

Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

FORMATION CONTINUE 2009-2010

JEUDI 3 DÉCEMBRE 2009

SÉANCES FACULTATIVES DE L'APRÈS-MIDI

13h30

15h30

LA DOULEUR NEUROPATHIQUE :
DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

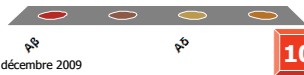


Docteur Guy Frenette
Omnipraticien
Maison Victor-Gadbois

Docteur André-Didier Barbant
Omnipraticien
Maison Victor-Gadbois

Laquelle de ces fibres nerveuses afférentes somatiques n'existe pas ?

1. A β
2. D
3. A δ
4. C



Drs Frenette et Barbant décembre 2009

10

Quel énoncé est faux ?
Concernant les fibres nerveuses somatiques :

1. Plus une fibre est myélinisée, plus sa vitesse de conduction est lente
2. 60 à 80% des fibres cutanées et près de 100% des fibres viscérales sont constituées de fibres C, amyéliniques
3. La différence de vitesse de conduction des fibres A δ et C permet de percevoir une 1^{ère} et une 2^{ème} douleur
4. On définit souvent les nocicepteurs par les propriétés des fibres nerveuses auxquelles ils sont reliés



Drs Frenette et Barbant décembre 2009

10



Peripheral nerve

Spinal cord

Info. non nociceptives, tel toucher léger

Sympathetic preganglionic

Sympathetic postganglionic

Fibre A α β

Vitesse: 35 à 75 m/s
Myélinisées

Diamètre: 6 à 12 μ m

Rôle: Mécanorécepteurs responsables des informations non nociceptives mais pouvant aussi jouer un rôle d'inhibition des informations nociceptives

Marchand (1998) tab 2.1

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

6

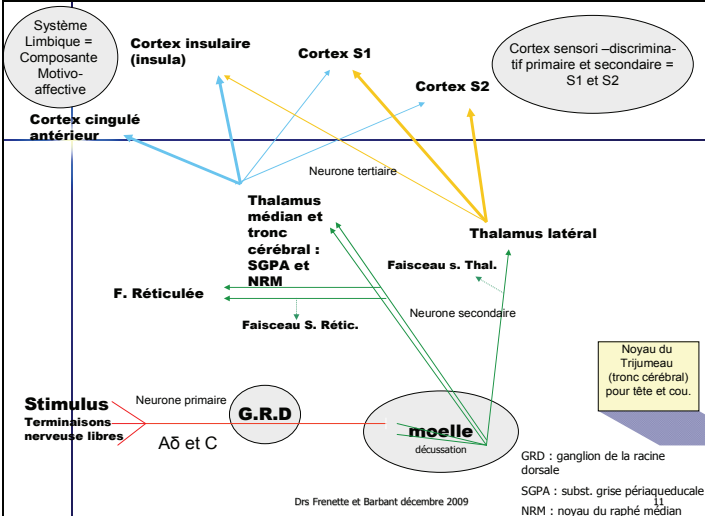
Adapté de Marchand Serge

Intégration des informations douloureuses

- 1- « Récepteurs » : sont en fait des terminaisons nerveuses libres (« nocicepteurs » périphériques)
- 2- Voies médullaires ascendantes
- 3- Relais encéphalique (surtout thalamique)
- 4- Projection corticale (cortex somesthésique primaire et secondaire, système limbique : cortex insulaire et cingulé antérieur).

Dr.s Frenette et Barbant décembre 2009

10



Dr.s Frenette et Barbant décembre 2009

11

Composantes de la douleur

- 1- sensori-discriminative
- 2- affective et émotionnelle
- 3- cognitive
- 4- comportementale

Dr.s Frenette et Barbant décembre 2009

12

Modulation de la douleur

- État psychologique
- Environnement au sens large :
 - Affectif
 - Socio culturel
 - Ethnologique
 - Religieux

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 13

Modulation de la douleur : Message-Clé

■ A chaque contact synaptique il y a intégration de l'information et celle-ci subit des influences inhibitrices ou excitatrices.

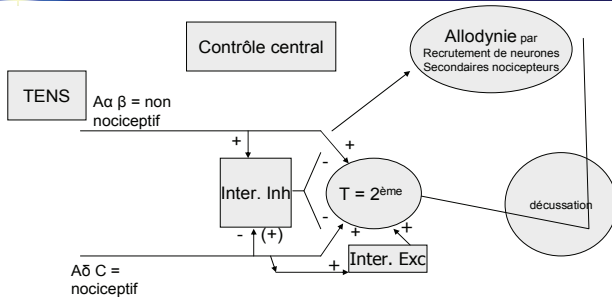
Drs Frenette et Barbant décembre 2009 14

Modulation de la douleur

- Mécanismes spinaux = effets localisés : « le portillon »
- Contrôles inhibiteurs descendants = effets diffus; tronc cérébral (SGPA et NRM) : efférences Sér. et N-Adr vers Δ segments de la moëlle pour recruter des interneuronnes inhibiteurs (ex. :antidépresseurs)
- Mécanismes des centres supérieurs : effets diffus ou locaux

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 15

Mécanismes spinaux : Théorie du portillon



Adapté de Marchand Serge

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

16

Modulation de la douleur :

■ Contrôles **inhibiteurs** :

- Se font par les voies spinales, supra spinales descendantes, et au niveau du tronc cérébral. Les CIDN (contrôle inhibiteur diffus nociceptif)
- Mais aussi par des contrôles corticaux et sous corticaux ex. : inhibition de la perception de la douleur par modification des processus d'attention.

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

17

Modulation de la douleur : cortex

■ EXEMPLE : L'EFFET PLACEBO

- Le placebo produit son effet analgésique par des mécanismes endorphinergiques pouvant être inhibés par la naloxone.
- Toutefois l'effet analgésique placebo semble être dépendant du conditionnement et peut être opioïdérique ou non :
 - Si opioïdérique : sera renversé par la naloxone si le patient a reçu des opioïdes avant le traitement placebo.
 - Si le traitement reçu avant le placebo est non opioïdérique, il ne sera pas renversé par la naloxone

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

18

Douleur neuropathique

- Dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs :
 - Endogènes
 - Contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) « changer le mal de place » :
 - Stimulation nociceptive : envoi des influx vers les centres supérieurs (spino-thalamique) mais aussi vers le tronc cérébral qui émettent à leur tour des efférences inhibitrices vers les interneurones enképhalinerigiques spinaux : inhibition diffuse.
 - Déficit Nor-adr et sérotoninergiques dans L.C.R pourrait jouer rôle dans le déficit des mécanismes inhibiteurs; d'où l'utilité des IRSN (Effexor) place du tramadol?

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 19

Classiquement : 3 types de douleur

	I Somatique	II Viscérale	III Neuropathique
Exemple :	Métastases osseuses	Métastases poumon + douleur épaule	Plexopathie métastatique Lombo-sacrée
Mécanisme	Activation des nocicepteurs par stimulation mécanique, chimique ou thermique	Activation des nocicepteurs par distension des viscères	Décharges spontanées paroxystiques. Lésions SNC et SNP
Caractère de la douleur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Constante ■ Bien localisée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Constante ■ Mal localisée ■ Souvent référé à la peau 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Brûlure ■ Choc ■ Élanement

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 20

Douleur neuropathique

- Origine :
 - Périphérique
 - Centrale
 - Mixte

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 21

L'hyperalgésie primaire est une réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse
Elle s'explique par la sensibilisation des nocicepteurs suite au relâchement de substances pro-nociceptives

Stimulus	Representative receptor
NGF	TrkA
Bradykinin	BK ₂
Serotonin	5-HT ₃
ATP	P2X ₂
H ⁺	ASIC3/VR1
Lipids	PGE ₂ /CB1/VR1
Heat	VR1/VRL-1
Pressure	DEG/ENaC ?

Adapté de Marchand Serge Drs Frenette et Barbant décembre 2009 22

Douleur neuropathique

■ **L'hyperalgésie secondaire :**

Sensibilisation centrale

- Sensibilisation spinale
- Sensibilisation supra-spinale

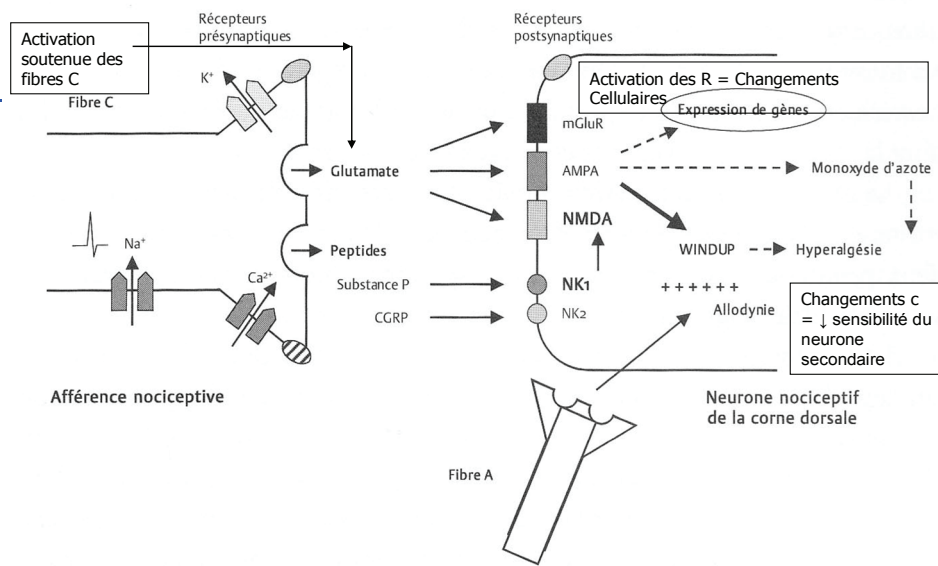
Douleur neuropathique

- Si activation nociceptive (de haute fréquence) est persistante ou répétitive (sommation temporelle) :
 - Intensification progressive de la douleur = **sommation temporelle** = **Wind-up** = *phénomène passager*
 - **Wind-up** : augmentation de l'activité neuronale (décharge) des fibres C lorsqu'il y a stimulation répétée ou soutenue : peut induire **sensibilisation spinale** : *durée plusieurs heures ou jours*

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

24

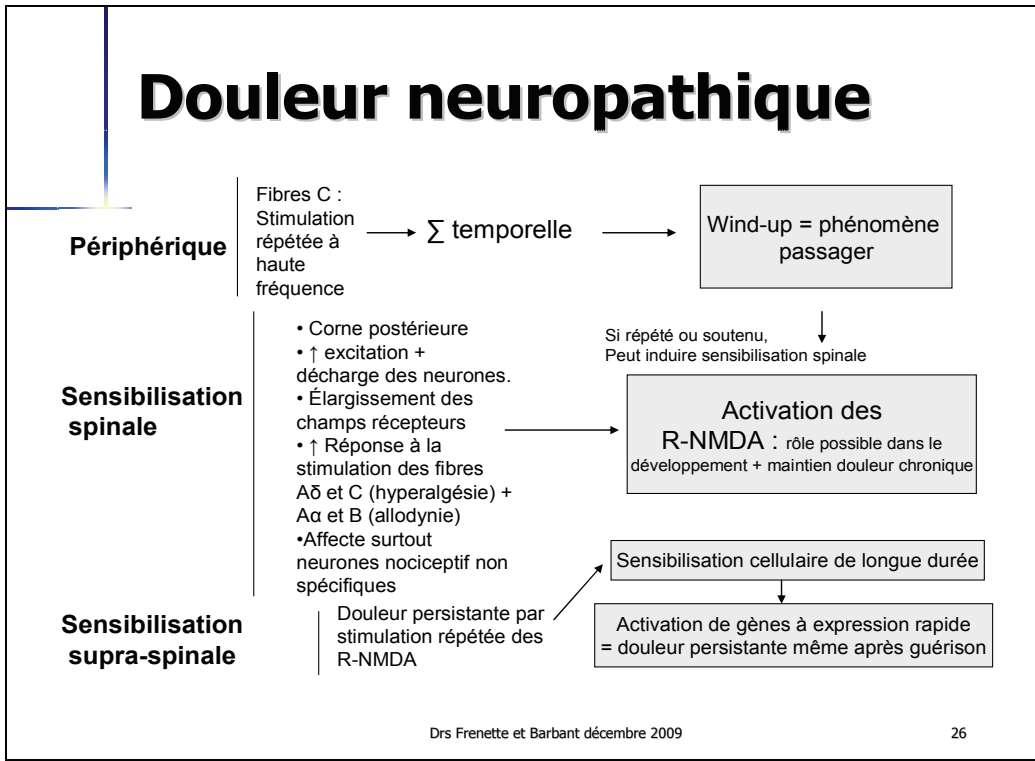
Hyperalgésie secondaire



Tiré de Marchand Serge
Pharmacologie de la douleur 2005
Fig. :1.6

Drs Frenette et Barbant décembre 2009


25






Parmi les manifestations suivantes, laquelle vous oriente moins vers une douleur d'origine neuropathique ?

1. Douleur de type choc électrique au membre inférieur gauche
2. Sensation de brûlure au membre supérieur droit
3. Engourdissements, picotements aux 2 pieds
4. Douleur intense au niveau L3-L4 augmentée par les mouvements

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 **10**

<h2>Types de douleur neuropathique </h2>
<ul style="list-style-type: none">- Spontanée :<ul style="list-style-type: none">■ Simple : brûlure, étau, compression, caractère souvent constant et intense■ Paroxystiques : élancement, choc électrique, en salve, coup de poignard■ Dysesthésiques : engourdissements, fourmillements, picotements, démangeaisons- Évoquée : provoquée ou exacerbée<ul style="list-style-type: none">■ Hyperesthésie localisée, allodynie- Irradiation le long des trajets nerveux, suit les dermatomes
<small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 28</small>

<h2>Douleur neuropathique </h2>
<ul style="list-style-type: none">■ Syndromes habituels :<ul style="list-style-type: none">- Plexopathies- Compression médullaire- Neuropathie périphérique : envahissement ou compression radiculaire
<small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 29</small>

<h3>Qu'est ce que l'allodynie ?</h3> <ol style="list-style-type: none">1. L'irradiation d'une douleur causée par une compression nerveuse2. Une douleur initiée par des terminaisons nerveuses que l'on retrouve dans les viscères3. Une douleur produite par une stimulation habituellement non douloureuse 4. Une réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse
<small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009</small> 

Douleur neuropathique

■ Causes :

- infiltration nerveuse,
- lésion(s) nerveuse(s),
- compression tumorale,
- secondaire à la chimiothérapie,
- secondaire à une atteinte centrale.

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

31

Évaluation de la douleur bilan para clinique


■ Ne pas oublier de considérer le bilan para clinique lors de l'histoire et de l'examen clinique :

- permet souvent de comprendre la manifestation de la douleur et des autres symptômes de même que de rechercher des éléments à l'examen et au questionnaire.

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

32

Laquelle, de ces situations est moins susceptible de provoquer des douleurs neuropathiques ?

1. Une crise de Zona thoracique
2. Une distension de la capsule hépatique
3. Un cancer du poumon au LSD
4. Un envahissement pelvien néoplasique 

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

10

Opiïdes conventionnels moins efficaces dans :

- Douleurs osseuses
- Douleurs musculaires
- Douleurs rectales (ténesme)
- Douleurs cutanées
- Coliques
- Douleur neurologique
- Céphalées de tension

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 34

La co-analgésie Message-clé

● Toujours penser à la coanalgesie lorsqu'un essai raisonnable avec les opioïdes :

- Ne soulage pas adéquatement un patient souffrant
ET/OU
- Provoque l'apparition d'effets secondaires indésirables

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 35


Co-analgésie

- Jusqu'à 90% des douleurs secondaires au cancer peuvent être contrôlées par la prise d'analgésiques (opioïdes ou non) et/ou de co-analgésiques.

Co-analgésique :

- Médicament : indication première ≠ généralement pas l'analgésie, mais qui peut avoir un effet analgésique dans certains états douloureux, seul ou associé à un opioïde

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 36



Médication pour la douleur neuropathique : selon le forum québécois sur la douleur neuropathique

■ 1^{ère} ligne :

- Gabapentinoïdes
- Antidépresseurs tri ou tétracycliques
- Anesthésique local (lidocaïne topique)

■ 2^{ème} ligne :

- IRSN (venlafaxine et duloxétine)
- Cannabinoïdes

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 37



Médication pour la douleur neuropathique : selon le forum québécois sur la douleur neuropathique


■ 3^{ème} ligne :

- ISRS (citalopram et paroxétine)
- Autres antidépresseur (bupropion)
- Autres anticonvulsivants (topiramate, carbamazépine, lévétiracétam et lamotrigine)

■ 4^{ème} ligne :

- Méthadone
- Kétamine
- Baclofène
- clonazéпам
- mexilétine
- clonidine

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 38




■ Autres molécules et modalités utilisées :

- Corticostéroïdes
- Neuroleptiques : Nozinan
- Analgésie topique

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 39

	<p>Site d'action des principales molécules utilisées en douleur neuropathique</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les anticonvulsivants : ■ Blocage canaux Na⁺ <ul style="list-style-type: none"> - Carbamazépine - Oxcarbazépine - Valproate - Phénitoïne - Topiramate - Lamotrigine <li style="margin-left: 120px;">Ca⁺⁺ <li style="margin-left: 120px;">- Gabapentinoïde <li style="margin-left: 120px;">- Oxcarbazépine <li style="margin-left: 120px;">- Lamotrigine <li style="margin-left: 120px;">- (Lévétiracetam)
	<p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009</small> <small>40</small></p>
	<p>Site d'action des principales molécules utilisées en douleur neuropathique</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antidépresseurs tri ou tétracycliques : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibent recapture N-Adr et Sérotonine ■ Cannabinoïdes : <ul style="list-style-type: none"> - CB1, CB2, mu, kappa, delta, NMDA, Ca⁺⁺ ■ Baclofène : <ul style="list-style-type: none"> - Gaba_b
	<p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009</small> <small>41</small></p>
	<p>Site d'action des principales molécules utilisées en douleur neuropathique</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans le cerveau. ■ Les études soutiennent son rôle dans le contrôle de la nociception ■ Les molécules augmentant son action ont donc un potentiel analgésique
	<p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009</small> <small>42</small></p>




	<p>Site d'action des principales molécules utilisées en douleur neuropathique</p>
	<p>■ Potentialisation de la neurotransmission GABAergique :</p> <ul style="list-style-type: none">- ↑ synthèse GABA : valproate- ↑ libération GABA : gabapentine- Inhibition de la capture GABA : amitriptyline- Inhibition de la dégradation GABA : valproate <p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 43</small></p>
	<p>Site d'action des principales molécules utilisées en douleur neuropathique</p>
	<p>■ Potentialisation de la neurotransmission GABAergique :</p> <ul style="list-style-type: none">- Stimulation du réc. GABA_a : benzo. (clonazepam), carbamazépine, valproate, topiramate- Stimulation du réc. GABA_b : baclofène <p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 44</small></p>
	<p>Site d'action des principales molécules utilisées en douleur neuropathique</p>
	<p>■ Inhibition de la neurotransmission glutaminergique :</p> <ul style="list-style-type: none">- Antagoniste du R-NMDA :<ul style="list-style-type: none">■ Sélectifs : kétamine se lie au canal RNMDA et le ferme■ Non sélectifs : Méthadone, dextrométorphan <p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 45</small></p>


	<p>Site d'action des principales molécules utilisées en douleur neuropathique</p>	
	<p>– Les R-NMDA</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ SNC impliqué dans la douleur neuropathique ■ Excité par aspartate et glutamate (a.a) libérés par fibres C ■ Excitation répétée des fibres C = entrée +++ Ca dans cellules avec déplacement du Mg qui conduit à l'activation du R-NMDA autrement inactif = perception exagérée de la douleur lors excitation des fibres C = sensibilisation centrale ■ Serait aussi impliqué dans phénomène de tolérance aux opioïdes et d'hyperalgie ou d'allodynie reliée aux métabolites des opioïdes <p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 46</small></p>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
	<p>Site d'action des principales molécules utilisées en douleur neuropathique</p> <p>■ Les R-NMDA :</p> <p>– Les récepteurs NMDA participent aussi à plusieurs fonction dont la conscience, la connaissance, l'affect et le contrôle moteur</p> <p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 47</small></p>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
	<p>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques </p>	
	<p>■ Anticonvulsivants</p> <p>– Indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Douleurs neuropathiques lancinantes (salves, coups de poignard) ■ Douleurs épisodiques, paroxystiques surtout (chocs électriques) ■ Parfois même les douleurs de type dysesthésie continue <p style="text-align: right;"><small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 48</small></p>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>
■ Anticonvulsivants (suite) – 1 ^{ère} ligne ■ Gabapentine (Neurontin), Prégabaline (Lyrica) – ↑ libération de Gaba (ac. γ-amino butyrique) – Sensibilisation centrale = canaux calciques – De choix – Effets secondaires : sédation, étourdissements, œdème périphérique – Dose de Départ Gabapentin : 100mg bid-tid Ad 900-1200 mg tid – Dose de Départ Prégabaline : 25 -50 bid - tid ad 300 mg bid
<small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 49</small>

<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>
■ Anticonvulsivants (suite) – Acide valproïque (Dépakène) : 3ème ligne ■ ↑ synthèse, ↓ dégrad. et stimule récepteur GABA ■ bloqueur des canaux sodiques , aurait possiblement effet sur NMDA ■ Serait le seul anticonvulsivant absorbé par voie rectale ne donnant pas de ténésme ■ Effets secondaires : Nausées + Sédation, thrombocytopénie (rare) ■ DD : 250-500 mg hs ■ Ad 1000-1500 mg die (500 mg tid) Potentiel probable à doses plus élevées re :épilepsie = ad 60mg/kg/jour
<small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 50</small>


<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>
■ Anti-dépresseurs A) Tricycliques ■ Inhibent recapture de la N-Adr et/ou Sérotonine. Ces monoamines sont impliquées de façon complexe dans la transmission de la douleur, pouvant avoir un rôle inhibiteur ou facilitateur ■ Sensibilisation périphérique = blocage des canaux sodiques serait responsable de l'effet analgésique
<small>Drs Frenette et Barbant décembre 2009 51</small>

<h2>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques </h2>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Antidépresseurs tricycliques ■ 1^{ère} ligne <ul style="list-style-type: none"> - Doses analgésiques généralement << doses anti-dépresseuses - Début d'action dans les 4 – 7 jours - Indications : <ul style="list-style-type: none"> ■ Douleur neuropathique non soulagée adéquatement pas les opioïdes ■ Lorsque la douleur est compliquée de dépression et d'insomnie <p style="text-align: right; font-size: small;">Drs Frenette et Barbant décembre 2009 52</p>
<h2>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques </h2>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Anti-dépresseurs - A) Tricycliques (suite) : <ul style="list-style-type: none"> ■ 1^{ère} ligne ■ - Effets secondaires <ul style="list-style-type: none"> - → Nausée - → Hypotension orthostatique et vertige (effet inh. des récepteurs α_1-adr.) - → Sédation (inh. R. H₁) - → Anticholinergiques (sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire...) <p style="text-align: right; font-size: small;">Drs Frenette et Barbant décembre 2009 53</p>
<h2>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques </h2>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Anti-dépresseurs - A) Tricycliques (suite) : - 1^{ère} ligne <ul style="list-style-type: none"> ■ Amitriptyline (Élavil) : amine tertiaire <ul style="list-style-type: none"> - à éviter chez les patients de > 60 ans re : anticholinergiques - le plus connu - le plus utilisé (1er choix) - indiqué surtout pour la douleur continue de type <u>brûlure, picotements</u> - DD : 10 - 25 mg Hs - Dose analgésique : 50 - 150 mg die <p style="text-align: right; font-size: small;">Drs Frenette et Barbant décembre 2009 54</p>

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 

- Antidépresseurs tricycliques (suite) :
- 1^{ère} ligne
 - Désipramine (Pertofrane) : amine secondaire
 - ISRN
 - Avec prudence chez > 60 ans
 - 2^e choix. Pourrait être le #1.
 - Mêmes indications que l'Élavil
 - Moins cardiotoxique
 - Moins sédatif
 - Moins anticholinergique
 - DD : 25 mg hs
 - Dose analgésique : 50 - 150 mg die

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 55

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 

- Anti-dépresseurs


A) **IRSN : 2^{ème} ligne**

- Voie inhibitrices descendantes (N-adr, Sérotonine, Récepteurs enképhalinergiques)
- Venlafaxine : IRSN
 - Pas d'avantages si les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (Maprotiline) se sont avérés inefficaces à doses optimales.
 - Indiqués en 1^{ère} intention si dépression majeure, ou intolérance ou contre indication aux antidépresseurs de 1^{ère} ligne.


Drs Frenette et Barbant décembre 2009 56

Concernant les cannabinoïdes, lequel des énoncés est faux ?

1. Il existe, tout comme pour les opioïdes, des récepteurs des cannabinoïdes
2. Les cannabinoïdes peuvent être utilisés comme molécules analgésiques uniques
3. Les principales indications des cannabinoïdes sont les nausées et l'anxiété
4. Les études semblent rapporter des résultats encourageants quant à leur usage pour les douleurs neuropathiques


10


Drs Frenette et Barbant décembre 2009

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 

■ Les cannabinoïdes :

- 2^{ème} ligne
- La production endogène a des effets similaires mais moins puissant que le THC avec affinité moindre pour les R CB1 et CB2

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 58

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 


■ Les cannabinoïdes :

- Récepteurs CBI ET CB2 :
- **CBI** : **action centrale** et périphérique : **anti inflammatoire et effet analgésique**, aurait aussi une action antitumorale (colon)
- **CB2** : **action périphérique** et possiblement centrale par l'intermédiaire du systeme immunitaire
- Distribution non homogène SNC et périphérie
- Zone de densité élevée : cortex, hippocampe, NGC, cervelet d'où : cognition, mémoire à court terme, mouvement et fonction motrice


Drs Frenette et Barbant décembre 2009 59

Lequel de ces récepteurs concerne davantage les douleurs neuropathiques ?

1. Mu
2. Delta
3. Kappa
4. NMDA




Drs Frenette et Barbant décembre 2009 **10**

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 

■ Les cannabinoïdes :

- Agissent sur récepteurs :
 - mu : +
 - Kappa : +++
 - Delta : ++
 - NMDA : blocage
 - Cannabinoïde : stimule
- Canaux calciques = central


Drs Frenette et Barbant décembre 2009 61

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 

■ Cannabinoïdes : liposolubles, CYP 450

- Marijuana : pas pure, contaminants
- Sativex (mélange de THC et CBD (cannabidiol))
- Nabilone (césamet), pure (analogue du THC) :
 - Départ Tx petites doses
 - Présentation : 0.5 et 1 mg
 - Débuter lentement 0.25 à 0.5 mg hs et ↑ prog. q 3 jours
 - Dose maximale; 2 mg tid
 - Préparation magistrale 0.5mg/ml avec sirop simple permet de débiter plus petites doses
 - C.I. : sensibilité connue mari., HTA non contrôlée, MCAS instable, arythmie, SZP, grossesse
- Dronabinol (Marinol), pure :
 - Capsules de 2.5, 5 et 10mg


Drs Frenette et Barbant décembre 2009 62

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 

■ Cannabinoïdes :

- **Principales indications** : nausées et sensation de bien-être (anxiolytique, meilleur sommeil), effets secondaires de la chimiothérapie
- Récepteurs du tube GI : ↓ spasmes, gastro-parésie, constipation, ↓ acidité
- Auraient aussi effet sur les douleurs neuropathiques : **rien de fondé sur les preuves actuellement**


Drs Frenette et Barbant décembre 2009 63

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 

■ 3^{ème} ligne :

- **Sensibilisation périphérique = bloqueurs des canaux sodiques :**
 - Topiramate (topamax) 15 mg hs ad 100mg bid = titrer lentement re : somnolence. Agit aussi sur canaux calciques
 - Carbamazépine : névralgie du trijumeau, moins utilisé par ailleurs, donne ténésme rectal.

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 64

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques 

■ 3^{ème} ligne

- **Sensibilisation centrale = canaux calciques**
 - Lévétiracétam (Keppra) : expérience clinique limitée dans notre milieu
 - Lamotrigine (Lamictal) : expérience clinique limitée dans notre milieu. Agit aussi comme bloqueurs des canaux sodiques

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 65

Kétamine et méthadone
Message-clé

- La kétamine et la méthadone ne sont pas des molécules de première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 66

Concernant la kétamine, lequel des énoncés est faux ?

1. C'est d'abord un agent anesthésique qui produit une anesthésie dite dissociative
2. La formulation orale n'est pas disponible au Canada. Le patient doit prendre per os la forme injectable
3. Par voie orale, elle est fortement métabolisée (16% de biodisponibilité)
4. Elle ne peut s'administrer par voie intra-rectale ou par voie topique



10

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Kétamine

- Action antagoniste non compétitive sur R-NMDA explique son utilité.
- Se lie aux récepteurs
 - Opioides (mu, kappa et lambda)
 - Muscariniques
 - Adrénérergiques
 - Cholinergiques
 - Sérotoninergiques

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

68

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Kétamine

- Action directe corne dorsale = prévient la conduction du potentiel d'action par action :
 - Canaux Na, K, et monoaminergiques
- Agirait aussi sur : voies descendantes analgésiques en bloquant la recapture des catécholamines

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

69

Laquelle de ces substances n'est pas un antagoniste des récepteurs NMDA ?

1. Méthadone
2. Hydromorphone
3. Dextrométorphane
4. kétamine



Drs Frenette et Barbant décembre 2009

10

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

- Kétamine
 - I.V. = I.M. = S.C.
 - Peut être donnée p.o. = transformation intestinale (P450 3A4) en norkétamine qui est absorbée et aussi transformation hépatique en norkétamine par CYP 2C9, 2D6, 3A4
 - Métabolite du p.o. = norkétamine = ACTIF et se retrouve en grande concentration
 - Norkétamine = 20 – 30% de la puissance de la kétamine
 - Norkétamine t_{1/2} ± 12 hres vs kétamine t_{1/2} 2-3 hres
 - s.c. : p.o. va de 1:1 à 3:1

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

71

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

- Kétamine
 - Se lie au récepteur NMDA au site PCP (phencyclidine) d'où les effets psychomimétiques :

- Reliés à la dose : + fréquent à > .15 mg/kg/heure (ex. : 70kg 10.5 mg/hre)

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

72

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Kétamine

- Effets indésirables :
 - Psychomimétiques :
 - Insomnie
 - Rêves désagréables
 - Hallucinations visuelles ou auditives
 - Réaction d'émergence
 - Sentiment d'irréalité
 - Image corporelle altérée
 - Vision brouillée
 - Changement d'audition et problèmes d'élocution.

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

73

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Kétamine

- Effets indésirables :
 - Psychomimétiques :
 - Prescrire benzo =prophylaxie adéquate
 - Si insuffisant = Haldol = efficace

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

74

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Kétamine

- Effets indésirables :
 - Hypersécrétion bronchique :
 - Secondaire à l'action cholinergique de la kétamine
 - + problématique chez patient détérioré et affaibli
 - Somnolence
 - Vertige
 - Σ mimétique indirect : HTA, HTIC par ↑ débit sanguin cérébral
 - Tachycardie

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

75

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Kétamine

– Posologie :

- Pas de recommandations claires dans la littérature
- Vu début d'action rapide = recommandé de diminuer doses d'opioïdes ad 50% re : l'activation du R-NMDA est un facteur de résistance aux opioïdes qui risque d'être rétabli rapidement en le bloquant.
- La **dose test** devrait agir dans les 30 – 40 mn suivant l'administration : 5 – 15 mg s.c

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

76

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Kétamine

– Posologie :

- PSSC : 0.05 à 0.1mg/kg/heure (ex. : 70kg = 3.5 à 7mg/heure = 84 à 168 mg/24 heures)
- SC intermittent : 0.2 à 0.4mg/kg q 4 heures (ex. : 70 kg = 14 à 28 mg q 4hres)
- p.o. : 0.5mg/kg QID à 0.8mg/kg TID
 - Ex : 70 kg = 35 mg q 6 heures ou 56mg tid
 - En pratique débutons souvent avec 5- 10 mg tid

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

77

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Kétamine

- Pas de phénomène de tolérance
- Arrêt brusque est généralement bien toléré
- Pas d'ajustement en cas d'insuffisance rénale mais nécessaire en insuffisance hépatique
- *Wind down* : 100 à 500 mg/jour

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

78

Concernant la méthadone : lequel
des énoncés est faux ?

1. Elle est un antagoniste des récepteurs NMDA
2. Contrairement à la morphine et à l'hydromorphone, elle ne possède pas de métabolite actif
3. Sa demie-vie est variable, allant de 1 à 100 heures (moyenne 25 heures)
4. Elle est un premier choix dans le traitement des douleurs neuropathiques



Drs Frenette et Barbant décembre 2009

10

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Méthadone : 4^{ème} ligne

- Fin de la deuxième guerre mondiale
- Opiode synthétique
- Dolophine
- Haute affinité pour les récepteurs mu et aussi delta
- Puissant antagoniste des R-NMDA

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

80

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Méthadone

- 4^{ème} ligne
- Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine (tel que Effexor)
- Réduit la tolérance aux analgésiques
- Diminue la douleur neuropathique

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

81

Concernant le méthadone : lequel des énoncés est faux ?

1. Elle a un métabolisme très influençable car métabolisée par le cytochrome P-450
2. Elle est utile dans les cas d'insuffisance rénale car 80 à 90% de son élimination est digestive (Nous n'avons pas à ajuster le dosage en cas d'insuffisance rénale)
3. Le jus de pamplemousse diminue les concentrations de la méthadone
4. Un permis de Santé Canada est nécessaire pour la prescrire

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

10

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Méthadone

- Très liposoluble = début d'action rapide (30-60 mn) et longue durée d'action
- Biodisponibilité 80% (41% - 99%)
- Liée aux protéines à 80% (60 - 90% alpha-1-glycoprotéine)
- Distribué rapidement dans SNC puis dans compartiment sanguin
- Métabolisme hépatique : 2 métabolites = inactifs

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

83

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Méthadone

- Élimination : rénale et G.I. en 36 - 48 hres
- t½ 15 à 60 hres (ad 120 hres), moyenne 25 hres.
- Pas de risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale re : élimination fécale
- Effets dure de 36 - 48 hres
- État stationnaire en 2 à 9 jours.
- Risque de dépression respiratoire surtout entre les jours 4 et 7 (5 à 10)

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

84

Laquelle de ces voies ne peut être
utilisée pour administrer la
méthadone ?

1. Trans-muqueuse buccale
2. Sous-cutané
3. Orale
4. Intra-rectale



Drs Frenette et Barbant décembre 2009

10

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques

■ Méthadone

- Bien absorbée I.R. : ratio p.o. : i.r. = 1:1
- Tmax p.os : 4 heures, I.R. = 75 mn
- Durée d'action si dose unique ± 4 hres,
doses multiples ± 8 - 24 hres

Drs Frenette et Barbant décembre 2009

86

Co-analgésie - Douleurs neuropathiques


■ Méthadone


- Métabolisme hépatique par P-450
(surtout 1A2 et 2D6)
- Multiples interactions médicamenteuses


Drs Frenette et Barbant décembre 2009


87

	<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Méthadone <ul style="list-style-type: none"> - Conversion Morphine : méthadone - Aucun consensus dans la littérature : de 4:1 à 20:1 selon la dose de morphine journalière. - Aucune preuve scientifique de sa supériorité sur la morphine et ce, même chez les patients avec douleur neuropathique <p style="text-align: right; font-size: small;">Drs Frenette et Barbant décembre 2009 88</p>
	<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Autres de 4^{ème} ligne <ul style="list-style-type: none"> ■ Relaxants musculaires <ul style="list-style-type: none"> - Baclofen (Iiorésal) 5-20 mg tid : 4^{ème} ligne - Valium 2-5 mg tid, ou autres benzo. <p style="text-align: right; font-size: small;">Drs Frenette et Barbant décembre 2009 89</p>
	<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Autre : <ul style="list-style-type: none"> - 4^{ème} ligne <ul style="list-style-type: none"> ■ Clonazépam (Rivotril) <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 à 3 mg die <p style="text-align: right; font-size: small;">Drs Frenette et Barbant décembre 2009 90</p>

	
<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Corticostéroïdes <ul style="list-style-type: none"> – Mécanisme d'action : <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ oedème péri neural ■ Anti-inflammatoire ■ ↓ activité électrique anormale au niveau des nerfs lésés 	
Drs Frenette et Barbant décembre 2009	91


	
<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Corticostéroïdes <ul style="list-style-type: none"> – Dexaméthasone (Décadron) <ul style="list-style-type: none"> ■ De choix ■ Moins minéralocorticoïde ■ Utile dans les cas d'infiltration ou compression nerveuse ■ Dose usuelle : 4-16 mg die (viser la dose minimale efficace) 	
Drs Frenette et Barbant décembre 2009	92

	
<h3>Co-analgésie - Douleurs neuropathiques</h3>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Neuroleptiques <ul style="list-style-type: none"> – Nozinan <ul style="list-style-type: none"> ■ Potentiel analgésique ■ Aussi : anxiolytique, sédatif, antiémétique ■ Effets secondaires : - Somnolence ■ Anticholinergique ■ Hypotension ■ Réactions extra-pyramidales ■ 5-25 mg bid-qid po ou s/c 	
Drs Frenette et Barbant décembre 2009	93

Douleurs neuropathiques. 
L'analgésie topique : une autre modalité parfois oubliée.


- Trans-dermique :
 - Absorption systémique = effet systémique : ex. : fentanyl, nitroglycérine hormonothérapie, nicotine, exelon (rivastigmine)
- Topique :
 - Absorption systémique faible 1 à 10% sauf si peau lésée
 - Absorption variable selon site d'application.

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 94

L'analgésie topique en 
douleur neuropathique

- Capsaïcine 0.025 et 0.075% :
 - Application prolongée (± 2 semaines) pour obtenir déplétion de la substance P
 - Effet de brûlure locale = débiter avec faible concentration
 - Application QID

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 95

L'analgésie topique en 
douleur neuropathique

- La kétamine :
 - Antagoniste systémique des récepteurs NMDA (N-méthyl-D aspartate)
 - Effet topique sur les canaux Na et K : diminuerait la transmission :
 - Utile pour douleurs nociceptives et neuropathiques
 - Utile pour la démangeaison par un effet anesthésique local

Drs Frenette et Barbant décembre 2009 96

L'analgésie topique en douleur neuropathique

- La kétamine
 - Utile aussi pour douleur chronique
 - ~ pas d'effet systémique
 - Souvent associée à la lidocaïne
 - Posologie : Gel ou crème de 2 à 5% die- qid avec (si seule) ou sans occlusion (surtout si combinée avec lidocaïne)
 - Le plus simple pour préparation : 2 gr. de kétamine pour 100gr. de glaxal base

Dr Frenette et Barbant décembre 2009

97

L'analgésie topique en douleur neuropathique

- La lidocaïne :
 - Sytémique et topique : agit sur les canaux sodiques
 - Déjà plusieurs préparations commerciales : gel, liquide, onguent.
 - Douleur chronique nociceptive ou neuropathique
 - Effet local de courte durée

Dr Frenette et Barbant décembre 2009


98


L'analgésie topique en douleur neuropathique

- La lidocaïne :
 - Crème 5 à 10% bid à qid
 - Si grande surface privilégier la concentration à 5%
 - Peut être combinée à la kétamine : lido 10% + kétamine 2% : à éviter sur de grandes surfaces (>100cm²) et si occlusion re absorption systémique de la lidocaïne.

Dr Frenette et Barbant décembre 2009

99

	<p>Autres interventions utiles au soulagement de la <u>douleur neuropathique</u> </p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1. Radiothérapie (ex : compression médullaire) ■ 2. Neurochirurgie (cordotomie) : Rarement indiqué ■ 3. Blocs anesthésiques : <ul style="list-style-type: none"> ■ infiltration d'anesthésique locaux ■ blocs neurologiques ■ bloc sympathique ■ anesthésie épidurale <p style="text-align: right;"><small>100</small></p>
--	---

	<p>Autres interventions utiles au soulagement de la <u>douleur neuropathique</u> </p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 4. Physiothérapie ■ 5. Thérapies alternatives (acupuncture, TENS) ■ 6. Approches ψ (hypnose, imagerie mentale, relaxation) <p style="text-align: right;"><small>101</small></p>
--	---

	<p>Références</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1- Guide des pratiques médicales CSSS Richelieu Yamaska révision 2007, CSSS Haut Richelieu Rouville ■ 2- Calvino B. Les mécanismes de la douleur, Psycho-oncologie (2007) Numéro 2:81-87 Springer 2007 ■ 3- L'actualité médicale, Plante Michèle, La kétamine dans le soulagement de la douleur cancéreuse. Vol 7 n 6 21 fév. 2007 ■ 4- L'actualité médicale, Boulanger Aline et al..Recommandations d'un forum québécois sur la douleur neuropathique. Vol. 8 N 12 et 13, 7 et 14 mai 2008. ■ 5- Marchand Serge, Journée de formation en neurophysiologie de la douleur le 13 octobre 2007 à la Maison Victor Gadbois. Document aussi disponible sur le site Palli-science ■ 6- Brizard André, Frenette Guy, Physiologie de la douleur et présentation sur la douleur. CHUS et Maison Victor Gadbois ■ 7- Beaulieu Pierre, Pharmacologie de la douleur. Les presses de l'Université de Montréal. Bibliothèque Nationale du Québec 2005 ■ 8- Néron Andrée, BPharm, CHUS mai 2007 présentation sur les Cannabinoïdes site Palli-science <p style="text-align: right;"><small>102</small></p>
--	---
