques dans la région de Maghreb	104

Liste des abréviations

IASP : *International Association for the study of Pain.*

STOPNEP : *Etude study of the prevalence of neuropathic pain.*

CCVD : *Canaux calciques voltages-dépendant.*

AAE : *Acides aminés excitateurs.*

AINS : *Anti inflammatoire non stéroïdiens.*

VZV : *Varicelle zona virus.*

VIH : *Virus d'immunodéficience.*

LCR : *Liquide céphalorachidien*

IMAO : *Les Inhibiteurs de la monoamine oxydase*

ISRS : *Les inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine.*

NO :*Monoxyde d'azote*

NNT : *Number Needed to Treat*

AVK : *Anti vitamine K*

OMS : *Organisation mondiale de la santé*

Table des matières

INTRODUCTION 1

Chapitre1:GENERALITES SUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 3

1. EPIDEMIOLOGIE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 4

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 4

2.1. Les mécanismes périphériques 4

2.2. Les mécanismes centraux 6

3. DIAGNOSTIC DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 11

3.1. Douleur spontanée 11

3.2 Douleur provoquée 11

3.3. Déficit sensitif 13

4.L'EXAMEN CLINIQUE D'UN PATIENT ATTEINT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.. 14

5. EVALUATION DE L'INTENSITE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 18

6. ETIOLOGIES DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 17

6.1 Etiologies périphériques 18

6.2 Etiologies centrales 43

Chapitre2:TRAITEMENT MEDICAL DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 45

1. LES MOYENS 46

1.1 Les antidépresseurs 46

1.2. Les antiépileptiques 52

1.3. Tramadol 58

1.4.Les opiacés 59

1.4.1 Les morphiniques 60

1.4.2 Le fentanyl 75

1.4.3 L'hydromorphone 78

1.4.4 L'oxycodon....80
1.4.5 Les effets indésirables des opiacés....80
1.4.6 La rotation des opioïdes....84
1.5 Le traitement topique....86
2. LE PRIX DES DIFFERENTS MEDICAMENTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE....88
3. LES INDICATIONS....92
3.1 Prise en charge de la neuropathie diabétique douloureuse....92
3.2 Prise encharge de la douleur neuropathique post- zostérienne....95
3.3 Prise en charge de la douleur neuropathique liée aux lombosciatalgies chroniques...96
3.4 Prise en charge de la douleur neuropathique liée au cancer....97
3.5 Prise en charge de la douleur neuropathique liée à la sclérose en plaques....98
3.6 Prise en charge de la douleur neuropathique post traumatique médullaire....99
4.SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE....100
CONCLUSION....105
RESUMES....107
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES....111

Introduction

Comprendre, prévenir, guérir la maladie mais aussi comprendre, prévenir et soulager la douleur sont les deux fondements de la médecine. En effet, la douleur représente plus de 90% des causes de consultation. Ce système subjectif, complexe et multidimensionnel est cependant difficile à définir.

Le vocabulaire médical est riche de locutions ou de qualificatifs permettant de différencier les douleurs (en coup de poignard, lancinante, fulgurante etc…..) qui certes, témoignent de la variété des sensations perçues, mais illustrent aussi la difficulté à les décrire de façon précise.

L'association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain-IASP) la définit comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ».

On distingue les douleurs nociceptives qui ont pour origine une stimulation excessive des nocicepteurs, et les douleurs neuropathiques qui proviennent d'une lésion du système nerveux périphérique ou central.

Les douleurs neuropathiques ont été définies par IASP comme une douleur affectant le système somato-sensoriel [1].

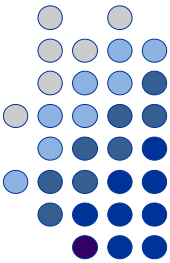
La prise en charge des douleurs neuropathiques pose de nombreux problèmes :

Efficacité modérée des médicaments disponibles

Effets secondaires importants

Couts élevés

Dans ce travail nous faisons une mise au point sur les médicaments disponibles et sur les recommandations dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.



Chapitre 1

Généralités Sur La Douleur Neuropathique

1. EPIDEMIOLOGIE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

Selon une étude épidémiologique récente en population générale, les douleurs neuropathiques affectent 7% de la population française adulte (5% pour les douleurs neuropathiques modérées à sévères), ce qui représente un quart des patients douloureux chroniques. [2]

L'étude -Study of the prevalence of neuropathic pain(STOPNEP)-[3] est une étude française en population générale parmi 30 000 individus. Les principaux résultats de cette enquête montrent une prévalence de ces douleurs à 37,7% de la population générale avec une augmentation significative de la prévalence selon l'âge. La prévalence des douleurs neuropathiques est estimée à 6,9% de la population générale. Là encore, prenant en considération l'intensité de la douleur, la prévalence des douleurs neuropathiques d'intensité modérée à sévère est estimée à 5,1%.

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

Au cours de ces dernières années, nous avons assisté à une véritable «explosion » des travaux expérimentaux consacrés aux douleurs neuropathiques, qui ont permis de réaliser des progrès importants dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques [3,4].

2.1. Les mécanismes périphériques

Parmi les nombreux mécanismes périphériques révélés par les études expérimentales, les plus documentées sont l'apparition de décharges d'activités anormales au sein des nerfs lésés et les modifications métaboliques susceptibles de conduire à de véritables changements phénotypiques de fibres périphériques. (figure1)[3][4].

❖ La genèse d'activités anormales

Une des conséquences d'une lésion nerveuse périphérique est l'apparition d'activités électriques anormales au sein des fibres lésées [5].De telles activités, dites ectopiques, car elles ne sont pas générées au niveau des terminaisons nerveuses, peuvent, dans les conditions pathologiques, naitre directement au niveau des bourgeons de régénération, d'une plaque de démyélinisation sur un tronc nerveux ou encore directement des corps cellulaires localisés dans les ganglions rachidiens. De telles décharges aberrantes sont vraisemblablement liées pour une large part à des remaniements des canaux ioniques qui règlent l'excitabilité membranaire. Il existe notamment une surexpression et une accumulation de certains sous-types de canaux sodiques au niveau de la lésion qui pourraient entrainer un abaissement du seuil d'activation des fibres [6][7].Ces canaux ioniques, qui font actuellement l'objet de multiples travaux, constituent sans doute une cible potentielle de première importance pour le développement de nouveaux antalgiques. Les autres pistes de recherche dans ce domaine concernent notamment certains canaux potassiques ou encore les récepteurs de la famille TRP, qui pourraient eux aussi contribuer à la genèse des décharges ectopiques [2,8].

❖ Les changements phénotypiques

Les lésions nerveuses induisent de profondes modifications métaboliques au niveau des corps cellulaires des neurones afférents primaires localisés dans les ganglions rachidiens. Ces modifications se traduisent par une réduction ou une augmentation de l'expression de certains gènes, y compris ceux impliqués dans la synthèse et la libération de divers neuropeptides dont on connait l'importance dans la transmission des messages nociceptifs [9].

Il est intéressant de souligner qu'une surexpression de la sous unité alpha 2-gamma des canaux calciques voltage-dépendant (CCVD) a également été mise en évidence après lésion nerveuse périphérique. Cette sous unité régulatrice des CCVD représente le principal site de fixation de la gabapentine.

2.2. Les mécanismes centraux

2.2.1. La sensibilisation centrale

La sensibilisation centrale correspond à un état d'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs médullaires qui se traduit, sur le plan électrophysiologique, par une augmentation de leur activité spontanée, une baisse de leur seuil d'activité et une augmentation des réponses aux stimulations supraliminaires. Depuis ces dernières années, les mécanismes cellulaires et moléculaires susceptibles de conduire à une telle sensibilisation des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière ont fait l'objet de multiples investigations [8].Un faisceau d'arguments attribue aux acides aminés excitateurs, (AAE) impliqués dans la neurotransmission médullaire des messages nociceptifs, et notamment au glutamate, qui joue un rôle essentiel dans ces processus. Les autres AAE, agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques (NMDA, non NMDA de type AMPA/ kainate, métabotropique) .Dans les conditions pathologiques, l'activation anormale des fibres nerveuses périphériques liée notamment aux décharges ectopiques et aux changements phénotypiques décrits ci-dessus ,entraine une libération accrue d'AAE au niveau de la moelle susceptible de dépolariser suffisamment les neurones pour activer les récepteurs NMDA et déclencher une cascade d'événements intracellulaires à l'origine de modifications de longue durée des propriétés fonctionnelles des neurones.

De nombreuses molécules sont susceptibles de moduler l'action des AAE, et contribuent ainsi vraisemblablement à l'installation de ces modifications durables de l'excitabilité des neurones nociceptifs [4].

Les travaux les plus récents ont souligné le rôle de certains neuropeptides (notamment la substance P), du BDNF, des canaux calciques. De plus, un ensemble de données expérimentales ont mis en évidence le rôle des interactions neuro-immunes médiées notamment par les cytokines [10] et des cellules gliales dans le développement de l'hyperexcitabilité médullaire [11,12].

2.2.2. Altération des systèmes de modulation

La transmission des messages nociceptifs est soumise dès l'étage médullaire à de puissants mécanismes de modulation capables de réduire, d'augmenter ou de filtrer le flux des informations. Des dysfonctionnements de ces mécanismes dont certains sont organisés dans la moelle épinière et d'autres font intervenir des structures cérébrales pourraient également expliquer l'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs.

2.2.3. La neuroplasticité

Les lésions nerveuses périphériques induisent des modifications morphologiques complexes au niveau de la corne postérieure de la moelle. Des modifications de l'organisation topographique des terminaisons des afférences primaires ont été mises en évidence chez l'animal [13]. Ainsi, après section d'un nerf périphérique, certaines afférences de gros calibres, qui véhiculent les informations tactiles non nociceptives et se terminent normalement dans les couches profondes de la corne postérieure de la moelle, émettent des ramifications vers les couches superficielles (couche 2) (Figure 2).Une telle réorganisation pourrait fournir un substrat anatomique à l'allodynie, dans la mesure où les neurones nociceptifs de la couche 2, normalement activés uniquement par les stimulations intenses, pourraient, dans ces conditions

pathologiques ,l'être aussi par des stimulations tactiles de faible intensité. Cependant, la signification fonctionnelle de ce type de remaniement histologique a été remise en question sur la base d'étude récente [14].

La neuroplasticité centrale pourrait néanmoins jouer un rôle important et intéresser les structures cérébrales, comme le montrent des études reposant sur la neuro-imagerie fonctionnelle réalisées directement chez l'homme. Ainsi, d'importants remaniements de représentations somatotopiques corticales ont été mis en évidence chez des patients présentant des douleurs du membre fantôme par comparaison à des patients non douloureux.

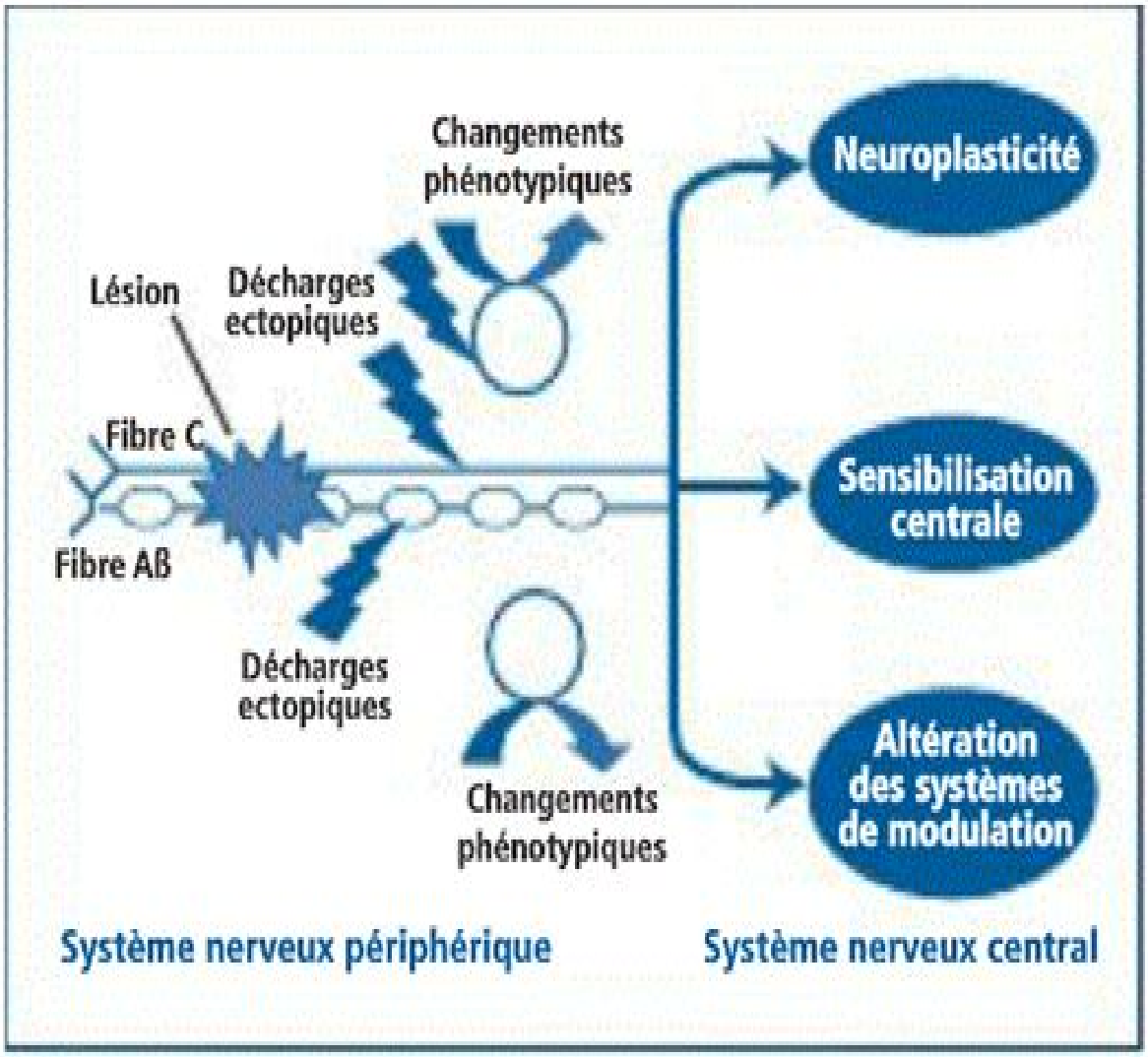


Figure 1 *: Illustration schématique des principaux mécanismes périphériques et centraux à l'origine des douleurs neuropathiques périphériques et cibles d'action des traitements pharmacologiques [3,4].*

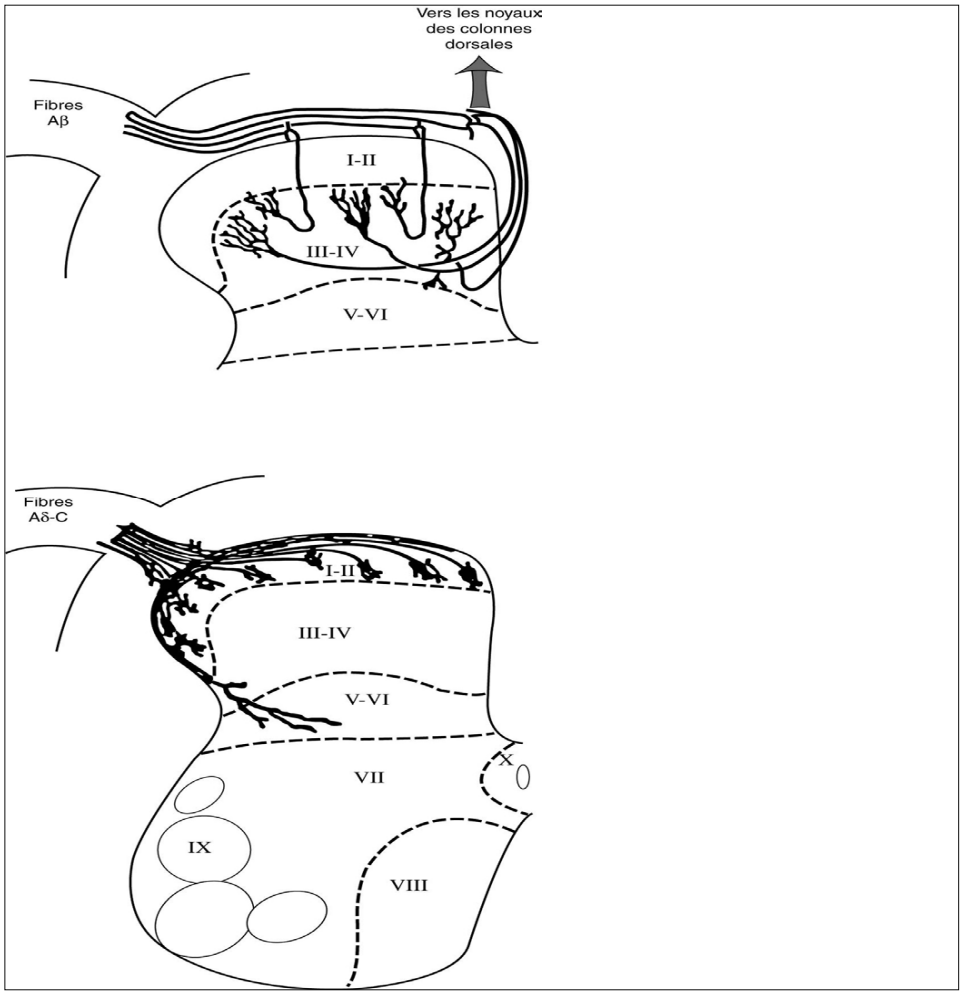


Figure 2*: Les différentes couches de la corne postérieure (I–VI) et de la corne antérieure (VII–IX) ainsi* que *celle entourant le canal épendymaire (X) sont représentées en association avec une représentation schématique de l'organisation anatomique des différents types de fibres en relation avec ces différentes couches [15].*

3. DIAGNOSTIC DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

Le diagnostic de la douleur neuropathique est exclusivement clinique, il repose sur l'analyse de la description de la douleur par le patient, et ne nécessite aucun examen complémentaire.

3.1. Douleur spontanée

3.1.1. Douleur spontanée permanente

Le patient décrit des douleurs continues à type de brulures le plus souvent superficielles, quelquefois une sensation de froid douloureux, l'impression de piqures, tiraillement, éclatement, coupure et pression.

3.1.2 Douleur spontanée paroxystique

Décrite comme une sensation de décharges électriques. Ces douleurs paroxystiques surviennent souvent par séries durant plusieurs minutes et se répètent plusieurs fois par jour ou par semaine.

3.2. Douleur provoquée

3.2.1 Allodynie

Correspond à une sensation douloureuse provoquée par une stimulation normalement non douloureuse. C'est par exemple la sensation désagréable que revêt le frottement ou l'effleurement de la peau (allodynie dynamique) ou la pression de la peau (allodynie mécanique statique) [16]. C'est aussi le caractère désagréablement ressenti d'une stimulation au froid ou au chaud (allodynie thermique au froid ou au chaud).

3.2.2 Hyperalgésie

Il s'agit d'une majoration anormale de la sensation douloureuse provoquée par une stimulation douloureuse qui, en condition normale, n'induit pas une telle intensité, c'est ainsi que les patients douloureux chroniques neuropathiques ont probablement un vécu douloureux très intense de n'importe quelle stimulation douloureuse.

Les sensations de brulures sont plus fréquemment rapportées [17,18, 19, 20, 21,22].Ces douleurs sont ressenties comme superficielles ou profondes, le plus souvent en dessous du niveau de la lésion. Leur survenue peut être précoce après la lésion, après quelques jours ou tardive, en majorité au cours des deux premiers mois [23, 24, 25].

3.2.3 Sensation anormale non douloureuse

Au-delà de la douleur, existent des sensations non douloureuses et désagréables qui sont le plus souvent des paresthésies, rapportées parfois de façon impropre sous le vocal de « douleur fantôme » [26].Les paresthésies sont en fait des sensations de fourmillement ou picotement spontanées, le plus souvent continues, non désagréables ni douloureuses, mais qui peuvent être gênantes.

3.3. Déficit sensitif

Lors de l'examen clinique, il n'est pas rare de mettre en évidence un déficit plus au moins important, sensitif portant sur le tact fin superficiel, la sensibilité thermique ou la sensibilité douloureuse.

Si le diagnostic de douleur neuropathique repose sur l'analyse des termes utilisés par le patient pour décrire sa douleur et les données de l'examen clinique, il est grandement facilité par quelques outils diagnostiques qui ont été mis au point récemment et validés dans divers pays. Le plus important de ces outils est le questionnaire DN4 [27,28, 29].

4. L'EXAMEN CLINIQUE D'UN PATIENT ATTEINT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

Le diagnostic de la douleur neuropathique doit être d'abord fondé sur l'interrogatoire et l'examen clinique, aucun examen complémentaire n'étant nécessaire pour considérer la nature neuropathique de la douleur [30].

L'investigation paraclinique n'est pertinente que dans le cadre du diagnostic étiologique de la lésion causale.

Lorsqu'un patient présente une association de différents symptômes douloureux caractéristiques et de signes sensitifs déficitaires, la probabilité de l'origine neuropathique de la douleur est élevée. Certains symptômes ou signes déficitaires élémentaires sont particulièrement évocateurs de la douleur neuropathique et sont ainsi discriminants vis-à-vis de la nature neuropathique d'un syndrome douloureux [31,32] :

- Les symptômes douloureux :
  - La sensation de brulure permanente superficielle ;
  - La sensation de froid douloureux ;
  - Les décharges électriques segmentaires spontanées,
  - L'allodynie au frottement cutané,
  - L'allodynie au froid.
- Les symptômes non douloureux :
  - Les paresthésies distales permanentes systématisées.

- Tout signe sensitif déficitaire dans une région douloureuse.

Si la présence d'un seul symptôme peut être assez évocatrice, aucun symptôme douloureux n'est cependant pathognomonique de la douleur neuropathique : c'est la combinaison de différents symptômes douloureux et de signes déficitaires, au moins pour une part dans un même territoire neurologique d'un syndrome douloureux [30].

Tableau 1: *Comparaison entre la douleur par excès de nociception et la douleur neuropathique [33].*

Type de douleur	Douleur par excès de nociception	Douleur neuropathique
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion nerveuse périphérique ou centrale
Sémiologie	-Rythme mécanique (augmentation de la douleur par l'activité physique) -Rythme inflammatoire (réveil nocturne causé par la douleur)	-Composante continue (brulures) -Composante fulgurante intermittente (décharges électriques) -Paresthésies (fourmillements, picotements)
Topographie	Topographie régionale non neurologique (viscérale, artérielle ou musculaire)	Déficit sensitif objectif dans un territoire neurologique périphérique (tronc, plexus, racine) ou central (douleur hémi corporelle)
Traitement médical	Antalgiques périphériques, AINS, morphine, anesthésiques locaux.	-Psychotropes -antiépileptiques

5. EVALUATION DE L'INTENSITE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

L'évaluation de la douleur neuropathique a pour principaux objectifs, comme pour toute douleur chronique ; de mesurer sa sévérité et son retentissement.

Elle doit permettre de suivre son évolution, de débuter un traitement symptomatique et d'en évaluer les résultats à court et à long terme.

Le questionnaire DN4 (douleur neuropathique en quatre questions) est l'outil le plus important qui est destiné à évaluer les douleurs neuropathiques présentées par le patient.

DN4

Le questionnaire DN4 comporte une partie « interrogatoire »fondée sur les descripteurs visant à rechercher la présence de certains symptômes spécifiques et une partie « examen clinique » [34].

Il est simple est rapide. C'est un outil recommandé en pratique clinique pour l'aide au diagnostic de la douleur neuropathique.

Cet outil a été validé dans de nombreux pays et diverses langues, y compris en arabe [35].

Le questionnaire se répartit en 4 questions qui représentent 10 items à cocher, dont les réponses « oui » ou « non » sont obtenues par l'interrogatoire ou par l'examen clinique.

Le praticien interroge lui-même le patient et remplit intégralement le questionnaire. Puis il comptabilise les réponses : 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».La somme obtenue donne le score DN4 du patient qui va de 0 à 10.Le test est considéré comme positif pour une valeur supérieure ou égale à 4/10 (sensibilité = 82,9%, spécificité = 89,9%).

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

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

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqûre	☐	☐

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point **NON = 0 point** **Score du patient : /10**

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al.*, *Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.

Figure 3 *: Le questionnaire DN4*

6. ETIOLOGIES DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

6.1 Etiologies périphériques

6.1.1 Les neuropathies métaboliques douloureuses

6.1.1.1 La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique sensitivomotrice est la complication la plus fréquente du diabète.

- *Epidémiologie de la douleur neuropathique liée au diabète :*

Dans une population Britannique, la prévalence de la douleur neuropathique périphérique chronique en médecine ambulatoire est estimée à 16,2% chez les sujets diabétiques versus 4,6% chez les non-diabétiques [36].

Une autre étude Britannique rapporte une prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse de 26,4 % chez le diabétique de type 1 et 2 [37].

Une étude Franco-Belge réalisée en consultation spécialisée montre que la prévalence de la neuropathie diabétique était de 43% et celle de la neuropathie diabétique douloureuse de 14% [38].

Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude conduite en Arabie Saoudite qui montre une prévalence de neuropathie diabétique douloureuse de 16,2% versus 4,9% chez les contrôles dans une population de patients diabétiques suivis en médecine ambulatoire [39] ,Il est à noter que 39 à 50% des patients présentant une neuropathie diabétique douloureuse n'ont jamais été traités[38,40].

- *Facteurs de risque de neuropathie chez le diabétique :*

Le rôle de l'exposition chronique à l'hyperglycémie est établi depuis longtemps comme facteur de risque de survenue et de sévérité de la douleur neuropathique chez le diabétique [41,42] ;un deuxième facteur de risque est la durée de diabète [40,42,43]. Les autres facteurs de risque sont l'intolérance au glucose ; l'obésité ; l'hypertension artérielle [38, 44]. Par ailleurs ; un HDL-cholestérol bas et des triglycérides élevés seraient indépendamment associés à la neuropathie diabétique et/ou à la neuropathie douloureuse chez le diabétique [38].

- *Physiopathologie de la douleur neuropathique :*

L'hyperglycémie provoquerait de multiples conséquences potentiellement algogènes , comme l'activation des polyols par le stress oxydant, la toxicité des produits terminaux de glycation, des anomalies endothéliales et, en particulier l'ischémie des micro vaisseaux, qui convergent tous vers des anomalies fonctionnelles de la cellule de Schwann et des axones [45,46,47].Les symptômes douloureux spontanés et provoqués sont la conséquence de la dégradation lente des divers types de fibres afférentes distales [48].

- *Le tableau clinique de la douleur neuropathique chez le diabétique :*

Parmi les classifications typologiques des neuropathies diabétiques celles de BROWN et ASBURY reste d'actualité [49] avec des considérations cliniques plus récentes publiées par GUASTELLA et MICK [50].

Ces neuropathies peuvent être :

-Distales et symétriques avec une progression ascendante, de loin les plus fréquentes (90%).Les paresthésies et les dysesthésies dominent le tableau, mais les symptômes douloureux sont en fonction des fibres atteintes, la perte progressive des petites fibres sensitives épidermiques conduit à un déficit progressif de la sensibilité douloureuse et thermique.

Deux symptômes douloureux classiques sont la sensation permanente et superficielle de brulure et l'allodynie tactile.

L'hyperalgésie est souvent sous-estimée et devra être recherchée au niveau des mollets à la pression douce, lors de la toilette ou pendant ou après la marche.

-Symétriques ; proximales ; motrices ; avec installation insidieuse et progressive d'une faiblesse ou déficit musculaire, notamment au niveau de la racine des membres inférieurs, parfois associées à des symptômes douloureux sévères au niveau des cuisses et à une diminution ou abolition des réflexes rotuliens.

-Focales et multifocales, d'apparition rapide, à l'origine d'un déficit neurologique suivant leur localisation, associées à une hyperalgésie aigue pouvant intéresser le nerf crural, le nerf sciatique, le plexus lombaire, et parfois, les nerfs crâniens.

-Dysautonomiques ou végétatives, fréquentes dans le diabète de type 1 et 2, d'évolution lente non forcément parallèle à celle de la neuropathie diabétique et pouvant atteindre l'ensemble du système nerveux autonome.

Le diagnostic de ces douleurs neuropathiques chez le diabétique est avant tout clinique et ne nécessite que rarement des examens complémentaires.

La composante neuropathique est aisément diagnostiquée à l'aide du questionnaire DN4.L'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher les éléments cliniques cités dans la section précédente avec des moyens simples, en y ajoutant l'étude des réflexes achilléens, rotuliens et des signes de neuropathie dysautonomique (hypotension artérielle orthostatique, impuissance érectile, troubles digestifs et vidange vésical) en fonction de la symptomatologie.

6.1.1.2 L'insuffisance rénale [51]

Les neuropathies sont les complications les plus fréquentes de l'insuffisance rénale chronique. Leur mécanisme de survenu est mal connu.

La fréquence de neuropathie de l'insuffisance rénale est appréciée de façon variable. Elle s'étendrait de 20% à 65% des sujets soumis à une dialyse rénale. L'urémie elle-même n'est habituellement pas retenue comme facteur essentiel.

Les manifestations cliniques sont variables les plus souvent sensitives. Les impatiences des membres inférieurs, souvent précoces; se traduisent par un tableau assez analogue à celui du syndrome des jambes sans repos encore que les prédominances nocturnes. Les impatiences prédominent sur les mollets. Elles sont calmées par la mobilisation ou par la marche. Souvent également des crampes distales sont décrites. Elles n'ont pas forcément la signification d'une atteinte neuropathique.

Une polyneuropathie sensitive est fréquente. Elle porte essentiellement sur la plante des pieds et réalise le tableau des brulures des pieds. Le patient se plaint des paresthésies douloureuses à type de brulures accompagnées ou non de troubles vasomoteurs de la plante des pieds. Toutes les sensations tactiles sont ressenties douloureusement. Ces impulsions de brulure gênent considérablement la marche et le sujet est condamné au lit ou au fauteuil.

L'examen ne met pas en évidence de déficits moteurs ni de modifications des réflexes.

Le tableau de polyneuropathie sensitivomoteur distal grave peut également s'observer, ainsi l'électromyogramme met en évidence des tracées neurogènes.

Les vitesses de conduction motrices et sensitives sont diminuées.

La biopsie nerveuse met en évidence des lésions de démyélinisation segmentaire prédominant dans la région distale, ainsi que des altérations à type de dégénérescence axonale.

6.1.1.3 La neuropathie alcoolique [51]

Les polyneuropathies alcooliques sont des maladies distales de l'axone : lors des carences, se produit un déficit enzymatique dans la partie distale de l'axone, le flux axonal s'arrête, une dénervation se produit en aval, de nœud de RANVIER en nœud de RANVIER , la destruction progresse vers les centres. Les fibres les plus grosses et les plus longues sont les plus vulnérables. Lorsque la dépopulation neuronale progresse, elle porte sur des fibres de plus en plus courtes et accélère la marche centripète du déficit. Progressivement, les fibres motrices, sensitives et végétatives sont altérées.

Sur le plan clinique, le début est souvent progressif. Il est marqué par des crampes et des paresthésies distales ainsi que par des douleurs spontanées à prédominances nocturnes. On met en évidence de discrets troubles de la sensibilité distale superficielle et profonde répartis en gants et en chaussette, une douleur à la pression des masses musculaires, parfois un discret déficit des loges antéroexternes des jambes.

Secondairement s'installe le tableau habituel de la polyneuropathie alcoolique avec déficit des loges antéroexternes des jambes, puis des loges postérieurs; aréflexie; amyotrophie; troubles sensitifs font à la fois des douleurs spontanées et d'hyperesthésie des jambes et des pieds avec douleurs profondes, douleurs superficielles et lancinantes ou fulgurantes; crampes; sensations de froid et plus souvent de chaud des pieds; exagérées par le contact. L'hypoesthésie prédomine dans les régions distales.

L'électromyogramme montre une atteinte prédominante des vitesses de conduction sensitive. Cette atteinte prédomine aux membres inférieurs; elle est surtout distale.

La biopsie nerveuse met en évidence une axonopathie initiale suivie d'altération myélinique.

6.1.1.4 Les neuropathies métaboliques diverses [51]

- *Les neuropathies amyloïdes non héréditaires:*

Secondaires ou primitives, elles ont souvent une expérience douloureuse.

- *Au cours de l'hypothyroïdie :*

Certaines polyneuropathies diffusées s'expriment chez les myxœdémateux âgés par des paresthésies des extrémités et des crampes.

L'examen met en évidence une hypoesthésie distale, tactile, vibratoire et arthrocinétique; ainsi qu'une diminution des réflexes sur un fond d'hypertrophie musculaire. La vitesse de conduction nerveuse est diminuée.

De nombreuses atteintes métaboliques s'accompagnent de paresthésies et de douleurs surtout distales notamment l'hypoglycémie et les déficits vitaminiques.

6.1.2 Les neuropathies paranéoplasiques [51]

Sont très rares; elles précèdent la découverte du cancer dans près la moitié des cas. L'intervalle moyen entre leur survenue et la découverte du cancer est de 6 mois mais s'étend parfois à plusieurs années. La sémiologie est faite de paresthésies et d'engourdissement des extrémités s'étendant parfois à la face. Ces paresthésies s'associent à une ataxie sensitive et à des douleurs lancinantes des membres. Une hypoesthésie à tous les modes est présente. Elle est rare qu'un déficit et une atrophie musculaire se constituent. Parfois, la sémiologie est plus importante. Elle revêt alors une topographie asymétrique.

Ils existent en fin des cas au cours desquels l'ataxie de type cordons postérieurs est au premier plan de ce tableau clinique. Elle s'accompagne de mouvements involontaires pseudo athétosiques dus à l'atteinte proprioceptive. Il existe une hypoesthésie distale avec aréflexie, parfois ils sont associées à une atteinte bulbaire ou vestibulaire, une dysarthrie; une amyotrophie neurogéne; une aréflexie pupillaire.

L'électromyogramme met en évidence des signes de dénervation.

Les vitesses de conduction motrices sont normales ou modérément diminuées. Habituellement; les vitesses de conduction sensitives sont diminuées de façon plus importante.

Le cancer en cause est le plus souvent un cancer bronchique à petites cellules, parfois il s'agit d'un cancer de l'œsophage; du larynx ; d'un cancer digestif ou d'un thymome. Le traitement étiologique a habituellement peu d'effet sur la douleur.

6.1.3 La neuropathie douloureuse des maladies vasculaires [51]

La plus importante caractéristique est celle de la périartérite noueuse. Cette neuropathie est présente dans les deux tiers des cas, de survenue précoce; généralement avant le 4éme mois d'évolution. L'installation aigue se fait dans un contexte algique dans un grand tableau de syndrome inflammatoire avec altération de l'état général. Le déficit et l'amyotrophie obéissent à une topographie tronculaire sont rapidement sévères, ils sont associées le plus souvent à un déficit de même systématisation. Le déficit prédomine le plus souvent sur les perceptions thermiques et douloureuses.

La biopsie nerveuse montre des foyers de nécrose et d'inflammation avec des images de thromboses des vaisseaux à l'origine de lésions ischémiques responsables de la souffrance des nerfs périphériques.

En-dehors de la périartérite noueuse, la granulomatose de Wegener, la maladie de Churg et Strauss, la granulomatose lymphomatoïde, l'artérite à cellules géantes, la polyarthrite rhumatoïde et la cryoglobulinémie entrainent des tableaux en tous points comparables.

6.1.4 Les neuropathies infectieuses douloureuses

6.1.4.1 La neuropathie post-zostérienne

Le zona est une ganglio-radiculite postérieure aigue, le plus souvent du à la réactivation du VZV resté latent dans les neurones des ganglions nerveux mais parfois secondaires à une nouvelle exposition exogène au virus.

Sa fréquence, sa gravité et la sévérité des complications augmentent avec l'âge.

- *Epidémiologie des douleurs neuropathiques post zostériennes :*

Environ un million de cas de zona survient chaque année aux Etats-Unis 9 à 24% sont à l'origine de douleurs post-zostérienne. La prévalence de ce type de douleur neuropathique augmente avec l'âge pour atteindre 40% chez les sujets âgés de plus de 60 ans [52,53].

Plus récemment, une étude rapporte 182 000 cas annuels de zona en France chez les sujets âgés de 50 ans et plus (incidence annuelle de 8,9/1000) [54]. Parmi ces sujets, 40% présentent des douleurs post-zostériennes un mois ou plus après l'éruption. Les localisations les plus fréquentes sont le thorax (50%), cervico-céphalique (17%) dont 7% ophtalmiques et plus rarement les membres inférieurs, les membres supérieurs et les zones génitales. Les conséquences en

termes de qualité de vie, de morbidité et de dépenses de santé sont considérables et justifient la vaccination contre le zona chez les personnes immunocompétents âgées de 50 ans et plus [54].Le groupe d'experts estime que ces données peuvent être extrapolables aux pays du Maghreb francophone.

- *Les facteurs de risque de développer une douleur neuropathique post zostérienne :*

Il existe un nombre relativement important de données concernant les facteurs prédisposant au développement des douleurs post-zostériennes notamment : l'âge, l'immunodépression ; une douleur importante surtout en période prodromique, un rash sévère ; la localisation, la survenue d'un déficit sensitif pendant la phase éruptive, ou encore existence de comorbidités en particulier le stress ; la dépression ou la dysthyroidie [55, 56,57].

- *Le tableau clinique de la douleur post zostérienne :*

La phase prodromique qui se caractérise par la présence de la fatigue, les céphalées, et les symptômes grippaux ; et qui précèdent les signes cliniques et l'éruption, est difficile à identifier, mais, une fois la phase aigüe débutée, le diagnostic est dans la grande majorité des cas aisé et peut être réalisé par l'interrogatoire et l'examen clinique, en identifiant les signes cardinaux : douleur intense, érythème maculo-papuleux et vésiculeux [54,55].

En phase aigüe, il convient de dépister les complications immédiates ; en particulier une surinfection bactérienne, une nécrose cutanée, une atteinte de la cornée, une atteinte motrice liée à l'atteinte sensitive, notamment sciatique poplitée externe ou faciale.

La sémiologie des douleurs post zostériennes est typiquement neuropathique, avec une sensation de brulure superficielle permanente dans la partie distale du dermatome atteint présente dans 65% des cas et une allodynie au frottement dans 40% des cas. La présence d'une douleur à type de brulure est souvent associée à un déficit sensitif sévère, alors que l'allodynie est associée à un déficit peu marqué, avec des formes intermédiaires entre ces deux situations. Le questionnaire DN4 est très utile pour identifier ce type de douleur neuropathique et de préciser la sémiologie [56,58].

Les algies post zostériennes souvent associées à une hypoesthésie du territoire atteint; ce sont des douleurs neuropathiques de désafférentation; distinctes des douleurs de la phase initiale. Leurs incidences augmentent avec l'âge. Ces douleurs lancinantes, à type de brulures qui peuvent durer des années, retentissent sévèrement sur la qualité de vie.

Le zona ophtalmique concerne 7% des cas. Il est dû à la réactivité de l'infection latente du ganglion de GASSER et se manifeste donc sur le territoire du nerf ophtalmique.

Les prodromes sont à type de céphalées fronto-orbitaires violentes et lancinantes. En fonction de la branche touchée du nerf ophtalmique; le tableau clinique diffère.

Les complications oculaires sont fréquentes, lorsque c'est la branche nasale du nerf ophtalmique qui est touchée: on peut avoir une kératite qui peut conduire à la cécité; une conjonctivite; une uvéite; une rétinite; une nécrose rétinienne; une neuropathie optique ischémique, une ulcération palpébrale, un glaucome. Une prise en charge ophtalmique est nécessaire. L'éruption cutanée peut être

érythémateuse pure; voire totalement absente. Dans ce cas; les signes neurologiques sont isolés comme par exemple une paralysie faciale périphérique d'allure idiopathique [41].On distingue également des formes hémorragiques en cas d'immunodépression sous-jacente.

Le zona peut survenir dans n'importe quel territoire sensitif cutané. Parmi les autres formes topographiques on distingue : les formes rachidiennes, thoraciques ; lombo-sacrées etc…. (Figure 4).

Les algies post zostériennes du zona ophtalmique de la personne âgée, sont souvent rebelles aux traitements antalgiques et nécessitent une prise en charge spécifique.

Figure 4: *zona Lombo-abdominal [59]*

6.1.4.2 Les neuropathies observées chez les malades infectés par le VIH

L'atteinte du système nerveux périphérique se manifeste avec une fréquence variable, aux différents stades de l'immunodéficience qui caractérise l'infection par le virus de l'immunodéficience [60,61].

Une étude plus récente trouve comme facteurs de risque de neuropathie symptomatique chez les patients infectés par le VIH que le sexe, les hommes étant plus souvent affectés que les femmes, et l'âge ,mais pour ce dernier facteur, la moyenne d'âge des sujets affectés est de 47 ans, contre 45 ans pour les sujets non neuropathiques. La responsabilité d'autres facteurs comme l'alcoolisme ou une autre toxicomanie est en revanche soulignée, mais les traitements antirétroviraux ne paraissent pas impliqués de façon significative [62].

Au cours de l'infection par VIH, on peut observer des neuropathies focales ou multifocales, radiculaires; tronculaires ou pléxiques, éventuellement associées entre elles, des atteintes symétriques distales des membres inférieurs ou asymétriques des quatre extrémités.

Les neuropathies multifocales sont marquées par des engourdissements; des douleurs à type de brulures; de crampes ou de picotements; débutant le plus souvent à la partie distale des membres inférieurs de façon généralement asymétrique, elles peuvent se poursuivre par une atteinte des membres supérieurs, en quelque semaines ou rester localisées d'intensité variable, peut s'accompagner d'une hypoesthésie distale intéressant tous les modes de sensibilité. Cette atteinte sensitive peut cependant prédominer sur les sensibilités tactiles et sensitives profondes ou au contraire sur les sensibilités thermiques et douloureuses et évoquer alors une atteinte prédominante des petites fibres myélinisées et des fibres amyéliniques.

Une perte de sensibilité affectant la partie distale des membres, avec hypoesthésie des membres supérieurs et inférieurs et la partie antéromédiane du tronc peut traduire l'accumulation des lésions endoneuronale et la dégénérescence des fibres les plus longues, comme celle qu'on observe dans les neuropathies amyloïdes par exemple. Dans certains cas, l'atteinte motrice est plus importante induisant un steppage voire une paraplégie.

Les réflexes achilléens abolis dans les majorités des cas, peuvent être conservées ou même exagérées; malgré l'existence de la neuropathie.

Cette vivacité paradoxale des réflexes au cours d'une atteinte nerveuse périphérique témoigne d'une atteinte pyramidale concomitante, par diffusion de l'atteinte inflammatoire du système nerveux central.

Cette atteinte pyramidale peut se limiter à la présence d'un signe de BABINSKI.

De petits troubles sphinctériens avec mictions impérieuses, sont fréquents.

Des signes d'atteinte encéphalique peuvent accompagner la neuropathie.

Une des importantes caractéristiques de la neuropathie périphérique est donc de s'associer souvent à de discrets signes centraux.

Les neuropathies focales touchent plus volontiers les membres inférieurs que supérieurs, mais tous les territoires peuvent être intéressés: nerf crural; nerf sciatique poplité externe; nerf radial, nerf cubital; nerf circonflexe, ces lésions peuvent s'associer éventuellement à des atteintes des nerfs crâniens, avec ou sans réaction cellulaires de LCR.

Les formes pseudopolynévritiques surviennent habituellement de façon tardive, au stade de SIDA [61].

Dans l'ensemble, ces formes tardives sont volontières bilatérales et symétriques; douloureuses, insomniantes; souvent localisées aux extrémités des membres inférieurs et accompagnées d'une allodynie très pénible.

Le déficit moteur est discret ou absent. On note souvent une érythrose de déclivité et un refroidissement des pieds. L'atrophie cutanée et la dépilation s'observent dans le territoire de la neuropathie.

6.1.4.3 La maladie de lyme [51]

Comporte des douleurs neuropathiques, cette rickettsiose survient après morsure de tique. Après une phase d'érythème migrant accompagnée de douleurs diffuses et adénopathies, s'installe un tableau de méningoradiculite avec douleur extensive intense et insomniante; paralysie proximale asymétrique, amyotrophie et aréflexie. Une paralysie faciale unie ou bilatérale est fréquente.

La recherche d'anticorps dans le liquide céphalorachidien est plus spécifique que le sérodiagnostic par immunofluorescence.

6.1.5 Les neuropathies toxiques douloureuses [51]

De nombreuses neuropathies d'origine toxique s'accompagnent des douleurs.

Parmi elles, deux variétés comportent des douleurs au premier plan .

6.1.5.1 La neuropathie arsenicale

Elle est particulièrement douloureuse. Après des troubles digestifs (vomissements-diarrhée-douleur abdominale) des troubles cutanés(sécheresse, prurit; kératose palmoplantaire) et des céphalées s'installent des douleurs sourdes, distales associées à un tremblement fin des extrémités, puis le tableau se complète pour donner lieu à une polyneuropathie sensitivo motrice majeure des quatre membres, avec douleurs vives, crampes, hyperpathie , hypoesthésie et amyotrophie importante des muscles et des mains, abolition des réflexes ostéo tendineux, troubles vasomoteurs des extrémités.

Les vitesses de conduction nerveuse sont modérément diminuées.

La biopsie met en évidence une dégénérescence axonale distale outre les lésions cutanées existent des troubles de phanères.

6.1.5.2 La neuropathie au thallium

Le thallium, indolore et insipide est souvent utilisé pour des raisons criminelles. La forme aigue est précédée de troubles digestifs puis marquée par une neuropathie atrocement douloureuse.

Les douleurs sont diffusées mais prédominent aux quatre membres, parfois au tronc, s'accompagne de signes d'atteinte centrale (paralysie des nerfs crâniens, crises épileptiques, mouvement anormaux) aboutissant au coma et à la mort.

Dans la forme subaiguë, plus progressive, la polyneuropathie peut être isolée.

Elle débute une ou plusieurs semaines après l'absorption de toxique.

Elle est à très nette prédominance sensitive dominée par des troubles subjectifs majeurs empêchant la marche, beaucoup plus que les troubles moteurs: les douleurs intenses des pieds à type de brulures, piqures; impression de section ou d'écartèlement.

C'est l'hyperpathie torturante au pied responsable d'un état d'agitation anxieuse rendant l'examen difficile, objectivement, il existe une hypoesthésie superficielle quadri distale, une abolition des réflexes achilléens, une discrète parésie des pieds et orteils. Il existe également des troubles évocateurs des phanères dominées par une alopécie diffuse du cuir chevelu et par des stries unguéales. Une atteinte cardiaque et rénale est possible, beaucoup plus rarement une atteinte du système nerveux central.

Les lésions du nerf périphérique sont faites d'une axonopathie distale portant particulièrement sur les fibres de grand calibre.

Dans les formes subaiguës et chroniques; l'évolution se fait spontanément vers la guérison, en plusieurs mois, après l'arrêt de l'intoxication.

L'utilisation des chélateurs accélère ce processus favorable.

6.1.6 Les neuropathies douloureuses génétiques [51]

6.1.6.1 La neuropathie sensitive héréditaire

La forme la plus typique, la maladie de THEVENARD; de type 1 est de transmission autosomique dominante liée au chromosome 9 est caractérisée surtout par des maux perforants plantaires indolores accompagnés d'une hypoesthésie thermo algique distale avec aréflexie achilléenne.

Cependant, de douleurs de deux types sont fréquentes, d'une part des douleurs des pieds à type de brulures ou de douleurs violentes augmentées par l'exercice et la chaleur, diminuées la nuit; d'autre part, mais plus rarement; des douleurs lancinantes des membres inférieurs et même de la ceinture scapulaire.

On signale également des sensations de brulures plantaires révélatrices d'une neuropathie sensitive héréditaire infra clinique ou encore des douleurs fulgurantes associées à un syndrome des jambes sans repos.

6.1.6.2 La maladie de Fabry

D'hérédité récessive liée au sexe, elle atteint le sexe masculin dans l'enfance ou l'adolescence, elle est secondaire à l'accumulation de céramide-dihexoside, elle-même due à un déficit en alphagalactosidase.

Le diagnostic est possible lorsqu'on prouve l'absence d'enzyme dans la biopsie de l'intestin grêle. La symptomatologie est faite d'accès de brulures et de piqures des extrémités siégeant sur les pieds et les mains, surtout sur les doigts et les orteils avec paresthésie palmaire et plantaire. Les douleurs importantes à préciser sont de deux types: le premier type est fait d'accès de brulures intenses des extrémités, parfois diffusantes. Les crises sont tardives spontanées, tantôt déclenchées par l'exercice, la fatigue; les modifications thermiques.

Le second type correspond à des impressions de douleurs sourdes et de brulures distales persistent entre les accès. Curieusement; aucune hypoesthésie n'est présente. Les vitesses de conduction sensitives sont normales.

Des télangiectasies sont présentes; à la fois cutanées, conjonctivales ainsi que des opacités cornéennes. Des troubles vasculaires; rénaux, cérébraux et myocardiques sont associés.

La biopsie nerveuse montre des lésions sensitives et autonomes avec diminution des fibres myélinisées de petits calibres et de fibres amyéliniques ainsi qu'un dépôt de céramide dans le périnèvre.

6.1.6.3 La porphyrie

C'est essentiellement au cours de la porphyrie aigue intermittente; de transmission autosomique dominante que surviennent ces neuropathies.

Le début se fait chez l'adulte surtout par des troubles moteurs plutôt que sensitifs, parfois précédés par des douleurs des membres ou par des douleurs de la région dorsolombaire, en quelque jour le déficit s'étend au tronc et aux membres inférieurs. L'atteinte proximale initiale siègent sur les bras est plus fréquente que l'atteinte distale. Les troubles moteurs, vont d'une simple parésie à une paralysie complète. Elle est habituellement disséminée avec prédilection des membres supérieurs. Le tableau est celui d'une paralysie radiale plus au moins complète avec une main tombante bilatérale entrainent souvent une atteinte de la main qui fait les cornes dues à l'atteinte parcellaire des muscles extenseurs; parfois l'atteinte est asymétrique réalisant une monoplégie; ou lorsqu'elle s'étend aux membres inférieurs, une sorte de disposition hémiplégique ou encore quadriplégique avec une prédilection particulière pour les muscles de loges antéroexternes des jambes. La paralysie est flasque, les réflexes ostéotendineux sont abolis. L'amyotrophie est importante et précoce. Les troubles sensitifs sont subjectifs et objectifs. Les premiers comportent de paresthésies, les impressions d'engourdissement, parfois des douleurs musculaires violentes et intolérables.

La répartition des troubles sensitifs se fait soit, selon une topographie distale, soit sur des sortes de bande siégeant sur les membres supérieurs, soit encore sur le tronc. Une atteinte du système autonome est fréquente, fait de douleurs abdominales, de troubles sphinctériens avec rétention urinaire, constipation, tachycardie importante et hypertension artérielle.

L'électromyogramme montre la présence de fibrillations et d'aspect de dénervations.

Les vitesses de conduction sont normales, parfois diminuées. La biopsie nerveuse montre des lésions de démyélinisationpara nodale d'origine probablement axonale.

6.1.6.4 La neuropathie amyloïde héréditaire [51]

La forme habituelle est liée à une anomalie de la Transthyrétine dont le gène muté est sur le bras long du chromosome 8.

Elle débute aux membres inférieurs au cours de la deuxième ou troisième décennie par des paresthésies douloureuses, s'installe par la suite progressivement, un tableau de neuropathies à petites fibres débutant aux membres inférieurs, associant un déficit sensitif, prédominant sur les sensibilités thermiques et douloureuses, et secondairement des maux perforants plantaires avec arthropathies nerveuses, ainsi que des manifestations dysautonomiques notamment digestives(diarrhée), génito-sphinctériennes.

La biopsie nerveuse montre les dépôts amyloïdes colorés par le rouge Congo et biréfringent en lumière polarisée.

Le déficit moteur et l'amyotrophie apparaissent dans le second temps avec steppage puis déficit quadri distale. L'aggravation est rapidement progressive et le sujet est généralement grabataire ;d'une part, à cause du déficit moteur, mais aussi à cause de l'intensité de la dysautonomie; en particulier de l'hypotension orthostatique.

6.1.7 La douleur neuropathique liée aux lombosciatalgies chroniques

- *Epidémiologie des douleurs neuropathiques liées aux lombosciatalgies chroniques*

Des études épidémiologiques conduites dans les pays occidentaux montrent que 20% à 35% des patients souffrant d'une lombosciatalgie chronique présentent une composante douloureuse neuropathique [63].

Une étude récente conduite en Arabie Saoudite rapporte une prévalence de 55% [64].

- *Physiopathologie des douleurs neuropathiques liées aux lombosciatalgies chroniques :*

La physiopathologie des lombosciatalgies chroniques est complexe. Dans la majorité des cas, la composante neuropathique se développe dans un contexte clinique de douleur lombaire. La part respective de chaque composante est peu connue. La composante neuropathique peut résulter de lésions radiculaires par agression discale, la plupart du temps par l'action inflammatoire avec ou sans compression mécanique associée .Ces notions sont importantes à prendre en considération pour le traitement.

- *Etude clinique des douleurs neuropathiques liées aux lombosciatalgies chroniques*

Classiquement, les douleurs lombaires irradiant vers les membres inférieurs sont classées en syndrome radiculaire ou syndrome pseudo radiculaire. Le premier est une douleur irradiant en dessous du genou alors que le second ne dépasse pas ce niveau.

L'IASP définit la douleur radiculaire comme douleur à point de départ est le membre inférieur ou le tronc, provoquée par une activation ectopique des fibres nociceptives afférentes d'un nerf rachidien ou de ses racines. La sciatique constitue une forme courante de douleurs radiculaires dont les causes sont multiples [65]. Un interrogatoire détaillé; incluant l'histoire de l'évolution de la lombosciatalgie, et un examen clinique minutieux sont les bases fondamentales pour établir le diagnostic syndromique [65,66].

Selon les recommandations américaines, cette approche permet de classer les lombosciatalgies en trois grandes catégories:

1. lombalgies non spécifiques.
2. Lombalgies potentiellement associées à une radiculopathie ou à une sténose du canal rachidien.
3. lombalgies associées à d'autres causes médullaires spécifiques [66].

En dehors des symptômes douloureux, de la recherche des signes de gravité et de leurs localisations, une particularité des lombosciatalgies chroniques tient à la représentation particulièrement négative de la douleur pour le patient, qui génère une anxiété, un catastrophisme et une mauvaise image de soi, avec des répercussions personnelles, professionnelles et sociales sévères [66,67].

Deux questionnaires ont été validés pour évaluer la composante neuropathique de la lombosciatalgie chronique avec une bonne spécificité et sensibilité. Il s'agit du questionnaire pain DETECT [68] et du questionnaire Standardized Evaluation of Pain (StEP),ce dernier permettant de différencier la douleur radiculaire de la douleur axiale [69].

Cependant le groupe d'expert considère que l'utilisation de ces questionnaires nécessite du temps pour le patient et le praticien, comparativement au questionnaire DN4.Celui-ci est donc un outil simple et fiable pour évaluer l'éventuelle composante neuropathique d'une lombosciatalgie chronique [63, 65, 70,71].

En général, il existe une corrélation faible entre l'image et les symptômes cliniques dans les lombosciatalgies chroniques. En général ;l'IRM ou la scannographie peuvent être utiles en cas de suspicion d'une cause sous –jacente (infection, tumeur) en présence des signes manifestes de radiculopathie ou de sténose du canal rachidien, ou encore en cas de non réponse après six à huit semaines de traitements médicaux bien conduits [63,65,70,71].

6.1.8 La douleur neuropathique liée au cancer

- *Epidémiologie de la douleur neuropathique liée au cancer :*

La douleur est très fréquente chez les patients souffrant de cancer. Elle peut intéresser 90% des patients au cours de la maladie [72].La prévalence des douleurs neuropathiques dans cette population est difficile à évaluer en raison de ses origines, mécanismes et symptômes divers et complexes dans cette situation. Dans la littérature, elle est estimée de 10 à 50% en fonction de leur étiopathogénie [73,74].

- *Physiopathologie de la douleur neuropathique liée au cancer :*

La douleur cancéreuse est d'origine mixte dans la grande majorité des cas et se présente comme un complexe syndromique avec des composantes inflammatoires, mécaniques ; ischémiques ou neuropathiques, pouvant affecter des sites multiples. La physiopathologie de la douleur neuropathique liée au cancer est similaire à celle des douleurs neuropathiques d'origine non cancéreuse et les lésions neurologiques causales sont toujours situées au niveau des voies ou des structures sensitives du système nerveux, quelle que soit leur topographie [74,76].

Schématiquement, il existe deux grands types étiopathogéniques de douleurs neuropathiques au cours de l'évolution du cancer.

Le premier, type est lié à la tumeur et peut résulter soit d'une compression par la masse tumorale, soit d'une souffrance nerveuse de nature inflammatoire ou métabolique d'origine paranéoplasique.

Le second type est lié au traitement : ces douleurs peuvent être post chirurgicales(en particulier par lésion nerveuse périphérique au cours d'une exérèse tumorale), liées à la chimiothérapie ou post radique [73,76].

- *Etude clinique des douleurs neuropathiques liées au cancer:*

Les douleurs liées au cancer sont composites dans la majorité des cas (aigues, nociceptives, voire neuropathiques).

La plainte liée à la composante neuropathique n'est pas toujours rapportée spontanément par le patient, il est donc essentiel de bien s'enquérir de la sémiologie douloureuse et sur la topographie de celle-ci, en particulier sur les douleurs spontanées, permanentes ou paroxystiques, sur les douleurs provoquées et sur les symptômes associés non douloureux.

Par ailleurs ; il convient de rappeler que les accès douloureux paroxystiques sont fréquents et touchent 23% à 93% des patients cancéreux selon les séries.

Ces accès surviennent chez des patients ayant par ailleurs un fond douloureux chronique stable et bien contrôlé par les opioïdes. Ils sont importants à prendre en considération et à traiter de façon adaptée [75, 77,78] et ils peuvent être d'origine neuropathique.

Le diagnostic de la douleur neuropathique liée au cancer préconise une démarche purement clinique, fondée sur l'interrogatoire et sur l'examen clinique, les examens para cliniques sont utiles dans le cadre d'un diagnostic positif et étiologique de la lésion en cause. Ces examens seront réalisés en fonction de la clinique, de l'état du patient et des traitements passés ou en cours [74,79].

Le questionnaire DN4 permet de faire le diagnostic de la composante neuropathique avec une bonne sensibilité et spécificité.

Un autre questionnaire, le MDASI-A, validé en arabe, permet en outre de mesurer les symptômes multiples dont souffrent les patients atteints de cancer [80].

6.2 Les étiologies centrales des douleurs neuropathiques

6.2.1 La douleur neuropathique post-traumatique médullaire

- *Epidémiologie de la douleur neuropathique chez le blessé médullaire :*

La douleur chronique est très fréquente chez le blessé médullaire avec une prévalence rapportée de 11 à 94% [81] et des données les plus récentes faisant état d'au moins 80% de patients douloureux chroniques dont un tiers de façon sévère [82].

La prévalence des douleurs neuropathiques chez le blessé médullaire apparait en forte augmentation si l'on se réfère aux données récentes. Ces données sont cependant difficilement analysables car de nombreuses études sont transversales parfois rétrospectives par questionnaires, et peu discriminantes à propos du type de douleurs : neuropathiques ou nociceptives [83].

- *Diagnostic de la douleur neuropathique chez le blessé médullaire :*

Le diagnostic de la douleur neuropathique chez le blessé médullaire est avant tout clinique [84].

Le tableau clinique est comme suit [85,86, 87] :

- Sensation de brulures ou froid douloureux ;
- Sensation de décharges électriques ;
- Allodynie et hyperalgésie ;
- Sensation de paresthésie, de picotement ou de fourmillement.

6.2.2La douleur neuropathique au cours de la sclérose en plaque

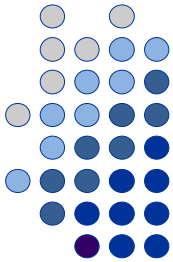
Les douleurs sont très fréquentes au cours de la sclérose en plaque. La prévalence est variable selon les méthodologies utilisées, allant de 29% à 55% [88, 89,90].

Les douleurs au cours de la sclérose en plaque sont caractérisées par la variété topographique des signes et symptômes liés à la dissémination des lésions dans l'espace, et leurs profils évolutifs récurrents et, à terme tout au moins, cumulatifs. C'est ainsi que les patients atteints de la sclérose en plaque peuvent présenter une très grande variété de symptômes ou signes selon les régions atteintes.

Les patients atteints de la sclérose en plaque décrivent des paresthésies, des dysesthésies, des sensations d'engourdissement, de marche sur du coton, sur des épines, sur des braises, des impressions de peau cartonnée, d'eau qui coule sur la peau. La topographie peut être distale, aux pieds aux mains ou de répartition médullaire avec un niveau supérieur variable, souvent thoracique [89,91].

6.2.3 Les autres étiologies des douleurs neuropathiques centrales

- Les douleurs post AVC ;
- Les douleurs au cours de la syringomyélie.



Chapitre 2

Traitement médical de la douleur neuropathique

Les douleurs neuropathiques ne sont pas ou peu soulagées par les antalgiques usuels (paracétamol ; salicylés, anti inflammatoire, codéine).

Les antidépresseurs et les antiépileptiques constituent les traitements de référence de ces douleurs [92,93].

Nous présentons dans ce chapitre les principales classes thérapeutiques utilisées dans les douleurs neuropathiques, puis nous proposons la stratégie thérapeutique et la conduite pratique du traitement.

1. LES MOYENS

1.1 Les antidépresseurs

Depuis la découverte, par PAOLI ET AL en 1960, de l'efficacité de l'imipramine sur les douleurs neuropathiques des patients souffrant de sclérose en plaque, l'utilisation de ces produits dans le traitement de ce type de douleur s'est largement étendue.

1.1.1 Classification [94]

Les antidépresseurs sont classés selon trois critères bien différents:

- Leur structure chimique (le type de molécule qui constitue le principe actif du médicament) ;
- Leur action biochimique (la façon dont ils agissent) ;
- Leur spectre thérapeutique (c'est grâce à ces critères que sont généralement effectués les choix thérapeutiques).

Cette classification a évolué au cours du temps puisqu'on distinguait les IMAO (Inhibiteurs de la monoamine oxydase) dont l'action biochimique était similaire, et les tricycliques qui avaient une structure chimique équivalente.

Par la suite, sont venus les antidépresseurs de seconde et de troisième génération; les ISRS (inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine) et les IRSNA (inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline).

Tableau 2 : *Classification des antidépresseurs*

ANCIEN	**Antidépresseurs de première génération**	**-Imipraminiques -inhibiteurs de la monoamine oxydase**
NOUVEAU	Antidépresseurs de seconde génération	Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.
NOUVEAU	Antidépresseurs de troisième génération	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Autres : Mirtazapine, Venlafaxine, Alprazolam.

1.1.2 Mécanismes d'action

Les effets antalgiques des antidépresseurs semblent dépendre d'un mécanisme central même si l'hypothèse d'une action périphérique est discutée.

Bien que l'inhibition de la recapture de sérotonine ait été la première hypothèse proposée, il est largement admis en clinique; que les inhibiteurs mixtes sont plus actifs que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine [95].

Une composante opioïde a également été évoquée mais excluant une action directe de ces produits sur les récepteurs opiacés.

D'autres hypothèses ont été proposées avec l'inhibition des canaux sodiques; l'inhibition de la capture du calcium, une interaction avec le monoxyde d'azote(NO), avec l'adénosine ou les acides aminés excitateurs.

1.1.3 Effets secondaires

Les effets secondaires induits par les antidépresseurs varient selon les individus. Ces variations seraient plus importantes d'un individu à l'autre que d'une molécule à l'autre [96].

Tableau 3 : Les principaux effets indésirables selon les générations d'antidépresseurs.

Antidépresseur	Effets indésirables
Première génération	somnolence, hypotension orthostatique, aggravation des troubles de rythme, dysfonctionnements sexuels (anorgasmie, baisse de la libido), sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire.
Deuxième génération	céphalées, vertiges, agitation, insomnie, nausées, diarrhées, troubles sexuels, émoussement émotionnel. Confusion et désorientation, réaction maniaque /psychotique. Akathisie, manifestations, extrapyramidales, syndrome, sérotoninergique.
Troisième génération	Sédation, tachycardie, céphalées, accès hypersudatifs, somnolence, insomnie, baisse de la libido, difficultés à réaliser un orgasme, nausées, vomissements

1.1.4 Précautions

L'association des antidépresseurs avec la morphine peut conduire à un état de somnolence marquée.

Si ces deux substances sont administrées en même temps; leurs doses initiales doivent être faibles, et leurs adaptations posologiques très progressives.

Les antidépresseurs ne devraient pas être pris en même temps que l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central; car leurs effets d'inhibition sur ce dernier pourraient se multiplier, causant une somnolence excessive; une perte de coordination et une augmentation des risques de chute.

1.1.5 Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une complication potentiellement mortelle liée à des médicaments antidépresseurs inhibiteurs de la recapture sélective de sérotonine ; IMAO; tricycliques. Il s'agit d'une entité médicale décrite initialement par STERNBACH [97], Celle-ci peut se manifester de diverses manières cliniques en rapport avec un excès de sérotonine [98];mais l'on retrouve le plus souvent des modifications variables de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome et une excitabilité musculaire. Le traitement préventif du syndrome sérotoninergique consiste à éviter ou minimiser les associations de médicaments sérotoninergiques. Le traitement symptomatique [99] consiste en une hospitalisation et une surveillance constante en milieu hospitalier ce d'autant que la symptomatologie clinique importante voire inquiétante.

L'arrêt immédiat d'un ou des médicaments incriminés sera effectué ainsi qu'une hydratation par voie parentérale intraveineuse pour éliminer le risque de myoglobinurie.

1.1.6 Contre-indications

Les principales contre-indications sont:

- Hypertrophie bénigne de la prostate et antécédents de rétention aigue d'urine.
- Glaucome aigu à angle fermé.
- Infarctus du myocarde récent; ou coronaropathie non stabilisée.
- Insuffisance cardiaque décompensée; bloc auriculo-ventriculaire de haut degré.
- Association avec les IMAO non sélectifs.
- Allaitement.

1.1.7 Schéma thérapeutique

L'effet antalgique survient dans les 15 premiers jours après le début du traitement avec un pic d'efficacité entre la quatrième et la sixième semaine [100].

Le traitement doit être institué avec des doses faibles, de l'ordre de 10 à20 mg par jour, spécialement chez les malades fragiles.

Les doses doivent être augmentées par paliers de 10 à 25 mg tous les 2 à 4 jours, afin d'atténuer les effets sédatifs du produit et les risques d'hypotension orthostatique.

Des doses de 150 voire de 200 mg par jour peuvent parfois être nécessaires [101,102].

1.2. Les antiépileptiques

C'est en 1942 qu'a été démontré pour l'efficacité de la phénytoine dans la névralgie du trijumeau ; résultats confirmés en 1958 avec un autre antiépileptique, la carbamazépine.

Depuis, l'utilisation des antiépileptiques dans le traitement des douleurs s'est élargie à plusieurs syndromes douloureux notamment les douleurs neurogènes et ceux avec accès paroxystique (névralgie; neuropathies périphériques) [103].

1.2.1 Mécanisme d'action

La plupart des antiépileptiques agissent en bloquant les canaux sodiques.

Les autres mécanismes d'action de ces substances incluent une potentialisation de la transmission GABAergique, une réduction de la libération des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate) et un effet sur les canaux calciques [104].

L'ensemble de ces mécanismes d'action pourrait permettre une réduction de l'activation pathologique des neurones nociceptifs périphériques et centraux; à l'origine de leur effet analgésique.

➢ *Les produits les plus anciens :*

- Le CARBAMAZEPINE reste le traitement de référence de la névralgie du trijumeau.

Son intérêt dans le cadre des autres douleurs neuropathiques reste limité par ses nombreux effets secondaires, ce qui rend cette molécule peu maniable au long cours.

- Le VALPROATE DE SODIUM (DEPAKINE): est parfois efficace à la dose de 600 à 1200 mg/j, mais il est peu utilisé. Un bilan hépatique est justifié tous les trois mois.

- La PHENYTOINE : a montré un effet bénéfique sur la douleur; lors d'essais contrôlés contre placébo. Elle est prescrite à des doses de 100 à 400 mg.

Considérant les effets indésirables de la Phénytoine (hyperplasie gingivale, thrombocytopénie et l'ataxie cérébelleuse), cette molécule est rarement prescrite.

- Le cas du CLONAZEPAM mérite d'être un peu plus longuement évoqué;[105] c'est une molécule très prescrite en FRANCE. Pourtant, il ne s'agit que d'une utilisation empirique. Aucune étude n'a apporté preuve de son efficacité dans le cadre de la douleur neuropathique.

- Le CLONAZEPAM est une benzodiazépine, donc à action sédative, myorelaxante; anxiolytique, mais non sur les canaux calciques et/ou sodiques. Sa demi-vie longue et son effet délétère sur le sommeil profond récupérateur en font une molécule à déconseiller dans un contexte de chronicité, particulièrement chez le sujet âgé.

➢ *Les molécules les plus récentes:*

L'efficacité de la LAMOTRIGINE, du TOPIRAMATE, et de l'OXCARBAZEPINE dans le traitement de la douleur neuropathique est à revoir: il ne s'agit pas de molécule de première intention.

-LA GABAPENTINE: a été très étudiée. Elle possède une AMM pour les douleurs post zostériennes de l'adulte. Son efficacité a été confirmée par de larges études multicentriques dans la douleur neuropathique et le zona.

La dose minimale efficace est de 1800mg/j en trois prises, il est recommandé d'augmenter progressivement les doses par palier de 300 à 400 mg tous les 4 à 7 jours, avec une dose maximale de 3600mg/j. Les effets secondaires sont souvent bénins et limités à la période de titration; par contre une prise de poids et souvent observée à long terme. Cependant, l'absence d'effet indésirable grave; d'interactions médicamenteuses et de nécessité de dosage plasmatique en font une molécule maniable.

-LA PREGABALINE: est le seul antiépileptique à bénéficier en France d'une AMM large; pour tous les types de douleurs neuropathiques.

Les doses efficaces sont de150 à 600 mg en 2 prises quotidiennes, elles doivent être atteintes de manière progressive.

Ses effets secondaires comparables à ceux de la gabapentine; sont plus fréquents au-delà de 300 mg/j.

1.2.2 Données d'efficacité

La douleur neuropathique est la traduction clinique d'une lésion neurologique : en l'absence de traitement causal, il est illusoire d'espérer faire disparaître ce type de douleur.

L'objectif des traitements proposés ne pourra être qu'un soulagement partiel: l'efficacité d'une molécule ne peut donc être mesurée selon la loi du tout ou rien.

L'intérêt des antiépileptiques peut tout de même être évalué grâce au NNT (pour NUMBER NEEDED TO TREAT), c'est-à-dire grâce au nombre de patients à traiter pour en soulager un de 50% :

- Le NNT de la gabapentine et de la prégabaline est ainsi proche de 4, ce qui signifie qu'il faut traiter 4 patients pour en soulager 1 de 50%.
- Ce NNT est légèrement plus faible pour les autres antiépileptiques.

1.2.3 Les effets indésirables

Comme tout médicament, les antiépileptiques peuvent entrainer des effets secondaires, qui pourront être légers ou lourds, mais certains patients n'en ressentiront absolument aucun.

Certains effets secondaires surviennent typiquement en début de traitement et disparaissent après.

Tableau 4: Les effets indésirables des Antiépileptiques [106]

Antiépileptiques	Effets indésirables
Carbamazépine	Erythème, exceptionnellement des éruptions plus graves imposant un arrêt du traitement. Un surdosage peut entrainer des troubles de l'équilibre. Une NFS et un ionogramme sanguin sont nécessaires en début de traitement
Valproate de sodium	Tremblement ; chute des cheveux, thrombopénie, prise de poids, qui nécessite parfois une interruption du traitement, somnolence. Une hépatite aigue exceptionnelle et réversible si elle est dépistée à temps.
Phénytoine	Gingivite hypertrophique, trouble de l'équilibre, encéphalopathie chronique avec détérioration mentale progressive.
Clonazépam-diazépam	Somnolence, hypotonie, apathie incompatible avec une vie normale. Un arrêt du traitement peut provoquer des effets de sevrage importants.
Phénobarbital	Sédation, excitation chez l'enfant, intolérance cutanée. Il modifie l'action de nombreux médicaments ; inactivité possible des contraceptifs oraux, interaction avec les AVK.
Lamotrigine	Syndrome de Steven-Johnson ou de Lyell. Elle doit être prescrite avec précaution, surtout si elle est associée au valproate de sodium.
Topiramate	Troubles de l'équilibre, perte de poids, trouble psychiatriques, lithiase urinaires.
Gabapentine	Troubles digestifs, céphalées, troubles de l'équilibre.
Prégabaline	Généralement bien toléré, des troubles digestifs et des céphalées peuvent sont possibles.
Oxcarbazépine	Somnolence, fatigue, irritabilité.
Tiagabine	Vertiges, céphalées ; somnolence, fatigue.

1.2.4 Précautions d'emploi [107]

Un antiépileptique ne doit pas être prescrit de n'importe quelle manière. Il est tout d'abord nécessaire de commencer la prescription par de petites doses puis augmenter les doses, progressivement et avec prudence surtout chez les personnes âgées.

Il en est de même pour le patient atteint d'insuffisance de fonctionnement du foie et des reins, pour lesquelles certaines précautions de prescriptions doivent être prises.

L'association d'un antiépileptique avec d'autres substances sédatives n'est pas souhaitable surtout chez les personnes âgées. En effet, il existe un risque d'induction des troubles de la vigilance; de l'équilibre et du comportement du patient.

Les antiépileptiques peuvent éventuellement être associés aux antidépresseurs, mais cela n'est pas souhaitable.

L'association d'antalgique avec un antiépileptique doit être prudente surtout quand il s'agit d'un antalgique de niveau 3, c'est-à-dire contenant des dérivés morphiniques.

Il n'est pas souhaitable, voire dangereux; de prescrire deux antiépileptiques en même temps.

Au début de la prise d'un antiépileptique le patient constate le plus souvent des nausées, des vertiges; une somnolence. Ceci ne doit pas empêcher de poursuivre le traitement et d'augmenter les doses, sous contrôle médical. Ces effets secondaires, la plupart du temps, disparaissent avec le temps.

La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications à l'utilisation de ce type de médicament.

Après plusieurs mois (généralement quatre à six mois) d'utilisation des antiépileptiques, quand le traitement s'avère efficace, il est possible de diminuer progressivement les quantités en réévaluant régulièrement la douleur. Dans tous les cas, l'arrêt ne doit jamais être brutal mais progressif.

En effet, elle existe une possibilité de syndrome de sevrage comme avec la majorité des médicaments.

1.3. Tramadol

Le Tramadol est une molécule d'action centrale, à faible risque de tolérance, dont l'efficacité analgésique est probablement liée à des mécanismes opioïdes et non opioïdes de type monoaminergiques (sérotoninergiques et noradrénergiques).

Son efficacité a été confirmée dans le traitement de la douleur neuropathique telle que la douleur post-zostérienne [108,109].

Le Tramadol est métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450.Les métabolites sont éliminées par le rein. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de cinq heures.

Chez les patients ayant des douleurs modérées à sévères, l'efficacité de 100mg de Tramadol intraveineux est comparable à celle de 5 à 15mg de morphine.

Le pic analgésique est atteint en 60 minutes et la durée d'action est de l'ordre de six heures [110,111].

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, une constipation, des céphalées, une somnolence, une impression vertigineuse, une sécheresse de la bouche, hypersudation et les troubles mictionnels [112].

Il existe un risque accru de crises convulsives chez les patients à risque ou recevant des produits abaissant le seuil épileptogène, tels que les tricycliques.

Une surveillance s'impose en cas d'association avec les inhibiteurs de recapture de la sérotonine ainsi que les inhibiteurs de la monoamine oxydase, du fait du risque potentiel de syndrome sérotoninergique.

1.4. Les opiacés

Un dogme a été récemment remis en cause: Les opioïdes forts seraient en fait efficaces dans les douleurs chroniques neuropathiques.

La morphine et plus particulièrement l'oxycodone ont été démontrées efficaces dans les douleurs des polyneuropathies diabétiques et des douleurs post zostériennes.

Il semblerait qu'ils puissent être aussi efficaces que les antidépresseurs tricycliques [113].Les doses nécessaires pour obtenir cette efficacité sont souvent élevées et nécessitent une titration individuelle. La prescription des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse ne doit être proposée qu'après échec des autres traitements disponibles en s'entourant des précautions d'emploi usuelles de l'utilisation des morphiniques au long cours. Le risque d'abus a été estimé à 2,6% dans une étude systématique au long cours chez les patients suivis de près [114].

1.4.1 Les morphiniques

Selon leurs efficacités antalgiques (tableau 5), les opiacés appartiennent soit au palier2 de l'OMS (codéine) soit au palier 3(morphine; buprénorphine; méthadone, hydromorphine, fentanyl...) [115] .Ceux du palier 2 soit communément appelés opiacés ou opioïdes faibles, et ceux du palier 3 opiacés ou opioïdes forts.

Les opioïdes sont classés selon leurs mécanismes d'action [117] (tableau 6).Il peuvent être agonistes partiels avec des effets antalgiques rapidement maximaux pour des doses croissantes et qui n'augmentent plus lors de doses élevées (effets plafond) ou ils peuvent êtres d'antagonistes (ceux-ci n'ont pas d'effets antalgiques et s'opposent aux effets des opioïdes).

Tableau 5 : *Classification des opioïdes forts et faibles* [116]

	Agonistes purs	**Antagonistes Partiels**	**Agonistes-Antagonistes**
Majeurs	Morphine Dextromoramide Méthadone Fentanyl Péthidine Hydromorphone	Buprénorphine	Pentazocine Nalbuphine
Mineurs	Codéine		

Tableau 6:*Classification des morphiniques en fonction du mécanisme d'action [117]*

Agonistes complets des récepteurs mu	
Codéine	Codenfan®
Dihydrocodéïne	Dicodin®
Dextropropyxyphène	Antalvic®
Tramadol*	Topalgic®, Contramal®, Zamudol®
Morphine	Sophidone®
Hydromorphone	Durogésic patch®
Fentanyl**	Méthadone®
Méthadone	Dolosal®
Péthidine	Eubine suppositoire®
Oxycodone	
Agonistes kappa – antagonistes mu	
Pentazocine	Fortal®
Nalbuphine	Nubain®
Agoniste partiel mu	
Buprénorphine	Temgesic®
Antagoniste	
Naloxone	Narcan®

* Plusieurs produits commercialisés.** Les morphiniques injectables à usage anesthésique ne sont pas présentés dans ce tableau : alfentanyl, remifentanyl, sufentanyl, phénopéridine…

➢ *Pharmacologie des principaux morphiniques*

✧ Mécanisme d'action

Les morphiniques sont des antalgiques d'action centrale (une action périphérique est également évoquée) agissant par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes essentiellement mu(moindre efficacité pour les récepteurs delta et kappa) situés dans la corne postérieure de la moelle.

L'activation des récepteurs aboutit à la diminution de libération de neurotransmetteurs de la douleur telle que la substance P ou la CGPR (calcitonin gene related peptide).

Les antalgiques morphiniques sont efficaces dans la plupart des douleurs sévères par excès de nociception. Ils ont d'intérêt plus limité dans les douleurs neurogènes [118,119] où les systèmes de contrôle de la douleur sont altérés, amenant à l'utilisation d'autres substances comme les antidépresseurs et les anti-convulsivants [120,121].

✧ La morphine par voie orale

✓ *Pharmacocinétique* :

- *Résorption et biodisponibilité*

La morphine est rapidement résorbée, par diffusion passive de la forme non ionisée en milieu alcalin, au niveau des premières anses de l'intestin grêle (la morphine est une base organique, donc faiblement résorbée au niveau gastrique où le pH est acide).

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 30 minutes après l'absorption lorsque la morphine est administrée sous forme de solution. Pour les formes orales à libération prolongée, l'absorption est prolongée et la concentration maximale n'est retrouvée que 2 à 3 heures après l'administration.

Une grande partie de la dose administrée est fortement métabolisée lors de son passage au travers de la muqueuse intestinale et de son premier passage dans le foie : la biodisponibilité est ainsi d'environ 30% [122].

Tableau 7*:Principales caractéristiques des formes orales de morphine [128]*

	Présentation	**Délai d'action**	**Durée d'action**
Solution	- ampoules buvables dosées à 10 et 20 mg pour 10ml - ampoules dosées à 10 et 20 mg pour 1ml - préparation magistrale de chlorhydrate de morphine dans du sirop glucosé (limite de solubilité : 50mg /ml)	15 à 30 min	4 heures
Formes LP	- comprimés non sécables ou gélules dosées à 10,30, 60 et 100mg	1 à 2 heures	12 heures

- *Métabolisme*

La principale voie de transformation métabolique de la morphine est la glucuronoconjugaison avec formation de morphine 3 glucuronide (M3G) et de morphine 6 glucuronide(M6G).Seul le dérivé M6G a une puissante action antalgique alors que le M3G serait inactif sur la douleur [123].

Une autre voie de métabolisation aboutit à un dérivé déméthylé : la normorphine dépourvue d'action antalgique. De nombreux autres métabolites ont été décrits mais les conséquences cliniques de leurs effets ne sont pas toutes connues.

- *Elimination*

La demi-vie d'élimination de la morphine est en moyenne de 4 heures quelle que soit la voie d'administration avec de grandes variations interindividuelles (1 à 8 heures) [124,125].La morphine et ses métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire et très peu par voie biliaire (existence d'un cycle entérohépatique).

- *Action analgésique de la morphine*

L'effet analgésique de la morphine est l'effet principal et utile recherché en clinique. Il abolit les douleurs provenant d'un excès de nociception secondaires à une agression somatique ou viscérale, mais il se montre peu efficace vis-à-vis des douleurs de désafférentation résultant d'une lésion des voies périphériques et / ou centrales [126].

- *Rythme d'administration :*

La morphine orale doit être donnée de façon régulière et préventive afin d'éviter le cercle vicieux douleur-soulagement-douleur qui majore la détresse et l'anxiété du patient douloureux.

Lorsque la morphine est administrée par voie orale sous forme de solution, l'effet antalgique débute 30 à 45 minutes après l'administration. La durée d'action est de 4 à 5 heures, pour une demi vie plasmatique moyenne de 2 heures (1h30-4h30).

L'intervalle d'administration de la solution sera donc de 4 heures, sans risque d'accumulation.

Ce rythme est le meilleur compromis entre efficacité, effets secondaires et confort.

La règle des quatre heures souffre de quelques exceptions :

- Les douleurs épisodiques.
- Certains malades métabolisant anormalement vite la morphine : ils sont soulagés mais de façon trop brève. Ils peuvent bénéficier de prises toutes les 3 heures mais attention ; le premier souci est toujours d'envisager une augmentation des doses plutôt que de rapprocher les prises.
- Prise nocturne : le malade doit théoriquement être réveillé pour la prise nocturne. En pratique, on ne le réveille pas si la nuit se passe en totalité sans douleurs. En cas de réveille accidentel, la prise est souhaitable.

La prise d'une double dose de solution (seulement une dose et demie chez le sujet âgé) le soir vers 22heures permet à de nombreux malades de passer la nuit sans souffrir (jusque vers 6 -7 heures le lendemain matin) et sans prise nocturne de morphine.

-Une dose d'appoint (1/4 à 1/6 de la dose quotidienne) peut être administrée lors d'un épisode douloureux aigu [127].

Les formes orales à libération prolongée ont l'avantage de maintenir beaucoup plus longtemps les concentrations plasmatiques de morphine et de permettre une administration toute les 12 heures et non toutes les 4 heures(pour la solution).Cette administration biquotidienne permet une simplification du traitement avec amélioration de la compliance, du confort et de la qualité de vie du malade(une administration deux fois par jour et non pas six fois par jour laisse au patient une plus grande autonomie et évite d'interrompre le sommeil nocturne).

✧ Posologie :

D'une manière générale, la bonne dose de morphine doit être celle qui soulage le patient de toute douleur, pendant tout le nycthémère.

✓ *Dose initiale [127,128]*

Si la douleur vient d'échapper à l'action des antalgiques opiacés faibles, la dose orale initiale de la solution est de 10 mg toutes les 4 heures (soit 0,5 à 1 mg/kg/jour). (Débuter le traitement à une dose inférieure expose à une perte de temps inutile)

Pour les personnes âgées ou très fragiles, ou celles ayant des difficultés respiratoires, une dose probatoire de 5 mg est souhaitable.

Si une dose initiale de 10 mg ne calme pas la douleur après la première prise, il est possible de reprendre 10 mg de morphine en solution dès la 2eme heure et de passer à 15 mg lors des prises suivantes. (En effet, si la douleur persiste deux heures après l'administration de la première dose de morphine ; elle augmentera par la suite lorsque les concentrations plasmatiques en morphine diminueront. Il n'y a donc pas de raison d'attendre 4 heures avant de donner la dose suivante).

- ✓ *Adaptation du traitement [129]*

La posologie de la morphine est ensuite majorée tant que le contrôle antalgique reste insuffisant.

Les augmentations de doses ne doivent pas être trop faibles. Chaque ajustement prend du temps et si l'augmentation de dose n'apporte aucun bénéfice, on perd du temps et la confiance du patient.

En pratique, les doses sont augmentées toutes les 24 heures par palier de 25à 50% si la douleur persistante est modérée. Ce temps peut être raccourci à 12 heures si la douleur persistante est intense.

L'ajustement quotidien de posologie se fait en tenant compte des doses d'appoint (ou inter-dose) qui ont été données la veille.

Si le patient n'est soulagé correctement après 2 augmentations de doses de morphine, il faut prendre le temps de considérer les raisons possibles de cette douleur persistante [130] :

- La douleur ne répond pas à la morphine ;
- Il faut administrer un Co antalgique (corticoïde, anxiolytique…) ;
- une forte composante émotionnelle doit être prise en compte (cas des patients dont la douleur n'a pas été soulagée pendant une longue période, qui craignent fortement le retour de la douleur et dont le seuil douloureux est abaissé)
- La dose de départ est trop faible
- La douleur est très sévère et nécessite de fortes doses de morphine pour être contrôlée.
- Un traitement non médicamenteux concomitant doit être mis en place

Chez les patients bien stabilisés, il est toujours possible d'administrer ponctuellement des doses d'appoint, en cas d'exacerbation transitoire de la douleur, en complétant des doses administrées toutes les 4 heures. De même, une heure avant un soin, ou une activité qui risque d'accentuer la douleur, on peut donner une dose d'appoint.

Lorsque le patient bien stabilisé, voit réapparaitre sa douleur, il faut bien sur envisager d'augmenter les doses, mais il faut surtout réévaluer l'ensemble de la situation et le diagnostic étiologique.

✓ *Doses Maximales [127]*

Aucun plafond thérapeutique à l'effet antalgique de la morphine n'a été décrit : une augmentation de la dose est toujours suivie d'une activité antalgique accrue. En matière de la posologie de la morphine, c'est la douleur du malade qui fixe la posologie et non pas la pharmacopée.

Cependant, l'expérience prouve que dans 50% des cas, la dose ne dépasse pas 20mg par prise et, dans 80% des cas pas 40mg.Certains patients nécessitent plus de 100mg toutes les 4 heures ; et des douleurs devenant non contrôlées à 100 mg peuvent l'être à des doses plus fortes. Ce qui compte, c'est d'augmenter progressivement les doses.

✧ Autres actions pharmacologiques de la morphine

La morphine exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central mais aussi au niveau du système gastro-intestinal et système cardio-vasculaire. Toutes ses actions pharmacologiques non antalgiques sont responsables de ses effets secondaires [131].

➢ Actions sur le système nerveux central [127,132]

✓ *Action psychomotrice et psychodysleptique*

-Les effets psychiques de la morphine varient avec la personnalité de l'individu, son expérience antérieure du produit et la présence ou l'absence de douleur [133].

Chez le sujet qui souffre, la morphine entraine le plus souvent un état d'euphorie, de bien être avec indifférence aux sensations désagréables physiques (douleur, fatigue, faim, soif) ou psychiques (anxiété).Cette impression de bien être s'accompagne généralement de sédation ou de somnolence.

Lorsque les doses sont très fortes, la morphine peut être responsable d'une somnolence excessive ou de dysphorie, de délire ou d'hallucinations.

Cet effet psychodysleptique est celui recherché par les toxicomanes, mais il est exceptionnel chez les malades douloureux traités par la morphine.

Chez le sujet normal, la morphine peut susciter des effets désagréables lors des premières administrations : anxiété, frayeur, nausées, vomissements, tendance lipothymique.

✓ *Action sur la respiration*

La morphine entraine une dépression respiratoire dose-dépendante pouvant être mortelle en cas d'intoxication aigue. Cette dépression concerne à la fois la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires ainsi que le volume courant [134].

Son mécanisme principal est la diminution de sensibilité des centres respiratoires bulbaires à leurs stimuli, en particulier au taux sanguin de CO2.

A doses thérapeutiques, cette dépression respiratoire est extrêmement rare car elle est compensée par la stimulation respiratoire que provoque la douleur, par libération d'adrénaline.

Ainsi tant que la douleur persiste, la dose de morphine peut être augmentée progressivement sans risque de dépression respiratoire, jusqu'à atteindre un seuil analgésique.

En revanche, des doses plus élevées font apparaitre un rythme irrégulier et périodique comme la dyspnée de CHEYNS-STOKS (la ventilation est réduite à moins de trois ou quatre respirations par minute qui sont séparées par de longues pauses respiratoires).Les accidents respiratoires cèdent quasi-instantanément sous traitement antagoniste (Naloxone)[133].

La dose qui déclenche l'apnée est ainsi variable avec l'âge, le degré de tolérance à la morphine, l'état du malade et l'intensité de la douleur qui, par elle –même, stimule la respiration.

✓ *Action sur la toux [135]*

Liée à la dépression bulbaire, une inhibition du centre de la toux apparait dès les posologies très faibles. Cette propriété est mise à profit avec un alcaloïde de l'opium autre que la morphine, la codéine.

✓ *Action sur le centre de vomissement [136]*

A faible dose la morphine stimule la Chemoreceptive Trigger Zone (CTZ) située au niveau du plancher du quatrième ventricule, qui commande le centre de vomissements. A plus forte dose, la morphine déprime ce centre. Ces deux effets expliquent les différences de sensibilité individuelles.

Cette action émétique n'est pas supprimée par les parasympatholytiques et les antihistaminiques mais elle peut être traitée par les neuroleptiques phénothiaziniques qui bloquent les récepteurs dopaminergiques.

✓ *Action sur l'œil [137]*

La morphine provoque un myosis résultant de l'activation de la troisième paire des nerfs crâniens et pouvant être supprimé par l'atropine.

Cet effet persiste au cours d'un traitement chronique et permet de déceler la toxicomanie opiacée (myosis punctiforme chez les drogués).

A dose thérapeutique, la tension intra oculaire est diminuée par la morphine, alors, qu'à forte dose, une hypertension peut être déclenchée du fait de la dilatation des vaisseaux oculaires provoquée par l'augmentation de pression partielle de CO2.

- Actions périphériques

  - ✓ *Action sur les fibres lisses*

L'action de la morphine sur les tissus lisses se traduit par une diminution de la tonicité et de l'activité des fibres longitudinales et par une stimulation des fibres circulaires.

Au niveau de l'estomac, la morphine renforce les contractions gastriques et entraine un spasme du pylore. La vidange de l'estomac se fait ainsi avec un délai de 10 à 12 heures. Il y aura donc retard à la résorption intestinale des médicaments et des aliments administrés simultanément.

Au niveau de l'intestin [138], l'effet de la morphine est complexe car il associe des actions contracturantes et relaxantes. Les ondes péristaltiques, coordonnées pour assurer la progression du bol alimentaire sont diminuées, alors que les ondes rythmiques dépourvues d'efficacité propulsive persistent ou peuvent même être renforcées.

Les fibres lisses circulaires se contractent entrainant la fermeture de la valvule iléo-caecale et ainsi une dépression du réflexe de défécation.

De plus, en réduction de l'ensemble des sécrétions digestives ainsi qu'une résorption accrue de l'eau, du fait de la stase intestinale entrainent une dessiccation importante du contenu intestinal.

Tous ces phénomènes entrainent une constipation opiniâtre et durable, non sujette à l'accoutumance, qui devra être traitée systématiquement, de façon préventive, par un laxatif stimulant.

Au niveau des voies biliaires [139,140], la morphine accroit leur tonus principalement celui des fibres circulaires et peut entrainer un spasme du sphincter d'Oddi avec risque de colique hépatique (par augmentation de la pression intracanaliculaire).

Ce spasme des voies biliaires, qui s'atténue lors d'une utilisation prolongée de morphine, est diminué par l'atropine.

Au niveau des voies urinaires, la morphine augmente le tonus et l'amplitude des contractions de l'uretère, par un mécanisme cholinergique dont l'effet est antagonisé par l'atropine.

De même, les contractions du muscle détrusor sont moins efficaces ; le tonus du trigone et du sphincter vésical est augmenté. Tout ceci entraine une tendance à la rétention urinaire mais la tolérance se développe rapidement et les anomalies de la miction deviennent plus rares au cours d'un traitement à long terme [131].

Au niveau de l'utérus, les doses thérapeutiques de morphine peuvent allonger la durée du travail par diminution de la fréquence, de la durée et de l'amplitude des contractions utérines et peut - être aussi par action centrale.

Ce fait, associé à la possibilité de détresse respiratoire, doit faire éviter l'utilisation des opiacés lors de l'accouchement [140].

Au niveau des bronches ; de fortes doses de morphine peuvent être responsables de bronchoconstriction en particulier chez l'asthmatique [131].

✓ *Action sur l'appareil cardiovasculaire*

La morphine provoque une hypotension et une bradycardie sans modifier la force de contraction cardiaque. On observe une diminution de la consommation d'oxygène de l'organisme (intéressante dans l'infarctus du myocarde) [131].

L'hypotension est due à la réduction du tonus sympathique, alors que la bradycardie relève à la fois d'une inhibition sympathique et d'une stimulation vagale.

Ces effets résultent d'une action plus au moins directe sur les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fonction circulaire.

Du fait de son action sympatholytique centrale, la morphine provoque aussi, au niveau vasculaire ;la chute des résistances périphériques (dilatation artériolaire et veineuse entrainant une diminution de la post-charge),ce qui justifie son intérêt dans le traitement de l'œdème pulmonaire) [136].

✓ *Action sur les muscles striés*

La morphine accroit le tonus des muscles striés par un mécanisme central.

Cette hypertonie est surtout apparente lors de l'administration de fortes doses au cours d'intervention chirurgicale .Elle peut aussi être partiellement responsable de certains effets secondaires ; rétention urinaire et constipation par renforcement des tonus sphinctériens [141].

1.4.2 Le fentanyl

1.4.2.1 Fentanyl par voie transdermique : DUROGESIC

Le fentanyl est un antalgique morphinique du groupe des anilino-4-pipéridines.Son action très puissante (risque d'intoxication) et sa demi-vie courte (multiplicité des prises quotidiennes) rendant la voie orale inappropriée dans le traitement des douleurs continues. La voie intraveineuse est réservée à l'anesthésie.

En revanche, ses caractéristiques physico chimiques(faible poids moléculaire et lipophilie élevée) permettent son utilisation par voie transdermique, assurant au fentanyl une bonne biodisponibilité.

Il est commercialisé sous forme de dispositifs transdermiques autocollants dosés à 25 ; 50 ; 75 et 100 µg/h (patchs).Les patchs de fentanyl permettent une délivrance systémique continue de fentanyl pendant 72 heures [142].

Le fentanyl apparait dans le sang environ deux heures après la pose du dispositif transdermique. Sa concentration sérique monte progressivement et atteint un plateau à partir de la 12 heure avec maintien du plateau jusqu'à 72 heures après la pose du patch (variabilité individuelle).

La biodisponibilité du fentanyl, absorbé par voie transdermique, est de 90%.

La demi-vie moyenne d'élimination (variabilité individuelle) est d'environ 17 heures et double chez le sujet âgé. Ainsi, après le retrait du patch, l'action antalgique persiste en diminuant progressivement avec, à la 17ème heure encore environ 50% de la concentration efficace du plateau et à la 34ème heure, 25% de la concentration efficace[143, 144,145].

Le fentanyl est métabolisé par le foie en acide phénylacétique, en norfentanyl et en p-hydroxy-phénéthyl-fentanyl dépourvus d'action antalgique [146].

Environ 75% de fentanyl sont éliminés dans les urines, essentiellement sous forme de métabolites et moins de 10% sous forme inchangée. Environ 9% sont retrouvés dans les fèces, essentiellement sous forme de métabolites.

Une modification des conditions cutanées (source externe de chaleur, hyperthermie, irritation, inflammation locale, sueurs…) peut accroitre l'absorption du fentanyl. Un érythème cutané ou un prurit peuvent apparaitre. Ils disparaissent environ 24 heures après le retrait du dispositif

Les dispositifs transdermiques ne doivent pas être coupés et doivent être appliqués sur une peau glabre, plane, propre, non irritée (pas de rasage traumatique récent), non irradiée et totalement sèche, par exemple au niveau du torse ou du bras. Le changement de patch se fait sur un emplacement cutané différent à chaque pose [147].

Tableau 8: *Equivalence en morphine du Fentanyl patch transdermique (morphine/24 h en fonction du fentanyl/h) [148]*

Fentanyl transdermique (µg/h)	Equivalence en morphine orale (mg/24h)
25	**< 135**
50	**135-224**
75	**225-314**
100	**315-404**
125	**405-494**
150	**495-584**
175	**585-674**
200	**675-764**
225	**765-854**
250	**855-944**
275	**945-1034**
300	**1035-1124**

1.4.2.2 Fentanyl par voie transmuqueuse

Cette voie d'administration, utilisée en Amérique du Nord, a des indications bien précises, réservées aux pics douloureux survenant chez un patient déjà opiacés forts [149].

En France, elle fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU de cohorte).C'est le citrate de fentanyl (Actiq) disposé sur un applicateur buccal que le patient fait dissoudre lentement dans sa bouche. Il existe six dispositifs à dosages différents : 200, 400,600, 800,1200 et 1600 microgrammes.

La biodisponibilité est de 50%(25% du produit sont directement absorbés par voie transmuqueuse et les 25% autres sont absorbés plus lentement par voie intestinale).L'action antalgique est obtenue entre cinq et 15 minutes et dure environ deux heures.

On rappelle que ce médicament puissant a une marge thérapeutique étroite compte tenu de la faible différence entre concentration analgésique (1 ng/mL) et concentration associée à une dépression respiratoire (10 à 20 ng/mL). Le dispositif doit être mis hors de portée des enfants et des patients douloureux non traités par opioïdes.

1.4.3 L'hydromorphone orale

L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine dont la structure est identique à la morphine sauf au niveau du carbone 6 ou il existe une fonction cétone à la place de la fonction alcool.

Sa biodisponibilité orale se situe entre 35% et 60% selon les études. Elle est donc plus élevée que celle de la morphine. L' hydromorphone est métabolisée au niveau hépatique par une glucuronoconjugaison, avec pour

métabolite principale l'hydromorphone 3 glycuronide (H3G) dépourvu d'activité pharmacologique. Il n'a jamais été mis en évidence de métabolisation en hydromorphone 6 glucuronide(H6G) dont on sait que l'équivalent pour la morphine, le M6G est discuté dans la genèse des troubles neuropsychiques possibles sous morphines. Ce point fait partie des tentatives d'explication d'une meilleure tolérance d'un opiacé par un autre dans la rotation d'opiacés .D'autres métabolites (moinsde2%) sont la dihydromorphine et la dihydroisomorphine.

L'hydromorphone est éliminée, comme ses métabolites, par voie urinaire avec 40% de la dose administré par voie orale retrouvée dans les urines .Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence d'activité pharmacologique des métabolites, une altération de la fonction rénale justifie les mêmes règles de prudence que pour la morphine chez la personne âgée et l'insuffisant rénal . L'hydromorphone est également utilisée avec prudence chez l'insuffisant hépatique.

En tant qu'opioïde complet des récepteurs mu, les effets indésirables de l'hydromorphone ne sont pas différents de ceux de la morphine [150].L'étude de Moriaty et al. [151] comparant en double insu deux populations de patients, l'une sous hydromorphone orale à libération prolongée et l'autre sous morphine orale à libération prolongée retrouve les mêmes effets indésirables et amène aux mêmes mesures de surveillance et de prévention.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'hydromorphone est équivalente à celle de la morphine. Seule l'hydromorphone sous forme orale à libération prolongée sur 12 heures est commercialisée en France(Sophidone).Pour cette raison, lorsque des ajustements thérapeutiques sont nécessaires chez un patient sous Sophidone, le prescripteur sera amené à utiliser des inter doses de morphine libération immédiate.

1.4.4 L'oxycodon

L'oxycodon est un opioïde agoniste pur. Une partie de son action s'expliquerait par la mise en jeu des récepteurs delta. Après absorption orale ; le premier passage hépatique est faible et la biodisponibilité est de 60 à 87% [152,153].

L'oxycodon est métabolisé au niveau hépatique en noroxycodone, oxymorphone et noroxymorphone métabolites eux-mêmes glucuro-conjugués.

L'oxycodon et ses métabolites sont éliminés principalement par le rein.

1.4.5 Les effets indésirables des opiacés

Les plus fréquents sont la constipation, les nausées et vomissements et la survenue d'une somnolence [154,155].

Ils imposent d'informer le patient de leur survenue possible, et de mettre en place des mesures préventives à adapter aux symptômes.

Ils sont, en dehors de la constipation, le plus souvent transitoires, ce qui doit amener le prescripteur à savoir attendre avant d'envisager trop vite une rotation des opiacés.

En effet, des traitements symptomatiques et la réduction de la posologie de l'opiacé utilisé peuvent être nécessaires avec des adaptations posologiques plus lentes que celles habituellement recommandées.

La somnolence; peut-être due à une dépression centrale ou à une dette de sommeil chez un patient qui; épuisé par la douleur, va enfin pouvoir récupérer de sa fatigue.

Les vomissements expliqués par une stimulation centrale et un retard du vidange gastrique peuvent être contrôlés par l'utilisation temporaire, sur une huitaine de jours, d'antiémétique comme le métoclopramide (PRIMPERAN).

La constipation, qui s'explique par l'action permanente de la morphine sur le mouvement péristaltique du tube digestif nécessite l'utilisation des laxatifs au long cours. On associe le plus souvent un laxatif osmotique comme le lactulose(DUPHALAC) ou un macrogol (FORLAX) à un laxatif péristaltique; le docusate de sodium(JAMYLENE).

Les laxatifs utilisés dans la prévention et le traitement de la constipation induite par la morphine (Tableau 9 et 10) [128].

Les états confusionnels, les hallucinations sous opiacés sont assez fréquents à la mise en route du traitement; en particulier chez la personne âgée.

En revanche, l'oligurie; la rétention urinaire; les sueurs ou le prurit sont plus rares.

Le spasme des voies biliaires (colique hépatique; cholécystite secondaire....) possible en début de traitement, est exceptionnel.

Les troubles respiratoires avec dépression respiratoire restent rares.

La dépendance physique est à l'origine du syndrome de sevrage observé lors de l'arrêt brutal du produit, provoquant alors irritabilité, frisson; vomissements et crampes abdominales.

C'est pour cela, si on veut arrêter un traitement morphinique, il faut diminuer les doses progressivement avec, par exemple, une réduction de la dose de morphine de 20% par jour, voire de 20% par semaine chez certains patients.

La dépendance psychologique avec quête compulsive toxicomaniaque du médicament est exceptionnelle chez les patients cancéreux traités par la morphine.

Le phénomène de tolérance traduit la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir un même effet thérapeutique.

Tableau 9*: Les laxatifs administrés par voie orale*

Catégorie	Mécanisme d'action	Dose initiale	Délai d'action
Lubrifiant : huile de paraffine	Ramollissent et lubrifient les selles, facilitant leurs passage.	10mg/j	1 à 3j
Tensioactifs : docusate de sodium	Favorisent la pénétration de l'eau et des graisses dans la masse fécale contribuant à la ramollir et à en augmenter le volume	100 à 300 mg/j	1 à 3j
Laxatif de lest : ispaghul, psyllium, sterculia	Augmentent le volume des selles et leur hydratation par formation d'un gel colloïdal hydrophile	3 à 9g/j	2 à 4 j
Laxatif osmotique : lactulose, mannitol, sorbitol	Non absorbés par l'intestin, ils augmentent l'osmolarité de son contenu, retenant l'eau dans la lumière de l'intestin	15ml 2 fois /j	1 à 2 j
Laxatif stimulant: anthracénique (cascara, séné) ,bisacodyl, phénolphtaléine	Stimulent directement la motricité colique et modifient les échanges hydro électrolytiques intestinaux	Dépend du principe actif	6 à 24 h
Laxatif par action péristaltigène : Parasympathomimétique, pyridostigmine	Prolongation et augmentation des contractions des fibres musculaires lisses (effet muscarinique)	60 mg 2 fois / j	2h environ

Tableau 10 : Laxatifs administrés par voie rectale [128]

Catégorie	Effet
Osmotique : glycérine (également lubrifiant), mannitol, sorbitol	Ramollissement des selles
Stimulant : bisacodyl	Stimulation du péristaltisme colique
Tensioactifs : lauryl sulfoacétate de Na, docusate de Na	Ramollissement des selles
Tartrate acide de K et bicarbonate de Na associés	Libération de gaz carbonique dans le rectum, augmentation de la pression intra-rectale et stimulation du réflexe exonérateur

1.4.6 La rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes se définit par le changement d'un opioïde par un autre et se pratique en cas de diminution du ratio bénéfice/risque.

L'indication principale de la rotation des opioïdes est la survenue d'effets indésirables rebelles (en particulier : troubles des fonctions cognitives, hallucinations, myoclonies et nausées) malgré un traitement symptomatique adéquat (le plus souvent lors de fortes doses d'opioïdes).

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone [156].

La survenue d'effets indésirables lors de l'augmentation des doses chez un malade n'implique pas systématiquement une rotation des opioïdes.

Tableau 11: *Coefficients de conversion approximatifs des principaux opioïdes par voie orale [128]*

Codéine (associé à un antalgique non opioïde)	**1/10**	**100mg de codéine =10mg de morphine**
Morphine	1	
Dextromoramide	2 à 3	5 mg de dextromoramide = 10 à 15 mg de morphine
Hydromorphone	8	8mg de dextromoramide = 10 à15 mg de morphine
Buprénorphine	30	0,2 mg de buprénorphine = 6mg de morphine
Méthadone	2	5mg de méthadone = 10 mg de morphine

1.5 Le traitement topique

L'efficacité d'application topique de lidocaine (patches de lidocaine à 5%,700mg/patch) a été mise en évidence dans la douleur post zostérienne [157,158] ce qui lui a permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis dans cette indication. Elle a été démontrée plus récemment sur d'autres lésions nerveuses périphériques associées à une allodynie [159].Ces traitements ne présentent que peu ou pas de risque d'effets indésirables systémiques, mais ces risques, même faibles doivent être pris en compte chez les patients recevant des analogues de synthèse de la lidocaine (mexilétine) [160].

Leurs effets indésirables principaux comportent une réaction cutanée locale (allergie ou irritation).Ils peuvent être administrés en une prise unique quotidienne, ce qui peut justifier leur prescription en première intention dans les lésions nerveuses périphériques, notamment chez le sujet âgé, lorsque l'aire douloureuse est peu étendue et en cas d'allodynie mécanique.

Des préparations eutectiques de lidocaine et de prilocaine telles que l'Emla semblent également efficaces [161], mais leur utilisation au long cours est difficile en raison d'un conditionnement inadéquat.

La CAPSAICINE :

Est une neurotoxine aux propriétés analgésiques, probablement médiées par son effet sur les fibres nociceptives. Ce traitement induit localement une sensation de brulures intense initiale qui tend à décroitre lors d'applications répétées. Son efficacité a été démontrée dans les douleurs neuropathiques périphériques [162,163], mais des résultats négatifs ont également été rapportés [164,165] notamment dans une étude montrant les effets indésirables du produit [164].

La CAPSAICINE possède une AMM aux Etats Unis pour le traitement de la douleur post zostérienne. Son utilisation est limitée par ses difficultés pratiques d'utilisation (quatre applications nécessaires par jour) et ses effets indésirables (brulures) responsables d'un arrêt prématuré dans près d'un tiers des cas.

2.LE PRIX DES DIFFERENTS MEDICAMENTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

2.1. Les antidépresseurs

Taleau12 : Le prix des antidépresseurs

Médicaments	Prix Public au Maroc (Prix en Pharmacie en DH)
Imipramine (TOFRANIL)	25 mg : boite de 100 cp à **57 ,15**
Clomipramine (ANAFRANIL)	25mg boite de 30 cp à **47 ,95** 25 mg solution injectable boite de 10 ampoules à **72,90** 75mg boite de 20cp à **93,90**
Fluoxétine (PROZAC)	20 mg boite de 7 Gel à **106,80** 20 mg boite de 14 Gel à **213,65**
Paroxétine (DEROXAT)	20 mg boite de 14 cp à **140,50**
Amitriptiline (LAROXYL)	25 mg boite de 60 cp à **38 ,75** 50mg boite de 20 cp à **38,30** 4% solution pour gouttes buvables à **30,00**
Venlafaxine	*EFFEXOR :* 50 mg boite de 30 cp à **163,00** 25 mg boite de 30 cp à **109,00** 37,5 mg Gélule LP boite de 30 Gel à **182,00** *EFFEXOR LP* 75mg boite de 30 Gel LP à **179,00** *VELAXOR LP* 75 mg boite de 30 Gel LP à **179,00** *VELAXOR LP* 37,5 mg boite de 30 Gel LP à **94,00**
Mirtazépine (REMERON30)	30 mg boite de 14 cp à **246,80**

2.2. Les antiépileptiques (Tableau 13)

Taleau13 *: Le prix des antiépileptiques*

Médicaments	Prix en DH
Carbamazépine (TEGRETOL)	LP 200mg à **81,10**
Phénytoine (DIHYDAN)	**40,00**
Clonazépam (RIVOTRIL)	**39,15**
Lamotrigine (LAMICTAL)	25mg cp, boite de 30 cp à **180**,00 5 mg cp , boite de 30 cp à **135,00** 50 mg cp, boite de 30 cp à **280,00** 25 mg cp, boite de 30 cp à **160,00** 100mg cp, boite de 30 cp à **400**,00 100mg cp, boite de 30cp à **450,00**
Gabapentine (NEURONTIN)	300mg boite de 90 gel à **673,45**
Oxcarbazépine (TRILEPTAL)	600 mg boite de 50 cp secable à **540 ,00** 300 mg boite de 50 cp secable à **280,00**
Prégabaline (LYRICA)	25 mg boite de 84 Gel à **300,00** 50 mg boite de 84 Gel à **490,00** 75 mg boite de 56 Gel à **490,00** 150 mg boite de 56 Gel à **700,00** 100 mg boite de 84 Gel à **710,00** 300 mg boite de 56 Gel à **1000,00** 200mg boite de 84 Gel à **1000,00** 25 mg boite de 56 Gel à **210,00**
Valproate de sodium (DEPAKIN)	500mg boite de 40 cp à **143,30** 200mg boite de 40 cp à **43,55** 200 mg sirop flacon de 150 ml à **50,80** 2% solution buvable flacon de 40 ml à **98,00** 500mg LP boite de 30cp à **194 ,20** 500 mg Granule LP/ 1 boite de 30 sachets à **176,40** 100 mg Granule LP/1 boite de 30 sachet **344,00** 250 mg Granule LP/1boite 30 sachet à **90,90** 750 mg Granule LP/ 1 boite 30 sachet à **261 ,90**

2.3. Tramadol (tableau 14)

Taleau14 : Le prix du Tramadol

Tramadol (TRAMADOL)	100 mg suppositoire boite de 5 à **27,00** 50 mg boite de 10 gélules à **25,00** 100 mg boite de 10 gélules LP à **48,00** 100mg boite de 20 gélules LP à **92,00** 200mg boite de 10 gélules LP **83,00** 150 mg Boite de 10 gélules LP **61,00** 50 mg boite de 20 cp à **45,90** 100mg solution injectable boite de 5 ampoules à **66,80** 50 mg boite de 30 gélules à **60,10**

2.4. Morphine et fentanyl (Tableau 15)

Taleau15 : Le prix de morphine et fentanyl

MORPHINE	10 mg solution injectable boite de 10 ampoules à **50,00** 10 mg Solution injectable boite de 100 ampoules injectable à **235,00**
MOSCONTIN	10 mg boite de 14 cp LP à **50,20** 60 mg boite de 14 cp LP à **243,20** 100mg boite de 14 cp LP à **360,50** 30 mg boite de 14 cp LP à **117,10**
SEVREDOL	30mg boite de 14 cp sécable à **35,00** 20 mg boite de 14 cp pellicule sécable à **62,00**
Fentanyl **(FENTANYL)**	500µg solution injectable boite de 10 ampoules à **306,60** 100µg Solution injectable boite de 5 ampoules à **37,60**
Fentanyl **(DUROGESIC)**	75µG/H Dispositif transdermique boite de 5 patch à **1350,00** 25µG/H Dispositif transdermique boite de 5 patch à **558,00** 100%G/H Dispositif transdermique boite de 5 patch à **1660,00** 50%G/H dispositif transdermique boite de 5 patch à **970,00**

3. LES INDICATIONS

3.1. Prise en charge de la neuropathie diabétique douloureuse

Le groupe d'experts Maghrébins [166] recommande les gabapentinoides en première ligne avec une préférence pour la prégabaline également rapportée dans les dernières recommandations américaines sur le traitement de la douleur neuropathique chez le diabétique [167] ainsi que les antidépresseurs.

Les molécules qui ont fait la preuve de leur efficacité sont les antidépresseurs tricycliques (clomipramine (ANAFRANIL), amitriptyline (LAROXYL), imipramine, désipramine).

Cependant les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, citalopram…) sont globalement mieux tolérés que les précédents, mais le niveau de leurs efficacités dans la douleur n'est pas démontré ,ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la mono- amine -oxydase A (moclobemide, toloxatone).

L'administration se fait à des doses progressivement croissantes. L'effet analgésique se manifeste de façon retardée (après 1 à plusieurs semaines).Il est raisonnable d'attendre au moins 4 semaines avant de conclure à un échec.

Les causes d'échec sont l'arrêt précoce du traitement, le dosage insuffisant, la non-correction des effets indésirables, la mauvaise adhésion des malades qui ne comprennent pas pourquoi un antidépresseur a été prescrit pour une douleur (manque d'informations) [168].

Par ailleurs, les recommandations de la Fédération Européenne des Sociétés savantes de neurologie [169] considèrent que la gabapentine et la prégabaline sont recommandées en première intention pour le traitement de la douleur neuropathique chez le diabétique.

L'IASP, société savante internationale pour l'étude de la douleur, a publié les recommandations internationales les plus récentes [170].Ces dernières considèrent la gabapentine et la prégabaline comme traitement de première intention, les autres antiépileptiques étant au mieux relégués en seconde intention, le clonazepam exclu.

Parallèlement au traitement médicamenteux bien conduit ; les mesures suivantes sont nécessaires afin de limiter le risque d'aggravation de la douleur neuropathique chez le diabétique : Contrôle rigoureux de la glycémie. Surveillance et contrôle des autres facteurs de risque et aggravants (poids, triglycérides….).

Tableau 16 *: Synthèse des recommandations internationale.*

Recommandations (niveau de preuve)	**Molécules antiépileptiques**
Première ligne (grade A)	Gabapentine (NEURONTIN) Prégabaline (LYRICA)
Recommandations (niveau de preuve)	Carbamazépine (TEGRETOL) Lamotrigine (LAMICTAL) Oxcarbazépine (TRILEPTAL) Topiramate (EPITOMAX) Acide valproique (DEPAKINE)
Non recommandé (Pas d'études, bénéfice/risque défavorable)	Clonazépam(RIVOTRIL)

3.2. Prise en charge de la douleur neuropathique post-zostérienne

En phase aigüe, le groupe d'experts préconise:

- L'administration d'un traitement antiviral le plus précocement possible (en première intention l'ACYCLOVIR à dose de 800mg cinq fois par jour pendant sept jours, à commencer au plus tard 72heures après l'apparition des vésicules)
- L'administration d'un traitement antalgique classique et d'AINS pendant une période ne dépassant pas dix jours et dans le respect des contre-indications.
- Les corticoïdes sont très rarement indiqués et pour des périodes très courtes [171,172].

D'autre part, le traitement de la douleur neuropathique post-zostérienne repose sur les recommandations émises par notre groupe d'experts en 2011 [166], avec les gabapentinoides et les antidépresseurs tricycliques en première intention, (clomipramine (ANAFRANIL), amitriptyline (LAROXYL), imipramine, désipramine).

Les recommandations de la Fédération européenne des Sociétés savantes de neurologie [169] disent que la gabapentine et la prégabaline sont recommandées en première intention, le Valproate de sodium en deuxième intention pour les douleurs post zostériennes.

Cependant le rapport bénéfice/risque de ces derniers devra être évalué chez le sujet âgé [167,173]. Le traitement par lidocaine topique est également recommandé comme première ligne de traitement chez les patients présentant une névralgie post-zostérienne avec allodynie. Les analgésiques opioïdes sont recommandés en deuxième et troisième lignes de traitement, avec les précautions concernant leurs effets secondaires [166].

3.3. Prise en charge de la douleur neuropathique liée aux lombosciatalgies chroniques

Eu égard aux recommandations émises par un groupe d'experts Maghrébin en 2011[166],aux données de la littérature et autres recommandations spécifiques aux lombosciatalgies chroniques [157,159,172] ainsi qu'à la récente revue de la littérature publiée par B.Morlion [174],les choix des médicaments préconisés pour les pays du Maghreb francophone sont précisés ci-dessous :

Bien que le paracétamol et les AINS soient efficaces chez des patients ayant des lombosciatalgies chroniques à dominante nociceptive, dans plus de la moitié des cas, ces médicaments ne sont pas efficaces en monothérapie et les AINS exposent à des risques à moyen et à long termes.

Les gabapentinoides ou les tricycliques seront utilisés en première intention.

Le tramadol peut être associé pour la composante nociceptive.

Les antidépresseurs tricycliques sont à considérer avec précaution en raison de leurs effets indésirables.

Les opioïdes forts peuvent être utilisés en troisième ligne ;ou en traitement d'appoint en cas d'épisodes aigus.

3.4. Prise en charge de la douleur neuropathique liée au cancer

Le traitement médicamenteux de la douleur neuropathique liée au cancer repose sur les recommandations émises par notre groupe d'experts en 2011[166].Les gabapentinoides (prégabaline ou gabapentine) et les antidépresseurs tricycliques sont à utiliser en première intention.

Cependant, le rapport bénéfice/risque de ces derniers devra être évalué chez le sujet âgé [167,173].Chez le patient atteint de cancer, la douleur mixte nécessite un traitement associant souvent deux molécules ayant des modes d'actions différents [175, 176,177] .Les associations suivantes sont préférées :

- Opiacé (dont Tramadol) + gabapentinoide ;
- Antidépresseur tricyclique + gabapentinoide ;
- Antidépresseur IRS –NA + gabapentinoide.

En cas de douleur neuropathique localisée emplâtre de lidocaine + gabapentinoide, antidépresseur ou opiacé.

Le choix thérapeutique devra tenir compte de l'état du patient, des comorbidités, des autres traitements, de l'âge, des troubles de l'humeur et des troubles du sommeil. La prégabaline et la gabapentine ont aussi un effet bénéfique sur les troubles du sommeil alors que la prégabaline attenue les troubles anxieux liés à la douleur [178].

3.5 Prise en charge de la douleur neuropathique liée à la sclérose en plaque [179,180, 181, 182,183]

La prise en charge des douleurs de la sclérose en plaque nécessite dans un premier temps de déterminer le (s) mécanisme (s) de la douleur (neuropathique paroxystique et continue, crises toniques, douleurs des poussées, spasticité (contractures), ou douleurs secondaires (lombalgies, douleurs coliques…) et enfin les douleurs iatrogènes).

La deuxième étape consiste à administrer un traitement adapté à ce (s) mécanisme et à prendre en charge les facteurs associés. Le traitement des douleurs neuropathiques paroxystiques repose sur les antiépileptiques. Le traitement des douleurs neuropathiques continues repose sur les tricycliques, le tramadol, certains antiépileptiques et parfois les opiacés. La prégabaline a montré récemment son efficacité dans les douleurs neuropathiques centrales d'origine médullaire. Les crises toniques douloureuses sont traitées essentiellement par les antiépileptiques. Les douleurs des poussées sont traitées par les corticoïdes. Les douleurs liées à la spasticité nécessitent des thérapeutiques spécifiques antispastiques locales ou générales .Les douleurs iatrogènes peuvent être évitées dans certains cas par une prévention spécifique (douleurs des ponctions lombaires ; douleurs aux points d'injection des traitements immunomodulateurs).

3.6 Prise en charge de la douleur neuropathique post-traumatique médullaire

Les douleurs chroniques représentent une complication majeure des traumatismes médullaires .Elle sont invalidantes et difficiles à soulager [184,185].

Les antidépresseurs et les antiépileptiques peuvent agir contre la composante neuropathique [186].La lidocaine intra veineuse a été proposée dans cette indication [187].Une conférence de consensus récente propose l'utilisation de la prégabaline en première intention [188] ; quant aux opioïdes qui semblent peu efficaces sur ces douleurs neuropathiques [187].

4. SYNTHESE DES RECOMMADATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT MEDICAL DES DOULEURS NEUROPATHIQUES [166]

Les experts recommandent un certain nombre de données concernant le patient, à vérifier préalablement à tout choix médicamenteux : outre les antécédents médicamenteux, les traitements en cours, prescrits ou non, l'absence ou l'insuffisance de réponse de la douleur ou de ses diverses composantes à certaines molécules déjà utilisées.

Lors de toute prescription ; il est indispensable de fournir au patient une information sur la cause de la douleur neuropathique et sur les grands principes et bénéfices attendus du traitement proposé.

L'information des patients à propos des traitements non médicamenteux, souvent prescrite ou utilisée en parallèle, est également importante ;en particulier vis-à-vis de la réduction du stress et la prise en charge du handicap fonctionnel éventuel.

Enfin ;des conseils doivent être prodigués à propos de l'hygiène du sommeil et il est indispensable d'évaluer l'appréciation du cout de la prise en charge pour le patient et le système de soins, ainsi que les traitements disponibles, dans un pays donné ;en soulignant qu'il est difficile d'évaluer le cout réel et à long terme des interventions pharmacologiques, notamment lorsque l'utilisation très fréquente au long cours d'un médicament inadapté(tels AINS ou vitamines)peut induire des risques surajoutés[189,190].

Les considérations sur le profil biologique ; la tolérance et la sécurité d'emploi des principales molécules ; utilisées dans le traitement de la douleur neuropathique, sont préconisées dans les recommandations sur le traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques [166].

Le groupe d'experts du Maghreb Francophone recommande trois règles de base pour la conduite du traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques :

Débuter par une monothérapie et ne proposer une association que lorsqu'au moins deux médicaments en monothérapie ont été tentés.

Dans les cas où la situation n'est pas satisfaisante après l'essai d'au moins deux médicaments en monothérapie (inefficacité à dose maximale tolérable ; effets indésirables gênant à une dose sans efficacité significative), proposer une association de médicaments de deux classes pharmacologiques différentes.

N'évaluer l'efficacité d'un traitement qu'après une prise de celui-ci à dose suffisante et fixe pendant au minimum une semaine.

La synthèse des données d'efficacité, de tolérance et de sécurité d'emploi issue des études cliniques contrôlées, vis-à-vis du contexte propre au MAGHREB FRANCOPHONE et en tenant compte des recommandations d'experts internationaux et des sociétés savantes, a permis au groupe d'experts d'émettre les recommandations suivantes :

En première intention ; les gabapentinoides et les tricycliques seront préférés et la lidocaine topique préférentiellement en cas de douleur localisée.

En deuxième intention ; la duloxétine pourra être proposée pour les neuropathies douloureuses diabétiques.

Les opioïdes forts ne seront utilisés qu'en troisième intention.

Le tramadol peut être associé aux traitements de première ou deuxième intention quand il existe une composante nociceptive au syndrome douloureux.

Il n'y a aucun intérêt à utiliser des vitamines, inefficaces sur la douleur neuropathique et qui ne permettent pas une régénération nerveuse.

Il n'y a aucun intérêt, mais un danger potentiel au long cours, à utiliser des AINS.

La carbamazépine ne constitue pas un choix de traitement de la douleur neuropathique ; compte tenu de son profil d'efficacité, de tolérance et de sécurité d'emploi médiocres (de ce fait cette molécule ne figure pas dans les recommandations internationales) et ne sera éventuellement proposée que si la douleur à type de décharges électriques prédomine et reste rebelle aux autres antiépileptiques et, dans ce cas, toujours à faibles doses et en majorant la posologie de façon très lente.

L'utilisation du clonazépame doit être avant tout liée à son action sédative et anxiolytique ainsi qu'à sa facilité d'utilisation, aucune étude contrôlée ne faisant état de son efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques (de ce fait cette molécule ne figure pas dans les recommandations internationales).

Il peut être éventuellement proposé si la douleur à type de décharges électriques prédomine et reste rebelle aux autres antiépileptiques, et ; dans ce cas, toujours à faibles doses et en majorant la posologie de façon très lente.

Il est indispensable d'évaluer au cas par cas le rapport cout /efficacité/risque selon l'âge et les comorbidités en fonction des différentes molécules, ainsi qu'entre principes et génériques, du fait de l'importante variabilité des propriétés pharmacocinétiques de ces derniers et de leurs qualités de fabrication variable au Maghreb.

L'algorithme du traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques pour le Maghreb Francophone préconisé par le groupe d'experts est résumé dans la figure 5.

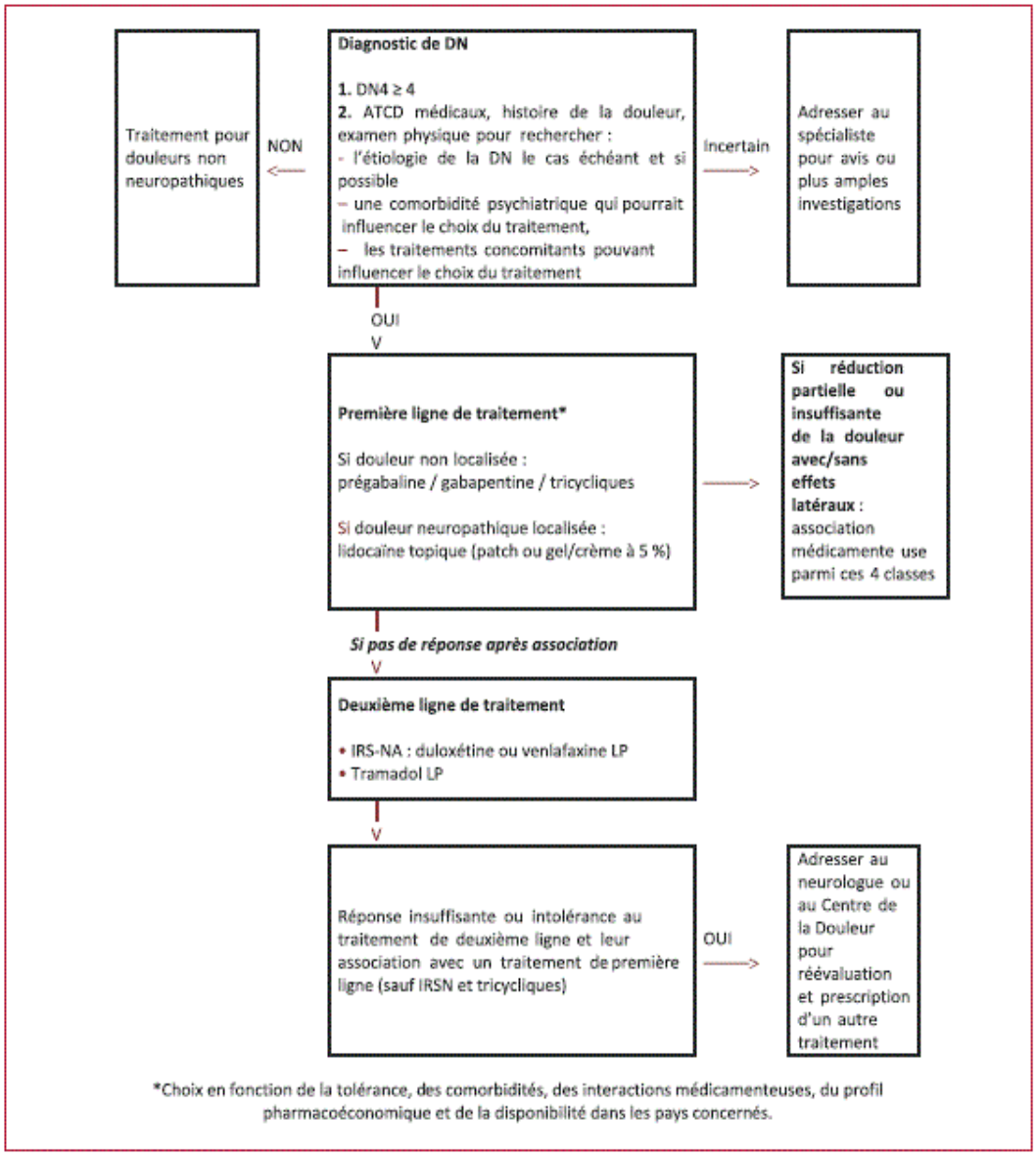


Figure 5 *:Algorithme de traitement pour les douleurs neuropathiques périphériques dans la région de Maghreb*

Conclusion

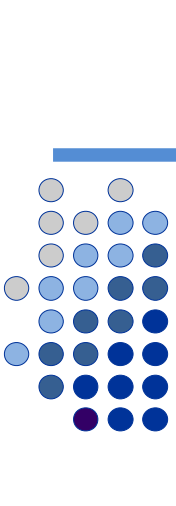
Les douleurs neuropathiques antérieurement nommées douleurs de désafférentation sont des douleurs qui affectent le système somato sensoriel, elles surviennent suite à une lésion du système nerveux central ou périphérique, elles sont, par ailleurs, différentes des douleurs par excès de nociception, par leur physiopathologie et leur expression clinique.

Le diagnostic de la douleur neuropathique est exclusivement clinique, il repose sur l'analyse de la description de la douleur par le patient, et ne nécessite aucun examen complémentaire.

L'évaluation clinique qui a pour objectif la mesure de la sévérité de la douleur neuropathique et son retentissement, est une étape essentielle à une meilleure prise en charge thérapeutique. Le questionnaire DN4 est l'outil le plus utilisé pour cette évaluation.

Le traitement médical des douleurs neuropathiques fait encore appel à des molécules anciennes, dont l'efficacité est partielle, et obtenue auprès d'effets indésirables souvent gênants, notamment les antidépresseurs et les antiépileptiques. Actuellement, l'arsenal thérapeutique s'est enrichit avec la mise en évidence d'une certaine efficacité pour d'autres classes pharmacologiques parfois mieux tolérées, telles que certains antiépileptiques (la gabapentine, lamotrigine), des topiques anesthésiques locaux et le tramadol. En outre, le recours aux morphiniques forts peut se justifier désormais devant la mise en évidence d'une efficacité de ces produits dans ces douleurs. Ces produits ont cependant tous une efficacité modérée.

Les espoirs restent aussi largement fondés sur les molécules en développement dans le traitement de ces douleurs, dont plusieurs agissent sur de nouvelles cibles pharmacologiques.



Résumés

Résumé

Titre : Traitement médical de la douleur neuropathique.

Auteur : **MRABTI SAMIR**.

Mots clés : Douleur neuropathique, Anti dépresseurs ; Anti épileptiques, Opiacés, recommandations thérapeutiques.

« Les douleurs neuropathiques signifient l'ensemble des douleurs liées à une lésion du système nerveux central ou périphérique.

L'évaluation de la douleur neuropathique et son retentissement doivent être basés sur le ressenti du patient. Pour cela plusieurs échelles sont utilisées, la plus importante est : DN4.

L'un des problèmes essentiels des traitements des douleurs neuropathiques, est l'absence de thérapeutique réellement efficace. Aujourd'hui, ce traitement fait appel aux antidépresseurs ; anti épileptiques et au tramadol.

Il est également établi que les morphiniques et les topiques locaux peuvent être bénéfiques pour ces douleurs.

Notre travail a porté essentiellement sur les thérapeutiques actuelles disponibles pour le traitement de la douleur neuropathique, vu sa fréquence et son impact sur la qualité de vie des malades ».

Abstract

Title: Medical treatment of pain neuropathic.

Author: SAMIR MRABTI.

Keywords: Neuropathic pain, Anti-Depressants, Anti epileptics, Opioids, treatment recommendations.

"Neuropathic pain means all the pain associated to the lesion of the central or peripheral nervous system.

The evaluation of neuropathic pain and its impact must be based on the feelings of the patient. For this, several scales are used; the most important is the DN4.

The absence of effective therapeutics is one of the most important problems of the neuropathic pain treatment. Today, this treatment uses anti-depressants, anti-seizure and tramadol.

It is also established that opioids and topical local can be beneficial for the pain.

Our work is focused on the current therapeutics for neuropathic pain treatment because its frequency and its impact on the patient's quality life".

ملخـــص

العنوان: العلاج الطبي لآلام الأعصاب

من طرف: سمير مرابطي

الكلمات الأساسية: آلام الأعصاب ـ مضادات الاكتئاب ـ مضادات الصرع ـ المواد الأفيونية ـ التوصيات العلاجية

<< نقصد بآلام الأعصاب جميع الآلام المرتبطة بإصابة الجهاز العصبي المركزي والطرفي.

من أجل تقييم هاته الآلام يتم استعمال مجموعة من المقاييس أهمها د.ن. 4

من بين مشاكل علاج آلام الأعصاب غياب دواء فعال، اليوم تستعمل مجموعة من الأدوية مثل مضادات الاكتئاب ، المواد الأفيونية، مضادات الصرع، مع العلم أن المورفين والمواد الموضوعية أثبت فعاليتها في علاج هاته الآلام .

هاته الأطروحة تشتغل بالأساس على الأدوية المتوفرة حاليا في علاج آلام الأعصاب نظرا لانتشارها وتأثيرها على حياة المرضى.>>

Références

[1] **Treede RD Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G,Dostrovsky JO ,Griffin JW, et al.** Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-5.

[2] **Bouhassira D , Lantéri – Minet M; Attal N**; Laurent B,Toubout C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population .Pain 2008;136:380 -7

[3] **Attal N, Bouhassira D,** Overview of the mechanisms of neuropathic pain. Acta Neurol Scand 1999, 100 :S12-S24

[4] **Woolf CJ, Salter MW**. Neuronal plasticity : increasing the gain in pain. Science 2000, 288: 1765-9

[5] **Devor M, Setzer Z,** Pathophysiology of nerves in relation to chronic pain.In : Wall PD , Melzack R (eds).Textbook of pain.4th edition. Edinburgh Chirchill Livinsgtone,1999:129-64

[6] **Cumminins TR, Dib – Hajj SD, Black JA, Waxman SG.** Sodium channels and the molecular pathophysiology of pain. Prog Brain Res 2000; 129:3 – 19

[7] **Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS**. Voltage – gated sodium channels and hyperalgesia. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2004,44:371-97.

[8] **Julius D,Basbaum AI**. Molecular mechanisms of nociception. Nature 2001,413: 203-10

[9] **Costigan M,Befort K,Karchewski L et al**.Replicate high – density rat genome oligonucleotide microarrays hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. BMC Neurosci 2002,3:16

[10] **Sommer C, Kress M**. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain;peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. Neurosci Lett 2004, 361 :184-7

[11] **Watkins LR, Maier SF**, Immune regulation of central nervous system functions; from sickness responses to pathological pain?J Inetr Med 2005,257:139-55

[12] **Tsuda M, Inoue K, Salter MW**. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in <<small>> glia. Trends Neurosci 2005,28:101 -7.

[13] **Wootf CJ, Shortland P, Coggeshall RE.** Peripheral axotomy induces only very limited sprouting of coarse myelinated afferents into inner lamina. II of rat spinal cord.Eur J Neurosci 2002,16: 175-85

[14] **Bao L, Wang HF,Cai HJ et al.** Peripheral axotomy induces only very limited sprouting of coarse myelinated afferents into inner lamina. Il of rat spinal cord. Eur J Neurosci 2002; 16, 175 -85

[15] **Guilbaud G, Besson JM**. Physiologie du circuit de la douleur. In : Brasseur L , Guilbaud G ,editors . Douleurs, Bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aigues, douleurs chroniques, thérapeutiques. Maloine ; 1997.p. 7-22

[16] **ASHBURN M.A., LIPMAN A.G**: Management of pain in the cancer patient.-Anesth. Analg., 1993, 76, p:402-416.

[17] **Bryce TN, DijKers MP, Ragnarsson KT, Stein AB, Chen B.** Reliability of the Brice / Ragnarsson Spinal cord injury pain taxonomy. J Spinal Cord Medicine 2006, 29: 118 -32.

[18] **Cruz – Almeida Y, Martinez – Arizala A, Widerstrom – Noga EG.** Chronicity of pain associated with spinal cord injury: A longitudinal analysis. J Rehabil Res Dev 2005, 42: 585 -94

[19] **Devulder J, Cromez E, Mortier E**. Central pain : an overview. Acta Neurol Bel 2002, 102: 97 – 103.

[20] **Norrbrink Budh C, Lund I, Ertzgaard P, Holtz A, Hultling C, Levi R, et al.** Pain in Swedish spinal cord injury population. Clin Rehab 2003,17:685 -90.

[21] **Rogano L, Teixera MJ, Lepski G**. Chronic ain after spinal cord injury: clinical characteristics. Stereotactic and Functional Neurosurgery 2003,81:65 – 9.

[22] **Widerstrom – Noga EG ,Cruz – Almeida Y, Martinez – Arizala A** ,Turk DC. Internal consistency, stability, and validity of the spinal cord injury version of the multidimensional pain inventory. Arch Phys Med Rehabil 2006, 87:516- 23.

[23] **Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G.** Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects. Pain 2001,89:253 -63.

[24] **Ehde DM, Jensen MP,** Engel JM, Turner JA, Hoffman AJ, Cardenas DD. Chronic pain secondary to disability :a review. Clin J Pain 2003;19 :3 -17.

[25] **Rogano L, Teixera MJ, Lepski G.** Chronic ain after spinal cord injury; clinical characteristics. Stereotactic and Functiona Neurosurgery 2003,81:65 -9.

[26] **Siddall PJ, Mc Clelland J.** Non painful sensory phenomena after spinal cord injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66,617 – 22.

[27] **Bouhassira D, Baron R,Gockel U,et al**. Study of the prevalence of chronic and neuropathic pain in the French general population. Pain 2008, 136: 380 – 7.

[28] **Bennet M. The LANSS pain scale**: the Leeds assessment of neuropathic symtoms and signs.Pain 2001, 92 :147 – 57.

[29] **Krause SJ, Backonja M.** Development of a neuropathic pain questioannire. Clin J Pain 2003,19:306 – 14.

[30] **Baud P**. Les douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. Paris: John Libbey Eurotext ,2007.

[31] **Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al**. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. Pain 2004, 108 :248 -57.

[32] **Bouhassira D, Attal N, Alchaar H , Boureau F, Brochet B**, **Bruxelle J,et al.** Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesion ans development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire [DN4].Pain 2005,114 :29 :-36

[33] **COLLINE** E : La physiologie de la douleur.- Soins , 1993,568, p.5 -10

[34] **Cruccu G , Sommer C ,Anand P, Attal N ,R Baron, L Garcia-Larrea ,et a**l. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. E J Neurol 2009 (in press).

[35] **Halawa MR ,Karawagh A , Aeidan A ,Mahmoud AE, Sakr M,Hegazy A .**Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients suffering from diabetes mellitus in Saudi Arabia. Curr Med Res Opin 2012 ,26 : 337 – 43.

[36] **Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A , Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ.** Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med 2004,21 : 976 – 82.

[37] **Davies M, Williams R, Brophy S, Taylor A.** The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006, 29 : 1518 -22.

[38] **Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D,Weiss S,Matthys K,et al.** Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital ou patients clinics. Diabetes Metab 2009, 35 : 206 -13.

[39] **Halawa MR, Karawagh A, Mahmoud AE, Sakr M, Hegazy A.** Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients suffering from diabetes mellitus in Saudi Arabia. Curry Med Res Opin 2010;26 :337-43.

[40] **Davies M, Williams R ,Brophy S, Taylor A**.The prevalence, severity,and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes care 2006;29:1518 -22

[41] The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995, 22:1479-86.

[42] **Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service F**J, Metton 3rd L J, O'Brien PC. Risk factor for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester diabetic neuropathy study cohort. Diabetes Care 1999,22:1479-86.

[43] **Poncelet AN**. Diabetic polyneuropathy. Risk factors, patterns of presenatation, diagnostic and treatment. Geriatrics 2003,58:16-8(24-5,30).

[44] **Ziegler D , Rathmann W ,Dickhaus T ,Meisinger C , Mielck A.** Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg surveys S2 and S3.Pain Med 2009,10:393-400.

[45] **HAS**. Prise en charge diagnostique des neuropathie périphérique (polyneuropathie et mononeuropathie multiples)., Argumentaire. HAS, mai 2007.Rev Neurol 2008,164 (S1) :37-50.

[46] **Gautier J F ,Cahagne B ;Edan G ; Balarac N, Halimi S,Allanic H.** Neuropathie diabétique périphérique 1997.Recommadations de l'Alfediam. Mise à jour le 11 mars 2008.

[47] **Greene DA, Sima AA, Stevens M J, Feldman EL**; Lattimer SA.Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. Diabetes Care 1992,15:1902 – 25.

[48] **Bennett G J ,Chung JM, Honore M, Srltzer Z.** Models of neuropathic pain in the rat. Curr Protocol Neurosci 2003, 9:9 – 14.

[49] **Brown MJ, Asbury AK**. Diabetic neuropathy. Ann Neurol 1984; 15: 2-12.

[50] **Guastella V, Mick G** ,Strategies for the diagnosis and treatment of neuropathic pain secondary to diabetic peripheral sensory polyneuropathy. Dabetes Metab 2009;35 :12- 9.

[51] **Serratrice G et de Roux C**. Neuropathies douloureuses. Encycl Méd Chir ,Neurologie,17-115 –A-15,2001,9p.

[52] **Chen H, Lamer TJ, Rho RH ,Marshall KA, Sitzman BT; Ghazi SM; et al**. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. Mayo Clin Proc 2004,79:1533-45.

[53] **Gazewood JD, Meadows S; Hal Rson L** . Clinical inquiries. What is the prognosis of postherpetic neuralgia, J Fam Pract 2003,52: 496 -7.

[54] **Mick G , Gallais JL ;Simon F ;Pinchinat S, Bloch K ;Beillat M,et al.** Evaluation de l'incidence du zona, de la proportion des douleurs post zostérenne,et des couts associées dans la population française de 50 ans ou plus.Rev Epidemiol Sante Publique 2010,58 :393 -401.

[55] **Schmader KE , Dworin RH**, Natural history and treatment of herpes zoster, J Pain 2008,9 :S3 – 9.

[56] **Mick G , Pickering G**. Le zona et ses complications douloureuses. Rev Francophone Geriatr Gerontol 2008,15:362 – 7.

[57] **McElveen WA, Gonzalez RF, Sinclair D**. Postherpetic neurolgia updated Jul 30 ;2010.Document eMedicine disponible sur le lien : http://emedicine.medscape.com/article/1143066-overview

[58] **HAS**. Douleur chronique ; reconnaitre le syndrome douloureux chronique ; l'évaluer et orienter le patient. HAS, décembre 2008.http://www.sfmu.org/documents/consensus/douleur_chronique_recommandations.pdf

[59] **Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H ,Fukuda S ,Kawabata H** , **Bergstrom T. Varicelle** – zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. Pediatr Infect Dis J 2005,24:97 – 101.

[60] **Levy RM,Bredesen DE, Rosemblum ML**. Neurological manifestations of the acquired immunodeficience syndrome (AIDS):experience at UCSF and review of the literatue. J Neurosurg 1985,62:475 – 95.

[61] **Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, GOLD JW, Metroka CE, Posner JB.** Neurological complications of human immunodeficiency syndrome. Ann Neurol 1983, 14: 403 -18

[62] **Morgello S; Estanislao L, Simpson D, Geraci A, Dirocco A; Gerits P, et al.** HIV – associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. Arch Neuronal 2004, 61: 546 – 51.

[63] **Freynhagen ,R, Baron** R ?The evaluation of neuropathic components in low back pain. Curr Pain Headache Rep 2009,13 :185-90.

[64] **El Sissi W, Arnaout A,Chaarani MW, Fouad M, El Assuity W, Zalzala** chronic low back pain in the Arabian Gulf region assessed using the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale. J Int Med Res 2010,38 :2135-45.

[65] **Henrotin Y , Rozenberg S, Balagué F, Leclerc A, Rouxo E. Cedraschie C; et al**. Recommandations européennes en matière de prevention et de prise en charge de la lombalgie non spécifique. Rev Rhum 2006, 73:S35-52.

[66] **Chou R , Qassem A, Snow V, Casey D,Cross Jr JT, Shekelle P, et al.** Diagnostic and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American college of physicians and the American pain society. Ann Intern Med 2007, 147: 478-91.

[67] **IASP**.Anxiety and pain. Pain Clinical Update 2004,12:7.

[68] **Freynhagen R, Baron R, Gockel U,Tolle TR. Pain DETECT**: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006,22: 1911-20.

[69] :**Scholz J , Mannion RJ, Hord DE ,Griffin RS, Rawal B , Zheng H, et al.** A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain.PLos Med 2009,6:1-16 [e000047]

[70] **Audette JF; Emenike E, Meleger AL**. Neuropathic Low back pain. Cur Pain Headache Rep 2005, 9 :168-77.

[71] **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 -23.

[72] **Laird B ,Colvin L, Fallon M.** Managenemt of cancer pain :basic principes and neuropathic cancer pain. Eur J Cancer 2008,44: 1078-82.

[73] **Clére F.** Douleurs neuropathiques liées au cancer: mieux les connaitre pour mieux les soulager. Med Pal 2004 ;3 :204-13 .

[74] **Guastella V, Mick G**. Neuropathic pain in cancer. Bull Cancer 2009 ;96 :47-58.

[75] **Webster LR**. Breakthrough pain in the management of chronic persistent pain Syndrom. Am J Manag Care 2008,14:S 116-22.

[76] **Urch CE, Dickenson AH**. Neuropathic pain in cancer. Eur J Cancer 2008,44:1091-6.

[77] **Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S**. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. J Pain Symptom Manage 2000, 20: 87-92.

[78] **HAS.Recommadations HAS**. Bon usage des médicaments. Les médicaments des accés douloureux paroxystiques du cancer. Mars 2010.

[79] **Haddad M, Bouajina E, Gouider R, Griene B, Ladjouze A, Marouan F, et al**. Diagnostic et évaluation des douleurs neuropathiques en médecine générale : recommandations d'un groupe d'experts pour les pays du Maghreb francophone.Douleur et Analgesie 2011,24(2) :112-20.

[80] **Nejmi M, Wang XS, Mendoza TR,Gning I** ,Cleeland CS.Valisation and application of the Arabic version of the M.D Andarson symptom inventory in Moroccan patients with cancer. L Pain Symptom Manage 2010, 40: 75-86.

[81] **Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G**. Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects. Pain 2001,89:253 -63

[82] **Cruz –Almeida Y, Martinez –Arzala A, Widerstrom –Noga E**G. Chronicity of pain associated with spinal cord injury : A longitudinal analysis. J Rehabil Res Des 2005, 42: 585 – 94

[83] **Norrbink Budh C, Osteraker AL**.Life satisfaction in individuals with a spinal cord injury and pain .Clin Rehab 2007,21:89 -96

[84] **Hasson P, Haanpaa M.** Diagnostic work – up of neuropathic pain : computing, using questionnaires or examing the patient. Eur J Pain 2007, 11:367 -91

[85] **Bryce TN, Dijkers MP, Ragnarsson KT, Stein AB, Chen B.** Reliability of the Brice / Ragnarsson Spinal cord injury pain taxonomy .J Spinal Cord Medicine 2006, 29:118 -32

[86] **Rogano L, Teixera MJ, Lepski G.** Chronic ain after spinal cord injury: clinical characteristics. Stereotactic and Functional Neurosurgery 2003,81: 65 -9

[87] **Siddal PJ, Taylor DA, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ.** Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury.Pain 1999, 81:187 -97.

[88] **Brochet B.** Démarche diagnostique dans la sclérose en plaque. Rev Prat 1999,49:1861-1865.

[89] **Mattherws B.** Symptoms and signs of multiple sclerosis. In : Compston Aed. McAlpine's multiple sclerosis (3rd ed). London :Churchill Livingston,1998 :145-190.

[90] **Weinshenker BG; Bass B, Rice GP**, Noseworthy J,Carriere W,Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis:o geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain 1989,112:133-146.

[91] **Brochet B, Michel P ; Henry P.** Pain complaints in outpateints with multiple sclerosis :description and consequence on disability.Pain Clin 1992,5 :157-164

[92] **Attal N, Cruccu G, Hanpaa P, Jensen TS, Nurmikko T et al.** EFNS task force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain.Eur J Neurol 2006, 13: 1153-60.

[93] **Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE**. Neuropathic pain:a pratical for the clinician. CMAJ 2006, 175 :265-75.

[94] **Article crée par Dr Loic** Etienne, modifié par Dr Loic Etienne,validé par Comité de relecture.www.docteurclic.com

[95] **Finnerup N.B, Otto M, McQuay H.J, et al.** Algorithme for neuropathic pain treatment :An evidence based proposal Pain 2005,118 :289 -305

[96] **Simon, G. E,** Evidence review: efficacy and effectiveness of antidepressant treatment in primary care. General Hospital Psychiatry, 2002.24 (4); p. 213 – 224

[97] **Sternbach H**. The serotonin syndrome . Am J Psychiatry 1991; 148 (6); 705-13

[98] **Ener RA** , Meglathery SB,Van Decker WA,et al. Serotonin syndrome and other serotonergie discorders. Pain Med 2003,4 (4);63 -74

[99] **Mackay FJ, Dun NR, Mann RD**. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. Dr J Gen Pract 1999, 49 (488):871-4

[100] **MAX M.B, SHAFER S.C,CULNANEM.SMOLLER B,DUBNER R,GRACELYR.H**. Amitriptyline, but not lorazepam , relieves postherpetic **neuralgia**.Neurology,1988,38.1427-1432

[101] **ONGHENA P., VANHOND ENHOVE B**. <<Antidepressant induced analgesia in chronic non malignant pain: a méta-analysis of 39 placebo controlled studies>>.Pain, 1992, 49:205-19

[102] **PILOWSKY I., HALLETT EC.,BASSETT DL.,THOMAS PG.,PENHALL R.K**.<<Acontrolled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain>>.Pain,1982,14:169 -79

[103] **Société** Française de Rhumatologie. Volume 76 , numéro 6,page 573-579 (juin2009).Publié par Elsevier Masson SAS.

[104] **N. ATTAL**. Quelle place pour les antidépresseurs dans le traitement de la douleur. Douleur et médecine physique et de réadaptation page 67.

[105] **Cléré F, Henry F,Perriot M.** Quelle place pour le clonazépam dans la douleur chronique.Douleurs.2006,7 :314-7

[106] **Article** Larousse: Antiépileptique .Publié sur Larousse.com

[107] Vulgaris –Médical 2010-2011.Nom de l'article ; Fibromyalgie.

[108] **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 1999, 83:85-90.

[109] **Boureau F**; Legallicier P; Kabir- Ahmadi M. Tramadol in post – herpetic neuralgia: a randomizedndouble-blind, placebo-controlled trail.Pain 2003,104: 323 -31.

[110] **Mazor SS, Feldman KW, Sugar NF, Sotero M.** Pediatric tramadol ingestion resulting in seizurelike activity: a case series. Pediatr Emerg Care 2008,24:3801.

[111] **Vergnion M, Degesves S, Garcet L, Magotteaux V**. Tramadol, an alternative to morphine for treating post-traumatic pain in the prehospital situation. Anesth Analg 2001,92:1543-6.

[112] **Medve RA,** Pain management in dental practice; tramadol vs. codeine combinations.J Am Dent Assoc 1999, 130:1075-9.

[113] **Raja SN, Haythornwait JA, Pappagallo M, et al**. Opiods versus antidepressants in postherpetic neuroalgia. Neurology 2002,59: 1015-21.

[114] **Portenoy RK, Farrar JT ,Backonja MM, Cleeland CS, Yang K, Friedman M,et al**. Long-terme use controlled – release oxycodone for non cancer pain: results of a 3-year registry study-clin J Pain 2007,23:287-99.

[115] **Organisation** mondiale de la santé. Traitement de la douleur cancéreuse complété par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opiodes.2eme édition. Genève :OMS,1997 .p.18-46.

[116] **ANDEM** : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Recommandations pour la prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'adulte en médecine ambulatoire. Paris 1995

[117] **Eschalier A, Picard P, Dubray C**. Analgésique :principes et règles d'utilisation, posologies de la morphine et de ses déribés.Rev Prat 2000,50 :907-15.

[118] **Navez ML, Laurent B, Peyron Queneau RP.** Données physiopathologiques concernant les douleurs et les antalgiques. In : Queneau P, Ostermann G, Eds. Le medecin, le malade et la douleur Paris :Masson,2000.p.11-25.

[119] **Laurent B,Peyron R, Michel D**. Douleurs neurologiques, douleurs par désafférération périphérique et douleurs neurologiques centrales.In ;Queneau P, Ostermann G, Eds. Le médecin, le malade et la douleur. Paris :Masson, 2000.p.36-47.

[120] **Eschalier A, Laurent B, Ostermann G, Queneau P**. Effets antalgiques des antidépresseurs. In : Queneau P, Ostermann G, Eds. Le médecin ,le malade et la douleur. Paris : Masson ,2000.p. 178-89.

[121] **Touchon J ,Porter F , Blar**d JM .Place des psychotropes(neuroleptiques, antiépileptiques ,tranquilisants,hypnotiques,betabloquant,antiparkinsnien,lithium) dans le traitement de certaines douleurs .In, Queneau P, Ostermann G, Eds. le médecin , le malade et la douleur. Paris :Masson,2000.p. 190-3.

[122] **Gourlay G.K.,Cherry D.A.,Cousins M.J** :A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer.-Pain,1986,25,p:297-312

[123] **Pensen RT, Joel SP, Bakhishi K, Clark SJ, Langford RM**, Slevin ML. Randomized placebo-controlled trial of the activity of the morphin glucuronides. Clin pharmacol 2000, 68 :667 – 76.

[124] **Gourlay G.K.,Cherry D.A.,Cousins M.J:A comparative** study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer.-Pain ,1986,25,p:297 - 312

[125] **SAWE J.et coll**: morphine kinetics in cancer patients.- Clin.pharmacol.ther.,1981, 30(5),p.629- 635

[126] **DAUMAS L.:** Douleurs et morphine:1ére partie.- Lyon pharm., 1990,41 (6),p. 439-502

[127] **HANKS G.W.,HANNA M.,POULAIN P. and** coll: Morphine in cancer pain:modes of administration.- British medical journal,1996,312,p.823 -826

[128] **ANDEM**: Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Recommandations pour la prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'adulte en médecine ambulatoire. Paris 1995

[129] **LICHTER I.HUTT L.** Accelerated titration of morphine for rapid relief of ca,cer pain.- N.Z. med. j. 1994, 107,p. 488-490

[130] **Desmedet M.Deckers C.** La prescription de morphine dans la douleur cancéreuse. - Louvain méd., 1994 , 113,p.628-639

[131] **Andrejak M., Schmitt H.** Pharmacologie de la morphine et des **morphinomimétiques** . Rev. Prat., 1983,33 (7), p.279-289

[132] **Hacpille L.Salamagne M**. La douleur cancéreuse et son traitement, approche globale en soins palliatifs.- Paris : Frison – Roche, 1994.-238p.

[133] **Benoist J.M., Giround JP**. Le point sur les analgésiques morphiniques.- Méd. hyg., 1994,52 , p826-835

[134] **Boureau F.** Les méthodes d'évaluation des analgésiques chez l'homme. In : Giroud JP, Mathé G, Meyniel G (eds).Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique.-Paris : Expanxsion Scientifique Française, 1988 :801 – 12

[135] **DOYEN** C .Le traitement de la douleur dans les soins palliatifs.-Louvain Med., 2000, 119,p :535-539

[136] **Chauvin M**. Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine.- Anestgésie –Réanimation 36-371-A-10,1995, 18p

[137] **Benoist .J.M**. Analgésiques morphiniques. Pharmacologie clinique, base de la thérapeutique. Publié par J.P GIRAND et COLL.1988,2eme édition :813 -855

[138] **Stewart J.J Neisbrodt J.J Burks** T.F. Central and peripheral actions of morphine on intestinal transit.-J.pharmacol.Exp.Ther,1978, 205,p:547-555

[139] **Gouget M. A**. Antalgiques centraux.- la revue du praticien 1979,29, 13,pp :1559-1571

[140] **Rullion I** .La morphine : ses propriétés analgésiques et son utilisation par voie orale. Thèse de pharmacie N°30,1985, faculté de médecine et de pharmacie de limoges.

[141] **Serrie A., Thurel C**. La douleur en pratique quotidienne ;diagnostic et traitements .-Paris :Arnette,1994.-575p

[142] **Muller A.,Sudbrack G.,Laugnier B**. La tolérance aux opiacés existe-t-elle dans le traitement de la douleur chronique. Douleur.analg.,1992,1,p.29-33

[143] **Esteve M**. Pharmacologie des morphiniques; voie orale et transdermique: Méd Thér 1995,1 :659 -71.

[144] **Lehmann KA, Zech D.** Transdermal fentanyl :clinical pharmacology. J Pain Symptom Manag 1992, 7 (SUPPL) :8 -16.

[145] **Janssen-Cilag**. Durogesic, premier antalgique majeur transdermique. Dossier<<produit>>,1998.p.23-8.

[146] **Haberer JP, Schoffer P, Couderc E, Duvaldestin P.** Fentanyl pharmacokinetics in anesthezied patients with cirrhosis.Br.J Anesth 1982,54 :1267-70

[147] **Duthie JR**. Renal failure, surgery and fentanyl pharmacokinetics.7th European Congress of Anesthesiology, Vienna. Austria, September 1986,20: 374-5.

[148] **VIDAL**. Le dictionnaire VIDAL.78éme éd. Paris: Edition du vidal,2002

[149] **Hanks G**. L'utilisation du fentanyl par voie transdermique pour traiter les accès de douleur paroxystique. Eur J Palliat Care 2001,8:6-9.

[150] **Mc Donald CJ ,Kelly DJ, Millers AJ**. Hydromorphone CME Bull Palliative Med 1998;1: 10-2

[151] **Moriarty M, Mc Donald CJ**, Millers AJ.A randomized cross-over comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. J Clin Res 1999,2:1-8

[152] **Portenoy R.K,HAGEN N.A**. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics.-Pain,1990,41,p.273-281

[153] **Poyhia R.et coll**. The pharmacokinetics and metabolism of **oxycodone** after intramuscular and oral administration to healthy subjects.Br J Clin Pharmacol 1992, 33 (6)p: 617-621

[154] **Oslen H** . Opioide analgesic and narcotic antagonists. In: Dukes MNG, Ed. Meyler's side effects of drugs.An encyclopedia of adverse reactions and interactions.13 th edition.Amsterdam: Elsevier, 1996.p. 160-90.

[155] **Vuillemin N. Morphine** : ne pas en avoir peur. Rev Prat Méd Gén 2000,14:481-5.

[156] **Foley K.M,Portenoy RK**. World Health Organization – International Association for the Study of Pain:-joint initiatives in Cancer Pain Relief. J Pain Symptom Manage 1993,8 (6):335 -339

[157] **Galer BS, Jensen MP ,M a T, Davies PS, Rowbotham MC**. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind pain scale. Clin J Pain 2002 ,18:297-301

[158] **Galer BS, Rowbotham MC ,Perander J, Friedman E**. Topical lidocaine patchrelieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicule topical patch;results of an enriched enrollment study. Pain 1999,80: 533-8

[159] **Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner, Hueppe M,et al.** Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neurapathic pain syndromes; a randomizedndouble- blind, placebo-controlled study. Pain 2003;106:151-8

[160] **Dworking RH, Backonja M, Rowtham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennet GJ, et al. ADVANCES IN NEUROPATHIC PAIN; di**agnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003;60:1524-34.

[161] **Attal N, Brasseur L**, Chauvin M; Bouhassira D. Effects of Emla cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia.Pain 1999,81:203-10

[162] McClean G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind; placebo-controlled study.Br J Clin Pharmacol 2000,49:574-9

[163] Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 81:389 -400

[164] Low PA, Opfer- Gehrking TL, Litchy PJ,O' Brien PC.Double –blind placebo controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. Pain 1995,62: 163 -8

[165] Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, Shott S,Vizgirda V,Pitrak D.Topical caspsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. J Pain Symptom Manage 2000;19:45-52

[166] Griene B , Bouajina E, Haddad M, Ladjouze A, Marouan F, Nejmi M. Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques périphérique: recommandations d'un groupe d'experts pour le Maghreb francophone. Douleur et Analgésie ,2011, sous presse.

[167] Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence - based guideline : traitment 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 (20):1758 -65.

[168] **C.Guy – Coichard, S. Rostaing – Rigattieri, J-F.Doubrére ,F.**Boureau. Magasine EMC/Anesthésie – Réanimation [36-030-A-10]

[169] **Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al**. EFNS recommendations for the pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology.2006, 13 :1153-69.

[170] **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

[171] **Gross G, Schofer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, et al.** Herpes zoster guideline of the German dermatology society (DDG).J Clin Virol 2003;26:277-89

[172] **Freynhagen R, Baron R**. The evaluation of neuropathic components in low back pain. Curr Pain Headache Rep 2009,13: 185-90

[173] **Mick G, Pickering G**. Le zona et ses complications douloureuses. Rev Francophine Geriatr Gerontol 2008,15:362-7

[174] **Morlion B.** Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. Curr Med Res Opin 2011,27:11-33

[175] **Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri –Minet M**.Les douleurs neuropathiques chroniques :diagnostic évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010,11 :3-21

[176] Martinez V , Attal N, Bouhassira D, Lantéri 6Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostic évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique Clinique de la société française d'etude et de traitement de la douleur. Douleurs 2012,11:3-21

[177] 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, randomized controlled crossover trial. Lancet 2009,374: 1251 – 61

[178] O'Connor AB. Neuropathic pain: quality of life impact, costs and cost effectiveness of therapy. Pharmacoeconomics 2009,27: 95-112

[179] Swenden KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch – Henriksen N, Nach FW. pain in patients with multiple sclerosis : a population – based study. Arch Neurol 2003; 60:1089-94

[180] Brochet B. Les douleurs centrales. In: Brasseur L. Chauvin M; Guilbaud G;eds.Douleurs.Paris:Maloine,1997,447-63

[181] Brochet B. Les douleurs au cours de la sclérose en plaques.Doul et Analg,2003,16 :213-9

[182] Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, Cutter G, Vollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. Pain 2007,127: 35-41

[183] 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

[184] **Finnerup NB, Johannesen IL, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS**. Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury: a postal survey. Spinal Cord 2001 ,39, 256 -62

[185] **Yezierski RP.** Spinal cord injury: a model of central neuropathic pain. Neurosignals 2005,14: 182-93

[186] **To TP, Lim TC, Hill ST, Frauman AG, Cooper N, Kirsa SW, et al**. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. Spinal Cord 2002,40:282-5

[187] **Smeal WL; Yezierski RP, Wrigley PJ, Siddall PJ, Jensen MP, Ehde DM.** Spinal cord injury. J Pain 2006, 7: 871 -7

[188] **Margot Duclos A, Malzaltazine G, Albert T**. La douleur neuropathique chronique du blessé médullaire. Douleurs 2007,8:1S57

[189] **Danzon PM, Epstein AJ.** Effects of regulation on drug launch and pricing in interdependent markets. National Bureau of Economic Researc (NBER) Working paper n° 14041,May 2008

[190] **In: Rascati K**, editor. Essentialis of pharmacoeconomics Philadelphia: Lippincott Willaims Et Wilkins, 2008.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

جامعة محمد الخامس – السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2012 أطروحة رقم: 271

العلاج الطبـي لألام الأعصاب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 21 دجنبر 2012

من طرف

السيد : سمير مرابـطي
المزداد في: 11 شتنبر 1986 بمكناس
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنـيـل شـهـادة الـدكـتـوراه فـي الطب

الكلمات الأساسية: آلام الأعصاب – مضادات الإكتئاب – مضادات الصرع – المواد الأفيونية – التوصيات العلاجية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: عبد الكريم محمودي أستاذ في الإنعاش والتخدير		**رئيس**
السيد: سيدي محمد حنفي أستاذ في الإنعاش والتخدير		**مشرف**
السيد: محمد البعاج أستاذ في الطب الباطني	{	**أعضاء**
السيد: عبد السلام الكرطوطي أستاذ في الصيدلة		