

**Algorithme de traitement  
de la douleur neuropathique**

**Recommandations  
d'un forum québécois  
sur la douleur  
neuropathique**

# Conflits intérêts

## ■ Conférencière

- Bayer
- Biovail
- Janssen-Ortho
- Merck-Frosst
- Paladin
- Pfizer
- Purdue Pharma
- Sanofi-aventis
- Valeant

## ■ Membre de conseils consultatifs

- Bayer
- Biovail
- Janssen-Ortho
- Lilly-Boehringer
- Paladin
- Pfizer
- Purdue Pharma
- Valeant
- Wyeth

# Objectifs

- Définir ce qu'est la douleur neuropathique
- Réviser le consensus québécois du traitement de la douleur neuropathique
- Connaître les principales molécules recommandées dans le guide en terme :
  - D'intérêt clinique
  - De limitation

# Physiopathologie de la douleur neuropathique

## ■ Définition

- Douleur secondaire à un trouble ou à une maladie affectant le système somatosensoriel<sup>1</sup>
- Peut être d'origine centrale, périphérique ou mixte.

# Physiopathologie de la douleur neuropathique

- Peut être spontanée ou évoquée
  - La douleur spontanée est parfois continue ou parfois intermittente.
- Peut s'accompagner d'hypoesthésies, de paresthésies et de signes cliniques révélant une atteinte neurologique.

# Exemples: douleur neuropathique

## Origine périphérique

### Exemples

#### *Mononeuropathies*

- Infectieuse
- Tic (névralgie) du trijumeau
- Compression nerveuse et inflammation
- Traumatique

#### *Polyneuropathies*

- Métabolique
- Médicamenteuse
- Toxique
- Infectieuse
- Déficience en vitamines
- Hériditaire
- Autres : vasculite, etc.

## Origine mixte

### Exemples

- Syndrome de douleur régionale complexe
- Membre fantôme
- Syndrome de la queue de cheval

## Origine centrale

### Exemples

- AVC (90 % des cas)
- Sclérose en plaques
- Section ou compression de la moelle (traumatique, tumorale, etc.)
- Autres : épilepsie, syringomyélie, maladie de Parkinson, etc.

# Physiopathologie

- Perception de la douleur dépend de l'intégration de mécanismes endogènes excitateurs et inhibiteurs.
- Douleur neuropathique =  
**Hyperactivité centrale** et/ou  
**absence ou déficit des systèmes inhibiteurs endogènes.**

# Prévalence et diagnostic

- La douleur neuropathique touche 2-3 % des Canadiens.
- Diabète, radiculopathie, syndrome du canal carpien, VIH, zona, chirurgie, chimiothérapie : de 8 à 55 % des patients concernés souffrent de douleur neuropathique.

# Prévalence et diagnostic

- Le diagnostic est essentiellement clinique. Une investigation radiologique et électrophysiologique peut être effectuée dans certains cas.
- Les descripteurs verbaux de la douleur sont le premier outil de dépistage.
- Le questionnaire d'évaluation recommandé est le DN4.

# QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque élément des 4 questions ci-dessous.

## QUESTIONS POSÉES AU PATIENT

### QUESTION 1 :

La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

	OUI	NON
Brûlure .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensation de froid douloureux .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décharges électriques .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### QUESTION 2 :

La douleur est-elle associée à un ou plusieurs des symptômes suivants dans une même région?

	OUI	NON
Foumillements .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ficotements .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Engourdissement .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Démangeaisons .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## EXAMEN DU PATIENT

### QUESTION 3 :

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

	OUI	NON
une hypoesthésie au toucher? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
une hypoesthésie à la piqûre? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### QUESTION 4 :

La douleur est-elle provoquée ou intensifiée par :

	OUI	NON
le frottement? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

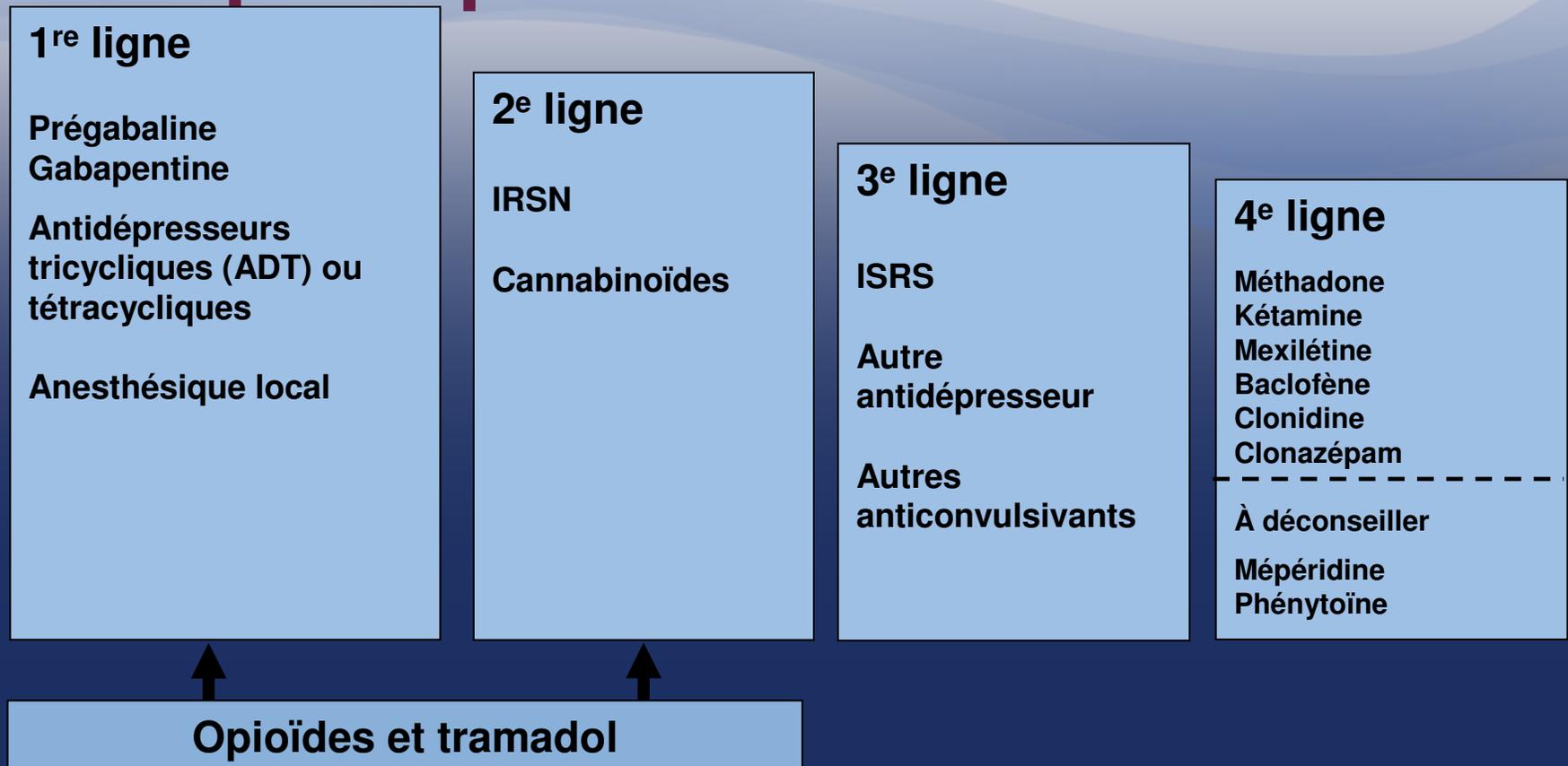
OUI = 1 point  
NON = 0 point

Score du patient : /10

# Forum québécois sur la douleur neuropathique : méthodologie

- Publié dans *L'actualité médicale* en deux parties, les 7 et 14 mai 2008.
- Mis au point par un forum québécois sur la douleur neuropathique, qui s'est réuni le 26 novembre 2007 : docteurs Aline Boulanger, Pierre Arsenault, Alain Béland, André Bélanger, Christian Cloutier, Dominique Dion, Pierre Dolbec, Angela Genge, David Lussier, Serge Marchand, Huu Tram Anh Nguyen, Mark Ware et monsieur Robert Thiffault.
- Différentes discussions et un débat ont eu lieu jusqu'à l'atteinte d'un consensus. Les recommandations officielles ont été rédigées en conséquence.

# Algorithme de traitement de la douleur neuropathique



## Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1<sup>re</sup> ligne en association avec les autres agents de 1<sup>re</sup> ligne en présence des situations suivantes :

- soulagement rapide pendant la titration des agents de 1<sup>re</sup> ligne (jusqu'à la posologie efficace);
- épisodes d'exacerbation grave de la douleur / douleur neuropathique aiguë / douleur neuropathique liée au cancer.

Utiliser en 2<sup>e</sup> ligne en monothérapie ou en association (lorsqu'une utilisation à long terme est envisagée, favoriser l'administration d'agents à longue durée d'action).

# Algorithme de traitement de la douleur neuropathique: 1re ligne

- Gabapentinoïdes

- Gabapentine, prégabaline

- Antidépresseurs tricycliques

- Tous les ADT, mais être prudent si patient > 60 ans

- Anesthésiques locaux topiques

- Lidocaïne 10%

- Tramadol/Opioïdes\*

# Gabapentinoïdes

- Gabapentine et prégabaline
- Modulateurs des canaux calciques

# Gabapentine (Neurontin)

- Agit probablement en modulant la sous-unité  $\alpha_2\delta$  du canal calcique
- Dosage:
  - Dosage de départ: 300-900 mg/j
  - Administration TID
  - Dosage habituel: 1800-3600
  - Dose maximale: ?
- Absorption via un **transport actif saturable**

# Gabapentine (Neurontin)

- Métabolisme: aucun
- Élimination rénale pure: dosage selon la fonction rénale
- Bilan sanguin: aucun
- Effets secondaires: faibles
- Interactions médicamenteuses: lait de mg
- À l'arrêt: **sevrer lentement chez la personne âgée**

# Gabapentine et fonction rénale

CICr (mL/min)	Dose quotidienne* (mg/day)
<b>≥80 (Normal)</b>	<b>900–3600</b>
<b>50–79</b>	<b>600–1800</b>
<b>30–49</b>	<b>300–900</b>
<b>15–29</b>	<b>150–600</b>
<b>&lt;15</b>	<b>150–300</b>

# Prégabaline (Lyrica)

- Modulateur de la sous-unité  $\alpha_2\delta$  du canal calcique
- Départ: **25 - 75 mg HS**
- Après une semaine: augmenter à **BID**
- Augmenter ad **300 mg BID** si nécessaire
- Délais entre les augmentations: 1-4 semaines

# Prégabaline (Lyrica)

- Métabolisme: aucun
- Élimination rénale pure: dosage selon la fonction rénale
- Bilan sanguin: aucun
- Tolérance: très bonne
- Effets secondaires: faibles, idem à la gabapentine

# Prégabaline (Lyrica)

- Différence avec la gabapentine:
  - Niveaux sanguins proportionnels à la dose
  - Effet analgésique plus rapide (plus incisif)
  - Peut soulager des patients non améliorés par la gabapentine
  - Aucune interaction médicamenteuse
  - Indication pour les douleurs neuropathiques associées aux névralgies diabétiques, post zona et d'origine centrale

# Prégabaline et fonction rénale

Cl Cr	dose départ(mg/j)	dose max(mg/j)	dosage
≥60	150	600	BID ou TID
≥30-<60	75	300	BID ou TID
≥15-<30	25-50	150	DIE ou BID
<15	25	75	DIE
Patient dialysé	25	100	Dose unique post dialyse

# Antidépresseurs tricycliques

- Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Inhibition des récepteurs NMDA
- Blocage des canaux sodiques

# Antidépresseurs tricycliques

- Amitriptyline (Élavil)
- Nortriptyline (Aventyl)
- Désipramine (Norpramin)

# Antidépresseurs tricycliques

Débuter à 10 ou 25 mg HS,

Augmenter 10 ou 25 mg HS q 1-4 sem

Selon la condition et tolérance du patient

Être prudent pour les patients > 60  
ans

# Antidépresseurs tricycliques

- Effet analgésique:
    - plus rapide
    - à de plus petites doses
- que pour l'effet antidépresseur

# Lidocaïne topique

## ■ Lidoderm

- Timbre cutané 5% de lidocaïne
- Non disponible au Canada

## ■ Crème de Lidocaïne 10%

- 10 g de poudre de lidocaïne
- Dans 90 g de glaxal base ou PLO
- Application locale 3-4 fois par jour

# Tramadol/opioides\*

- 1re ligne si:
  - Soulagement rapide lorsque l'on titre les agents de 1re ligne
  - Épisodes d'exacerbation grave de la douleur
  - Douleur neuropathique aiguë
  - Douleur neuropathique liée au cancer

# Tramadol/opioides\*

- Sinon: 2e ligne
- Lorsqu'une utilisation à long terme est envisagée, favoriser l'administration d'agents à longue durée d'action

# Tramadol

- Analgésique agissant sur le SNC
- Mode d'action pas complètement élucidé
- Deux mécanismes d'action connus:
  - Liaison aux récepteurs  $\mu$  (30% de l'effet analgésique)
  - Faible inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine

# Tramadol

- Dosage de départ: 37.5-100/150 mg/j
- Augmentation: 37.5-50 mg/sem
- Dosage habituel: 200 mg/j
- Dose maximale: 400 mg/j (>75 ans: 300 mg/j)
- Formulations
  - Action rapide (Tramacet: 37.5 mg de tramadol et 325 mg d'acétaminophène)
  - Longue action (Ralivia, Tridural, Zytram XL)

# Opioides

- Fausse impression: les opiacés ne peuvent soulager les douleurs neurogènes
- Réalité: nécessite de plus hautes doses, aux dépens d'effets secondaires

# Algorithme de traitement de la douleur neuropathique: 2e ligne

## ■ IRSN

- Duloxétine, venlafaxine

## ■ Cannabinoïdes

- Synthétique: nabilone
- Naturel: THC/CBD par voie buccale

## ■ Tramadol/Opioïdes\*

# IRSN

- Voies inhibitrices descendantes:
  - Sérotonine et noradrénaline
  
- Favoriser les IRSN par rapport aux ADT si:
  - Patient dépressif
  - Patient déjà sous IRSN
  - Patient qui présente une contreindication aux ADT

# Duloxétine (Cymbalta)

- Approuvé pour dépression et traitement de la douleur neuropathie diabétique
- Métabolisme hépatique: P450 2D6, 1A2
- Dose: 30-60mg die
- Précaution si:
  - Insuffisance hépatique
  - Alcoolisme
- Effet sec: nausée

# Venlafaxine (Effexor)

- Nécessite des doses antidépressives pour obtenir un effet analgésique
- Dosage
  - Dose de départ: 37.5 mg/j
  - Augmentation: 37.5 mg/sem
  - Dosage « analgésique »: 150-225 mg/j
  - Dose maximale: 375 mg/j

# Venlafaxine (Effexor)

- Tolérance
  - Mieux toléré que les tricycliques
- Interactions médicamenteuses
  - Substrat du cytochrome P450 2D6 et à un moindre degré du 3A
  - Combinaison avec les IMAO contre-indiquée

# Cannabinoïdes

- En partie via les voies inhibitrices descendantes

# Nabilone (Césamet)

- Cannabinoïde synthétique (analogue du THC)
- Indication:
  - Nausée et vomissements liés à la chimiothérapie
- Effet analgésique à des faibles doses
- Effet clinique rapide

# Nabilone et douleur

- Présentation:
  - 0.25, 0.5 et 1 mg / co
- Posologie pour les nausées:
  - 1 à 2 mg BID, max 6 mg/j
- Posologie pour la douleur:
  - Débuter à 0.25-1 mg HS,
  - Augmenter ad 3 mg BID

# Sativex: THC et CBD

- Étude par GW Pharmaceuticals en Grande Bretagne, repris par Bayer:
  - Sclérose en plaque et douleur cancéreuse
- CBD actif sur CB2
  - Aurait un effet modulateur sur les effets psychomoteurs du THC
  - Potentiellement moins d'effets secondaires

# Sativex: THC et CBD

- Extrait de deux souches de cannabis:
  - 1:1 de THC et CBD (27 mg/ml THC et 25 mg/ml CBD)
- Par voie buccale
  - Max 4 sprays le premier jour
  - Augmenter ou diminuer le nombre de prise selon la réponse clinique

# Substance contrôlée

- Au même titre que les opioïdes:

Pas de prescription ou de renouvellement par téléphone

Pas de renouvellement automatique sur les prescriptions

# Algorithme de traitement de la douleur neuropathique: 3e ligne

## ■ ISRS

- Citalopram (Celexa), paroxétine (Paxil)

## ■ Autre antidépresseur

- Bupropion (Wellbutrin)

## ■ Autres anticonvulsivants

- Topiramate (Topamax), carbamazépine (Tégréto), lévétiracétam (Keppra), lamotrigine (Lamictal), acide valproïque (Épival)

# Algorithme de traitement de la douleur neuropathique: 4e ligne

## ■ Autres

- Méthadone
- Kétamine
- Mexilétine
- Baclofène
- Clonidine
- Clonazépam

# Algorithme de traitement de la douleur neuropathique: non recommandés

- Mèpéridine
- Phénytoïne

# Règles de prescription: lequel choisir?

- Selon la condition médicale du patient
- Selon les effets secondaires de la molécule
- Le moins toxique
- Le moins d'interactions médicamenteuses

# Règles générales de prescription

- Agent de 1<sup>re</sup> ligne en monothérapie (prégabaline, gabapentine, ADT, lidocaïne topique).
  - ± opioïde ou tramadol en cas de douleur intense (le temps que l'agent de 1<sup>re</sup> ligne fasse pleinement effet)
- Si inefficace à des doses thérapeutiques ou mal toléré → substituer par un autre agent de 1<sup>re</sup> ligne d'une autre classe.

# Règles générales de prescription (suite)

- Si soulagement partiel :
  - Associer avec un 2<sup>e</sup> agent de 1<sup>re</sup> ligne (site d'action différent).  
Si aucun soulagement, sevrer le 2<sup>e</sup> agent et poursuivre le traitement à l'aide des agents de 2<sup>e</sup>, de 3<sup>e</sup>, puis de 4<sup>e</sup> ligne.

Règle générale : prescrire une petite dose et l'augmenter graduellement en fonction des effets indésirables.

# Polypharmacie

- Il est préférable d'associer plusieurs agents pour soulager la douleur plutôt que de n'en administrer qu'un seul à une dose élevée (accentue les effets secondaires).
- L'association permet d'agir sur plusieurs mécanismes physiologiques à la fois (potentialisation des effets ou effets synergiques).

# Polypharmacie

- La polypharmacie peut nuire à l'observance.
  - En cas d'effets indésirables, il est parfois difficile d'en déterminer la source.
- Choix de l'association = le plus grand défi
  - Favoriser les associations reconnues pour leur effet bénéfique.
  - Privilégier les médicaments n'ayant aucune interaction pharmacocinétique ni pharmacodynamique connues.

# Personnes âgées

- Le vieillissement est associé à des changements physiologiques qui peuvent modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des analgésiques.
  - Changement le plus notable = la diminution de la fonction rénale → risque d'accumulation des médicaments éliminés par cette voie.

# Personnes âgées

- Plus sensibles aux effets indésirables des médicaments.
- Prennent souvent plusieurs médicaments à la fois.
  - Faire particulièrement attention aux interactions médicamenteuses.
- Éviter de prescrire des antidépresseurs tricycliques aux patients âgés.

# Personnes âgées

Règle générale : chez les personnes âgées, il faut amorcer le traitement à une dose plus faible que celle recommandée et la titrer plus lentement.

# Situations particulières

## ■ Insuffisance rénale

- Éviter ou ajuster la posologie à la baisse des médicaments dont l'élimination est principalement rénale ou dont les métabolites actifs sont excrétés par les reins.

## ■ Obésité/diabète

- Le topiramate peut se révéler un agent intéressant (perte de poids potentielle).

## ■ Névralgie du trijumeau

- La carbamazépine est le traitement de 1<sup>er</sup> choix.

# Situations particulières

- Syndrome de douleur régionale complexe
  - Les patients devraient être dirigés vers un centre spécialisé.
- Compression nerveuse d'origine cancéreuse
  - Cela constitue une urgence médicale.
  - Le patient doit être mis sous stéroïdes par voie intraveineuse et subir une investigation dans les plus brefs délais.

# Aviser le patient...

- Insister sur la persévérance
  - Effet analgésique à long terme
  - Diminution des effets secondaires

# Que faire si patient soulagé?

- Peu de littérature à ce sujet
- Garder le co-analgésie pour 6 mois à doses stables puis on sèvre progressivement
- Si le patient prend 2 co-analgésiques:
  - Sevrer une molécule à la fois
  - Si échec du sevrage d'une première molécule, tenter le sevrage de la deuxième
- Si échec du sevrage d'une molécule:
  - Reprendre l'essai dans un an

# Approches non pharmacologiques et non effractives

- Donnent de bons résultats et ne devraient pas être négligées, mais plutôt associées au traitement médicamenteux.
- Principales approches
  - Physiothérapie
  - Ergothérapie
  - Psychothérapie
  - Acupuncture
  - Hypnose
- Si le traitement médical échoue → possible d'avoir recours à diverses techniques thérapeutiques dites effractives (p. ex., infiltration de stéroïdes, neuromodulation, etc.).

# Conclusion

- Importance de faire le **diagnostic** de douleur neuropathique:
  - En **questionnant** et en **examinant** le patient

# Conclusion

- Algorithme décisionnel
- Dans le choix du médicament, considérer:
  - Condition médicale du patient
  - Effets secondaires
  - Les interactions médicamenteuses
  - La toxicité