

**GESTION PHARMACOLOGIQUE DE LA
DOULEUR NEUROPATHIQUE**

Vendredi 25 Avril

**18ÈME CONGRÈS DU RÉSEAU DE SOINS
PALLIATIFS DU QUÉBEC**

Markus Besemann
B.Sc. MD FRCP
Dip. Med. Sport
Physiâtre

Objectifs

- 1. Différencier la douleur neuropathique des autres types de douleur
- 2. Préciser les diagnostics sous-jacents et les comorbidités
- 3. Énumérer les agents pharmacologiques utilisés
- 4. Décrire quelques approches non-pharmacologiques

Objectifs (suite)

- 5. Reviser brièvement les mécanismes impliqués dans la douleur neuropathique
- 6. Reviser les lignes directrices de la gestion de la douleur neuropathique du consensus 2007 de la société canadienne pour le traitement de la douleur

Épidémiologie

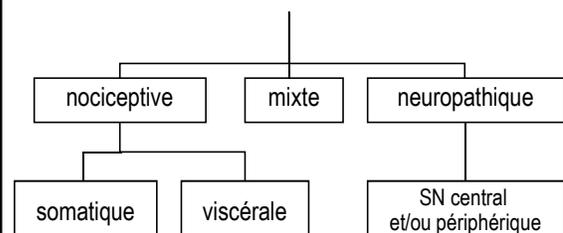
- La douleur neuropathique affecte 2-3% de la population générale
- 50% des patients diabétiques développeront une polyneuropathie
- 10% rapporteront des dysesthésies ou de la douleur comme symptôme principal

Étape 1

**Diagnostic et évaluation
de la douleur
neuropathique**

8

Types de douleurs



11

Physiopathologie et investigation

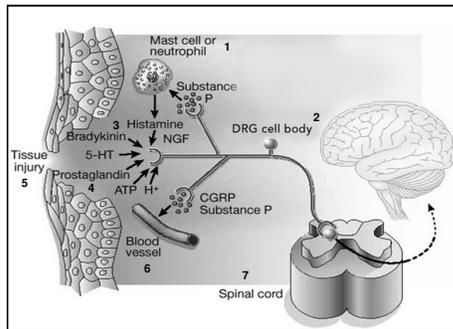
19

Douleur neuropathique

- Mécanismes impliqués
 - Sensibilisation périphérique
 - Réaction inflammatoire
 - Activité spontanée des nerfs périphériques (Na⁺)
 - Sensibilisation centrale
 - Canaux Ca⁺⁺
 - Récepteurs AMPA et NMDA
 - Diminution de l'activité inhibitrice

22

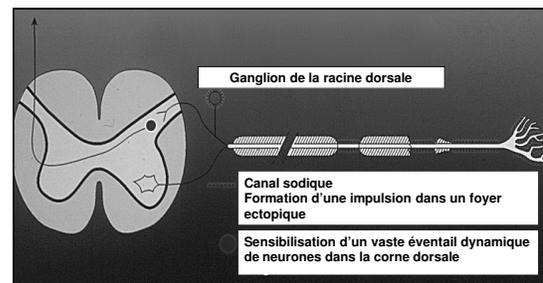
Sensibilisation périphérique



1. Mastocyte ou neutrophile. 2. Corps cellulaire des ganglions de la racine postérieure. 3. Bradykinine.
4. Prostaglandine. 5. Lésion tissulaire. 6. Vaisseau sanguin. 7. Moelle épinière.
Julius, D., Basbaum, A.I. Molecular mechanism of nociception. Nature, 2001, 413 (6852), p. 203-10.

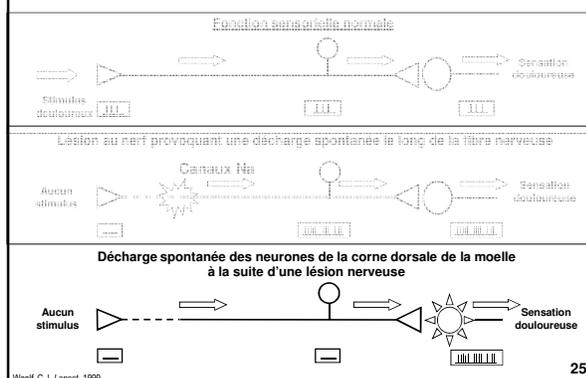
23

Activité spontanée des nerfs périphériques – canaux sodiques anormaux



24

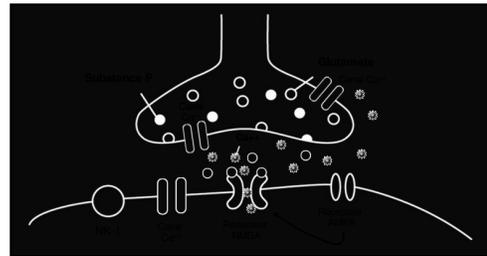
Activité spontanée des nerfs périphériques



Woolf, C.J. Lancet, 1999.

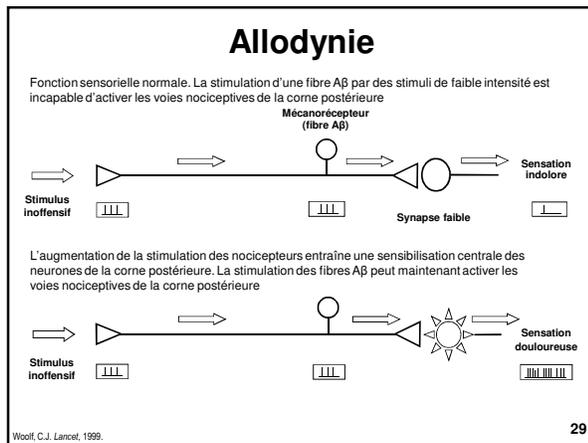
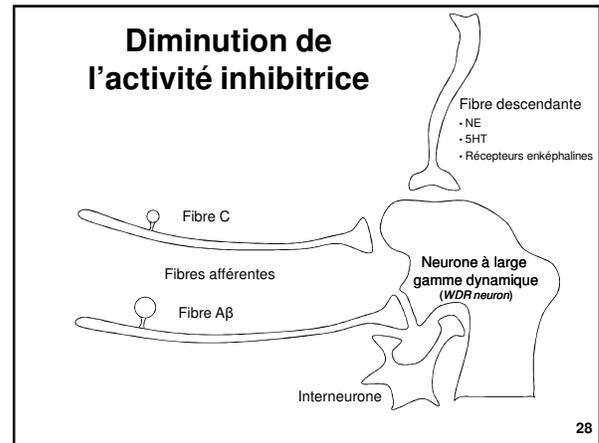
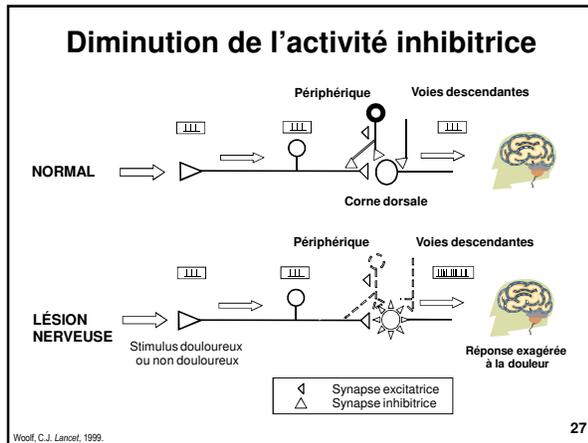
25

Sensibilisation centrale



Ch, 1993; MacFarlane, 1997; Mannion, 2000; Siddall, 1997; Woolf, 1999.

26



Investigation

- Déterminer le type de douleur : il s'agit essentiellement d'un diagnostic clinique
 - Le diagnostic est basé principalement sur l'anamnèse et l'examen physique
 - La neuro-imagerie et l'électromyogramme sont utiles dans les cas où l'examen neurologique indique des lésions

31

Messages clés

- Types de douleur :
 - nociceptive
 - neuropathique
- Parfois, le tableau clinique est mixte
- Il est important de déterminer le type de douleur, car cela oriente le traitement initial
- Plusieurs affections sont à l'origine de la douleur neuropathique
- Traiter la douleur neuropathique même si les causes de cette dernière ne sont pas encore déterminées

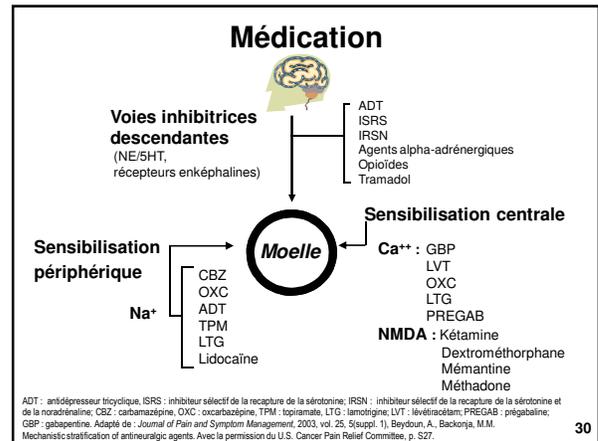
34

Étape 2 Traitement pharmacologique

35

Management guidelines-Consensus statement from the Canadian Pain Society (Spring 2007)

- Recognize anxiety and depression as significant co-morbidities
- Improve sleep
- Negotiate to make the pain bearable or tolerable i.e 50% reduction rather than complete cure
- Improve function



CONSENSUS CANADIEN 2007

Gestion pharmacologique de la douleur neuropathique
Société canadienne pour le traitement de la douleur

- 1ère ligne: Antidépresseurs TC et Anticonvulsivants
- 2ème ligne: IRSN: Duloxetine et Effexor, lidocaïne topique
- 3ème ligne: Tramadol, Opioïdes
- 4ème ligne: Cannabinoïdes, Methadone, IRSS, autres anticonvulsivants, Mexitil

1st line pharmacological management

- Antidépresseur-tricyclique or
 - Anticonvulsant
- | | | |
|----------------|-----|-----|
| • Tricycliques | NNT | 2.5 |
| • Gabapentin | NNT | 4.0 |
| • Pregabalin | NNT | 4.2 |
- Carbamazépine (only for trigeminal neuralgia)

Second line agents

- SNRI's or
 - Topical lidocaïne 5%
- | | | |
|---------------------|-----|-----|
| • Venlafaxine | NNT | 4.6 |
| • Topical lidocaïne | NNT | 4.4 |

Third line agents

- Tramadol
 - Opioïdes
- | | | |
|-------------|-----|-----|
| • Tramadol | NNT | 3.9 |
| • Morphine | | |
| • Oxycodone | NNT | 2.5 |
- Neurology 2003; 60: 927-34
 - Pain 2003; 105: 71-78

Fourth line agents

- Cannabinoids
- Methadone
- SSRI's
 - Celexa NNT 6.7
 - Paxil
 - Fluoxetine (not effective in db pn)

Autres agents de 4ème ligne

- Lamotrigine
- Topamax
- Acide Valproïque
- Mexilitine
- lidocaïne IV
- Clonidine

Version : TTP-002
Date : Le 21 février 2005



WEX Pharmaceuticals Inc.

POISSON-GLOBE OU FUGU

- Le poisson-globe empoisonné se gonfle s'il est dérangé
- La toxine est présente dans les organes de ce délicieux sushi japonais
- Chaque poisson contient 600 doses thérapeutiques
- La consommation de ce poisson entraîne la mort d'environ 50 personnes par an au Japon



Co-analgésiques/adjuvants

- Un co-analgésique est un médicament utilisé pour traiter d'autres affections cliniques que la douleur, mais qui s'est révélé efficace dans le soulagement de certains types de douleurs
 - Antidépresseurs tricycliques
 - ISRS
 - IRSN
 - Bloqueurs NMDA
 - Anticonvulsivants

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.
IRSN : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

37

Règles de prescription des co-analgésiques/adjuvants

- Débuter un co-analgésique à la fois
 - Commencer à faible dose
 - Augmenter graduellement
- Long processus : essais et erreurs
 - Si le médicament est inefficace : changer pour un autre
 - Si le médicament est partiellement efficace : combiner
- Lorsque la dose est augmentée graduellement, le patient développe une tolérance aux effets secondaires

39

Antidépresseurs

- Douleur vs dépression
 - Dose moindre
 - Effet plus rapide
- Tricycliques plus efficaces que ISRS
- Amélioration dans 60 à 70 % des cas

40

Antidépresseurs

+ efficacité documentée -		
amines tertiaires	amines secondaires	ISRS, IRSN et autres
amitriptyline imipramine	désipramine nortriptyline	paroxétine citalopram bupropion venlafaxine

+ effets secondaires -		
------------------------	--	--

41

Antidépresseurs tricycliques

- Amitriptyline, désipramine ou nortriptyline
 - Débuter à 10-25 mg au coucher
 - Augmenter de 10-25 mg/sem.
 - Dose efficace habituelle entre 50-150 mg *die*
 - Surveiller les taux sériques lorsque la dose est supérieure à 150 mg/jour

42

Anticonvulsivants

- Divers modes d'action
 - Si le médicament est inefficace : changer pour un autre
 - Si le médicament est partiellement efficace : combiner

43

Anticonvulsivants

- Gabapentine et prégabaline : similitudes
 - Ne sont pas métabolisées par le foie
 - Sont strictement éliminées par les reins
 - Pas d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique établie

44

Gabapentine

- Débuter à 100-300 mg/jour
 - Dose unique HS ou dose fractionnée
- Augmenter de 300 mg/sem.
- Dose efficace habituelle entre 1800-3600 mg/jour
- Ajuster la posologie si la clairance de la créatinine est diminuée (consulter la monographie)

45

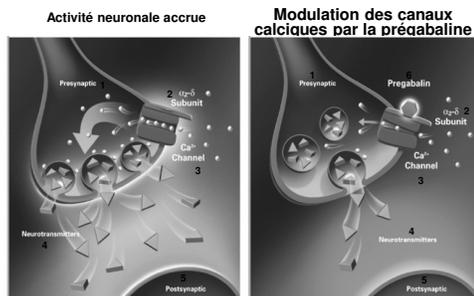
Prégabaline

- La prégabaline est indiquée pour la prise en charge de la douleur neuropathique associée :
 - à la neuropathie diabétique périphérique et
 - à la névralgie post-zona
- Posologie :
 - Dose de départ recommandée : 150 mg par jour (75 mg, 2 f.p.j. ou 50 mg, 3 f.p.j.) avec ou sans nourriture
 - La dose peut être augmentée à 300 mg par jour (150 mg, 2 f.p.j.) après une semaine, selon la réponse clinique
 - Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à 600 mg par jour au maximum (300 mg, 2 f.p.j.) chez les patients éprouvant une douleur significative et continue qui tolèrent bien la prégabaline.

* TM C.P. Pharmaceuticals International C.V.
Pfizer Canada Inc., fabricant licencié
Monographie de produit de LYRICA, Pfizer Canada Inc., juin 2005.

46

La prégabaline, modulateur des canaux calciques



1. Présynaptique, 2. Sous-unité $\alpha_2\delta$, 3. Canal Ca^{2+} , 4. Neurotransmetteurs, 5. Postsynaptique, 6. Prégabaline.

48

Gabapentine et prégabaline : différences

Gabapentine

- Absorption : le pourcentage d'absorption diminue avec l'augmentation de la dose
- Le fractionnement des doses améliore l'absorption

Prégabaline

- Absorption : proportionnelle à la dose
- La courbe dose-niveau sanguin est linéaire

49

Et les opiacés?

Mythe : Les opiacés ne sont pas efficaces contre la douleur neuropathique.

- Essais cliniques avec répartition aléatoire probants dans la neuropathie diabétique, les névralgies postzostériennes et la douleur neuropathique mixte
- Habituellement associés à des antidépresseurs ou à des anticonvulsifs
- Plus efficaces contre la douleur neuropathique périphérique que centrale
- Doses d'opiacés plus fortes peuvent être nécessaires

Watson CPN et al. Neurology 1998; 50:1837-41; Watson CPN, Moulin D et al Pain 2003;105:71-78

Les opiacés dans la DCNC : données probantes

« Nous disposons aujourd'hui de données solides et cohérentes, tirées d'essais contrôlés par placebo menés chez des patients aux prises avec des douleurs chroniques non cancéreuses, qui montrent que les opiacés soulagent les douleurs neuropathiques et nociceptives chroniques, et améliorent la capacité fonctionnelle... » [Traduction libre]

Furlan A. et al. CMAJ 2006; www.cpsp.on.ca/publications/Opioid_Therapy_Meta_analysis.pdf

Traitement médicamenteux de la douleur neuropathique : données probantes

- Antidépresseurs tricycliques NPT : 1,5-3,0
- Anticonvulsifs NPT : 2-3
- Opiacés* NPT : 2-3
- Gabapentinoïdes NPT : 3-5
- Venlafaxine NPT : 4,5-5
- ISRS NPT : 6-7
- Mexilétine NPT : 10-16

(NPT = Nombre de patients à traiter pour faire régresser la douleur de 50 % chez un patient)

* Diminution moyenne de l'intensité de la douleur grâce aux opiacés dans les études : ~ 30 % (Kalso, Pain, 2004)

Méthadone

- Agoniste des récepteurs opioïdes μ et Δ à longue durée d'action bloquant les récepteurs NMDA et inhibant la 5-HT et la noradrénaline
 - Bonne solution contre la douleur neuropathique
- Dose équianalgésique variable par rapport à d'autres opiacés
- Demi-vie variable nécessitant un réglage posologique initial prudent
- Nombreuses interactions médicamenteuses impliquant l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450
- Exemption de Santé Canada nécessaire

Tramadol

- Offert en Europe (depuis 30 ans) et aux États-Unis (depuis 12 ans)
- Double mode d'action
 - Agoniste opiacé
 - Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline
- Une seule substance, libération contrôlée (CR), 1 comprimé toutes les 24 h
 - Offert au Canada depuis décembre 2006
- Tramadol CR
 - Emploi indiqué pour la prise en charge de la douleur modérée chez l'adulte dans le cadre d'un traitement de plusieurs jours
- Teneurs offertes (tramadol CR, toutes les 24 h)
 - 150, 200, 300 et 400 mg
 - Dose initiale habituelle chez l'adulte n'ayant jamais reçu d'opiacé : 150 mg toutes les 24 h
 - Dose quotidienne maximale : 400 mg
- Renseignements complets dans la monographie www.painCare.ca ou www.purdue.ca

Co-analgésiques topiques

- Si la préparation par voie orale est mal tolérée
- En combinaison avec co-analgésique par voie orale
- Plusieurs crèmes suggérées, mais peu ont fait l'objet d'études
 - Anesthésiques locaux, capsaïcine, doxépine, clonidine, kétamine, nitroglycérine, carbamazépine

50

Co-analgésiques topiques

- Préparation magistrale de xylocaïne 10 %
 - 10 g de poudre de lidocaïne dans 90 g de base glaxal
 - Application aux 4 heures, sinon peut se révéler toxique (tremblements, tachycardie)
- Timbres de lidocaïne 5 %
 - Efficacité prouvée dans le soulagement de la douleur post-zona
 - Non disponibles au Canada

51

Comorbidités de la douleur chronique

- Association entre douleur chronique et psychopathologie
- Trouble dépressif : dans 34 à 57 % des cas
- Troubles anxieux : fréquents
- Troubles du sommeil : fréquents

71

Situations particulières

- Névralgie du trijumeau :
 - la carbamazépine demeure le premier choix
- Syndrome de douleur régionale complexe d'apparition récente : (causalgie, algodystrophie ou dystrophie sympathique réflexe)
 - traiter de façon précoce et énergique
 - diriger rapidement vers un spécialiste
- Compression médullaire par une tumeur :
 - urgence médicale
 - stéroïde i.v.
 - radiothérapie avec ou sans chirurgie de décompression d'urgence

72

Messages clés

- Premier choix de traitement :
 - antidépresseur
 - anticonvulsivant
- Utiliser les co-analgésiques en monothérapie ou en thérapie combinée
- Lorsque indiqué, introduire les opioïdes de façon précoce
- Traiter énergiquement les comorbidités
- Dans le choix du médicament, considérer les effets secondaires, les interactions médicamenteuses et la toxicité

73

Étape 3

Traitement non pharmacologique et approche multidisciplinaire

74

Approches physiques

- Modalités thermiques (froid/chaud)
- Physiothérapie
 - Étirement musculaire (*stretching*)
 - Mobilisation
 - Manipulation
 - Musculation
 - Entraînement/mise en forme

75

Approches physiques

- Neurostimulation électrique transcutanée (TENS)
- Acupuncture
- Ergothérapie
 - Conservation de l'énergie
 - Attelles, aides techniques
 - Techniques de désensibilisation

76

Approches psychologiques

- Relaxation
- Psychothérapie
- Hypnose
- Approche cognitive-comportementale
- Biofeedback
- Réduction du stress axée sur la pleine conscience du moment présent (méditation)

77

Approches interventionnistes

- Infiltrations :
 - points gâchette (*trigger points*)
 - blocs nerveux
 - épidurale cortisonée
- Neurostimulateur implanté au niveau médullaire
- Traitement par perfusion au niveau intrarachidien (pompes intrathécales)
- Chirurgie de destruction nerveuse

78

Approche multidisciplinaire

- Traiter la maladie sous-jacente, si possible
- Diminuer la douleur
 - Traitements pharmacologiques
 - Approches physiques
 - Approches interventionnistes
- Traiter les comorbidités psychologiques
- Améliorer les mécanismes d'adaptation (*coping*)

79

Messages clés

- Plus la douleur chronique persiste, plus les autres facettes de la vie du patient sont susceptibles d'en subir les répercussions négatives
- Chez les patients souffrant de douleur chronique, une évaluation biopsychosociale et une approche thérapeutique multimodale optimiseront l'issue du traitement
- Les patients font appel à toute une variété d'approches thérapeutiques non traditionnelles dont l'efficacité n'est appuyée que par peu de preuves

80

Un cas difficile

La gestion de la douleur nociceptive et neuropathique chez un patient polytraumatisé

Monsieur S. P.

- 38 ans
- Accident de la route le 8 Oct 2005
- Fracture SI droite
- Fractures appophyses transverses droites D9,D10,L1,L2,L3,L4,L5
- Hémopéritoine
- Fracture du bassin droit (rameaux pubiens)

Suite...

- Multiples fractures de côtes droites
- Hémothorax drainé
- Fractures de facettes C6-C7 droites
- Fracture du sacrum droit
- Atteinte des racines S1, S2, S3, S4, S5 (branches sacrales)
- Atteinte axonale du plexus lombaire

Suite des lésions neuro...

- Atteinte du nerf sciatique droit
- Atteinte du nerf honteux droit
- Vessie neurogène
- Dysfonction érectile neurogène
- Douleurs neuropathiques sévères

Antécédants:

- En invalidité permanente pour lombalgie chronique suite @ un accident de tobaggan
- Suivi @ Montréal dans une clinique de gestion de la douleur

Habitudes de vie...

- Nouveau marié
- Père de 2 enfants
- Famille reconstitué
- Consommait marijuana 5g par jour
- Pas de consommation d'alcool

Résumé de l'examen...

- Patient très souffrant
- Ne peut trouver une position de confort
- Démarche très précaire
- Douleurs sévères @ la mise en charge
- Douleurs sévères @ la palpation de la SI droite

Examen neurologique...

- Diminution de la sensation du MID
- Aucun mouvement actif de la cheville
- Force motrice grade 3 ext du genou
- Aucune flexion active du genou
- Absence de sensation dans les tériotres S1-S5 droit

Médicaments @ l'admission le 11 Jan 2006

- Baclofen 10mg po tid
- Coumadin
- Duragésic 100ug q 72h
- Morphine 10mg sc q 3-4h prn
- Neurontin 600mg po qid
- Serax 15mg po qhs prn
- Pantoloc 40mg po id
- Elavil 25mg po qhs

Le patient demeure souffrant...

- Essaie de techniques non pharmacologiques
- Trapèze au lit
- Appareil TENS
- Tractions MID
- Banc de lit
- Vibromasseur

Légère amélioration et meilleur sens de contrôle sur la douleur

- Douleurs mécaniques=positionnement, postures, étirements, tractions, orthèses, TENS etc...
- Douleurs neuropathiques=thermothérapie, vibromasseur, TENS, biofeedback, relaxation, et médicaments

Ajustements des médicaments

- Duragésic 125 ug q 72h
- Elavil 50 mg qhs
- Acetaminophen 650 mg po tid

- Pas de changement significatif au niveau du contrôle de la douleur

Rajout d'une nouvelle molécule

- 19 Jan. 2006 Cesamet 0.5mg po qhs
- Augmenté progressivement @ 1mg po tid
- Meilleure qualité du sommeil
- Douleurs plus tolérables... mais les infirmières téléphonent plusieurs fois par jour... patient encore souffrant...

Les ajouts et changements de médicaments se font quasi quotidiennement

- 24 Jan Duragésic 150ug q 72h
- 31 Jan Duragésic 200ug q 72h
- 31 Jan Neurontin 900mg qid
- 14 Fév Hydromorphone 4-8mg tid
- 16 Fév Neurontin 1200mg tid
- 21 Fév Duragésic 250ug q 72h
- 21 Fév Dilaudid 8mg po tid prn

Patient bien soulagé mais...

- Somnolence diurne
- 25 Fév Respirations @ 6-8 par min
- Réduction du Fentanyl a 200ug q 2jrs
- Diminution de la somnolence
- Retour @ la normale de la respiration

Lors du congé...

- Baclofen 20mg po tid
- Duragésic 200ug q 72h
- Hydromorphone 8mg po tid prn
- Acetaminophène 650mg po tid
- Amitryptilline 75mg po qhs
- Cesamet 2mg po bid
- Nexium 40mg po id
- Coumadin

Au suivi 3 mois plus tard

- Se dit mieux
- A cessé de lui-même le cannabis et a recommencé de fumer du cannabis
- MD de famille a réduit le Duragésic @ 100ug q 72h
- Rajout de Démérol 150mg po tid (monsieur prenait démérol antérieurement)

Rendez-vous du 3 Oct 2006

- Contrôle fluctuant de la douleur
- Élançements, sensations de chaleur et fourmillements au niveau du MID
- Baclophène 20mg po tid
- Fentanyl 200ug q 72h
- Démérol 200 mg po tid+qhs (800mg par jour)
- Amitryptiline 75mg po qhs
- Nexium 40 mg po id

Monsieur continue avec le cannabis fumé...

- Ajustement des narcotiques
- Fentanyl 200ug par heure = 400mg morphine par jour (1:2 ug h= mg jr)
- Démérol 800mg par jour = 100mg de morphine par jour (approx.)
- Total de morphine = 500mg
- Ceci est l'équivalent de 100mg de hydromorphone par jour

Conversion en Hydromorph contin

- 48mg HMC po bid = 96 mg hydromorphone par jour
- Entredoses de 8mg po tid prn (approx 10% de la dose totale quotidienne)
- Monsieur satisfait des résultats lors du dernier appel téléphonique

Autres prescriptions

- Lit d'hôpital @ domicile
- Triporteur
- Véhicule adapté
- Suivi en psychologie et travail social

Résumé

- La douleur neuropathique est souvent très difficile @ contrôler
- Attention aux interactions + médicamenteuses
- Les patients qui ont déjà tenté le cannabis fumé semblent le préférer par rapport au cannabis
- Le démérol demeure une molécule souvent prescrite en douleur neuropathique

MERCI!