



Les douleurs réfractaires

Robert Thiffault
Département de
Pharmacie
CHUS Sherbrooke



Plan de l'atelier

- Définition
- Les différentes douleurs
- Algorithmes de traitement
- Les agents thérapeutiques de quatrième ligne de traitement
- Conclusion

Douleurs réfractaires

○ Définition

- Douleur qui ne répond pas aux traitements de première intention...!!!

○ Traitements de première intention

- Littérature en soins palliatifs disponible mais plus ou moins présentée sous forme « EBM »...
- Ces traitements varient beaucoup d'un milieu à l'autre...
 - Selon l'expertise disponible dans le milieu
 - Selon les moyens (de moins en moins vrai)
 - Ex: pompe ACP

Marc 42 ans LMA phase palliative

- Admission: Douleur +++
 - « Poussée blastique » au niveau de la moëlle...
- Médicaments à son arrivée
 - Duragésic 300 mcg/heure aux 2 jours
 - Dilaudid 10 mg ED prn
 - Naprosyn 500 mg bid
 - Miacalcin NS bid
 - Lyrica 300 mg bid
 - Élavil 50 mg hs
 - Césamet 2 mg hs + 1 mg am

Marc 42 ans (suite)...

- Admission à l'étage (22h30)
 - Douleur 10/10 (bas du dos ad région dorsale)
 - Élançements fulgurants avec de courtes périodes d'accalmie ...
 - Le patient crie de douleur et réveille une partie de l'étage
 - Une chambre est improvisée près du poste des infirmières
- Médicaments à votre arrivée
 - Versed 5 mg sc aux 2 à 4 heures
 - Dilaudid 5 mg sc aux 30 à 60 minutes

Michèle 66 ans Néo Poumon

- Admise depuis 2 semaines pour douleur et diminution de l'état général
 - Mx osseuses multiples
 - Masse qui comprime le plexus brachial
- Principal inconfort
 - Douleur mixte
 - Épaule et bras D sous forme d'engourdissements 6/10 avec fréquents pics de douleur à 8-9/10
 - Non soulagée par les ED
 - Douleur osseuse à différents sites 3-4/10
 - Soulagée par les ED

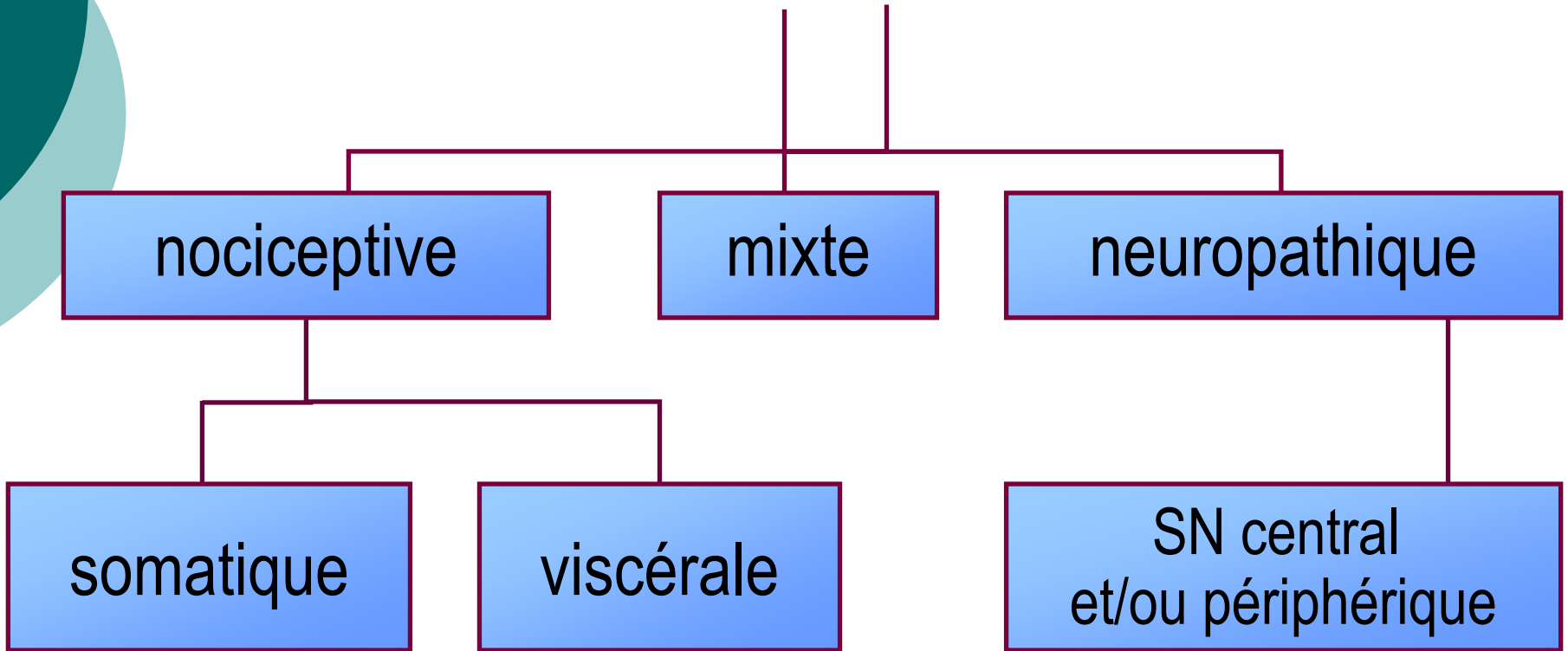
Michèle 66 ans (suite)

- Médication et traitements
 - Hydromoph Contin 24 mg bid
 - Dilaudid ED 4 mg prn
 - Naprosyn 500 mg bid
 - Décadron 8 mg tid
 - Pantoloc 40 mg die
 - Calcitonine 200 mg bid SC
 - Lyrica 225 mg bid (dose maximale tolérée)
 - Méthadone 5 mg tid
 - Radiothérapie dose maximale reçue

Michèle 66 ans Néo Poumon

- Admise depuis 2 semaines pour douleur et diminution de l'état général
 - Mx osseuses multiples
 - Masse qui comprime le plexus brachial
- Principal inconfort
 - Douleur mixte
 - Épaule et bras D sous forme d'engourdissements
 - Douleur osseuse à différents sites

Types de douleurs



Douleurs réfractaires

- Douleurs les plus fréquentes
 - Douleurs nociceptives
 - Plus facile à traiter (en général) que les douleurs neuropathiques ou les douleurs mixtes
 - Opiacés
 - AINS et inh. De la cox-2
 - Calcitonine
 - Biphosphonates
 - Corticostéroïdes
 - Radiothérapie
 - Agents topiques
 - Situations difficiles...
 - Possibilités de la pompe ACP

Douleurs réfractaires (suite)

- Douleurs les plus fréquentes
 - Douleurs neuropathiques
 - Douleurs pas toujours faciles à diagnostiquer
 - Les choix de traitements sont plus nombreux que pour les douleurs nociceptives
 - ADT
 - Gabapentinoïdes
 - Opiacés
 - Cannabinoïdes
 - ISRN + ISRS
 - Corticostéroïdes, radiothérapie
 - Agents topiques
 - TENS
 - Méthadone, kétamine
 - Et les autres...



Les douleurs neuropathiques **(approche EBM)**



Pain xx (2005) 1–17

PAIN

www.elsevier.com/locate/pain

Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal

N.B. Finnerup^{a,*}, M. Otto^{b,1}, H.J. McQuay^{c,2}, T.S. Jensen^{a,3}, S.H. Sindrup^{b,4}

^a*Department of Neurology, Danish Pain Research Centre, Aarhus University Hospital, Aarhus Sygehus, Noerrebrogade 44, Aarhus 8000, Denmark*

^b*Department of Neurology, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard 29, Odense 5000, Denmark*

^c*Pain Relief Unit, Churchill Hospital, Oxford OX3 7LJ, UK*

Received 5 May 2005; received in revised form 14 July 2005; accepted 8 August 2005

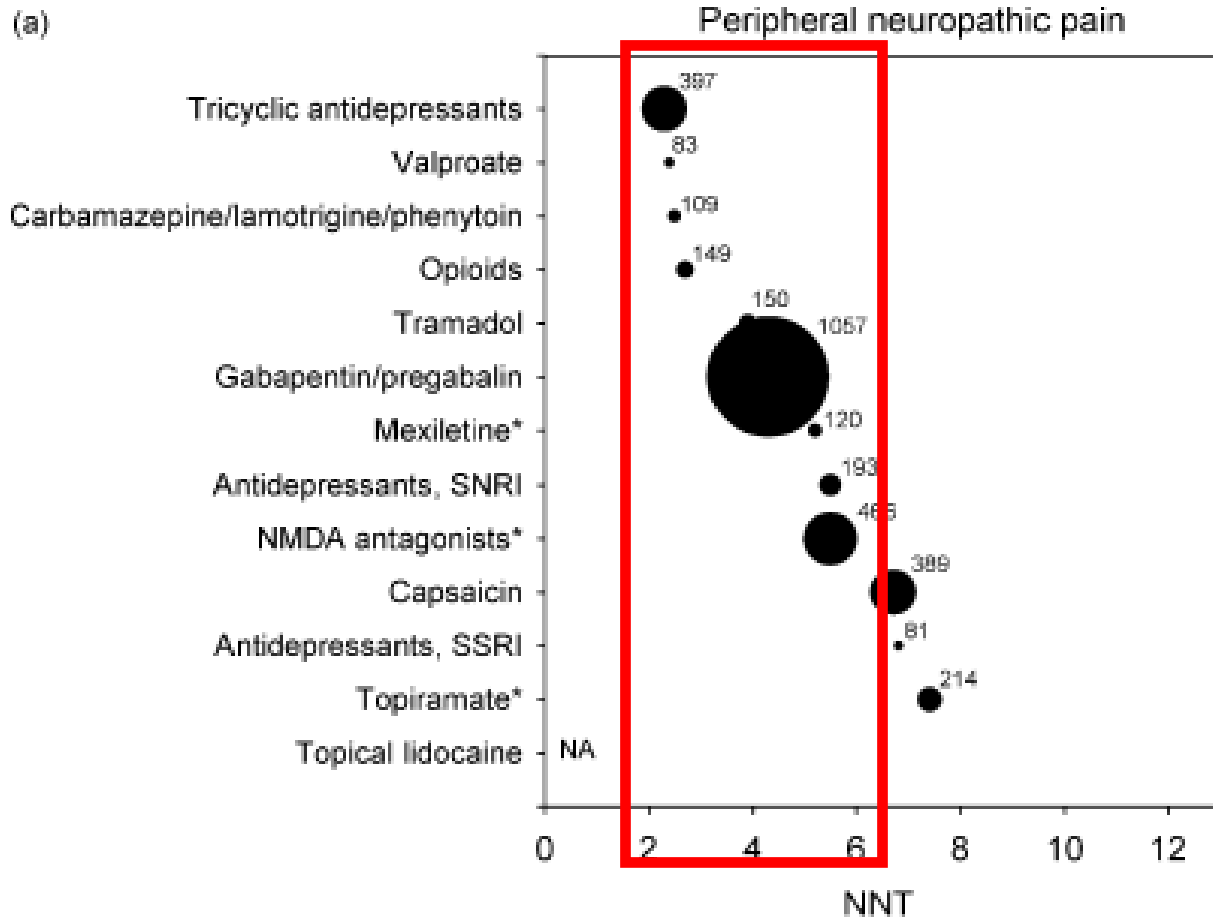
Abstract

New studies of the treatment of neuropathic pain have increased the need for an updated review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials to support an evidence based algorithm to treat neuropathic pain conditions. Available studies were identified using a MEDLINE and EMBASE search. One hundred and five studies were included. Numbers needed to treat (NNT) and numbers needed to harm (NNH) were used to compare efficacy and safety of the treatments in different neuropathic pain syndromes. The quality of each trial was assessed. Tricyclic antidepressants and the anticonvulsants gabapentin and pregabalin were the most frequently studied drug classes. In peripheral neuropathic pain, the lowest NNT was for tricyclic antidepressants, followed by opioids and the anticonvulsants gabapentin and pregabalin. For central neuropathic pain there is limited data. NNT and NNH are currently the best way to assess relative efficacy and safety, but the need for dichotomous data, which may have to be estimated retrospectively for old trials, and the methodological complexity of pooling data from small cross-over and large parallel group trials, remain as limitations.

© 2005 Published by Elsevier B.V. on behalf of International Association for the Study of Pain.

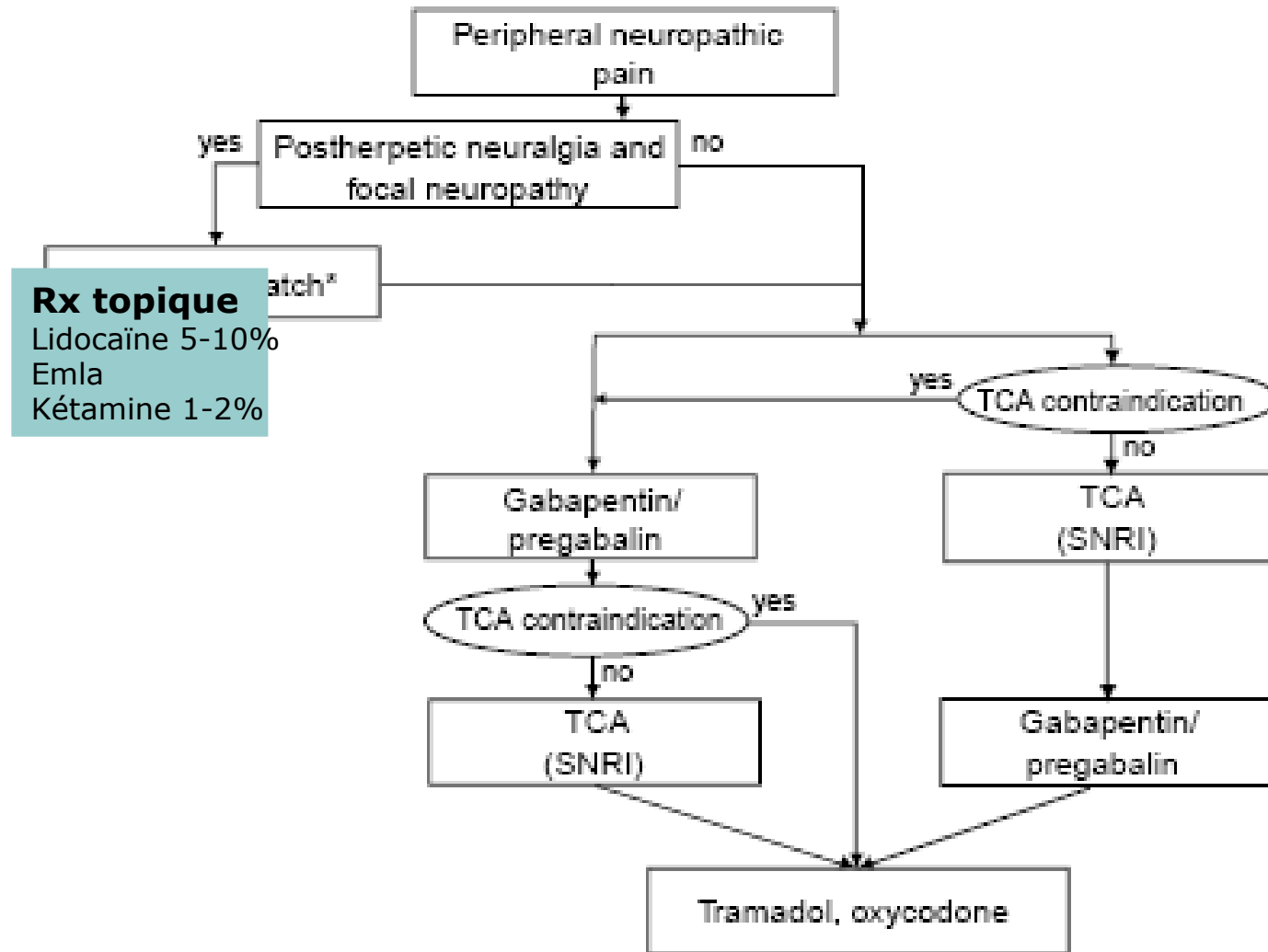
Keywords: Neuropathic pain; Pharmacological treatment; Algorithm; Number needed to treat

Résultats (Douleur neuropathique) NNT obtenu pour chaque agent

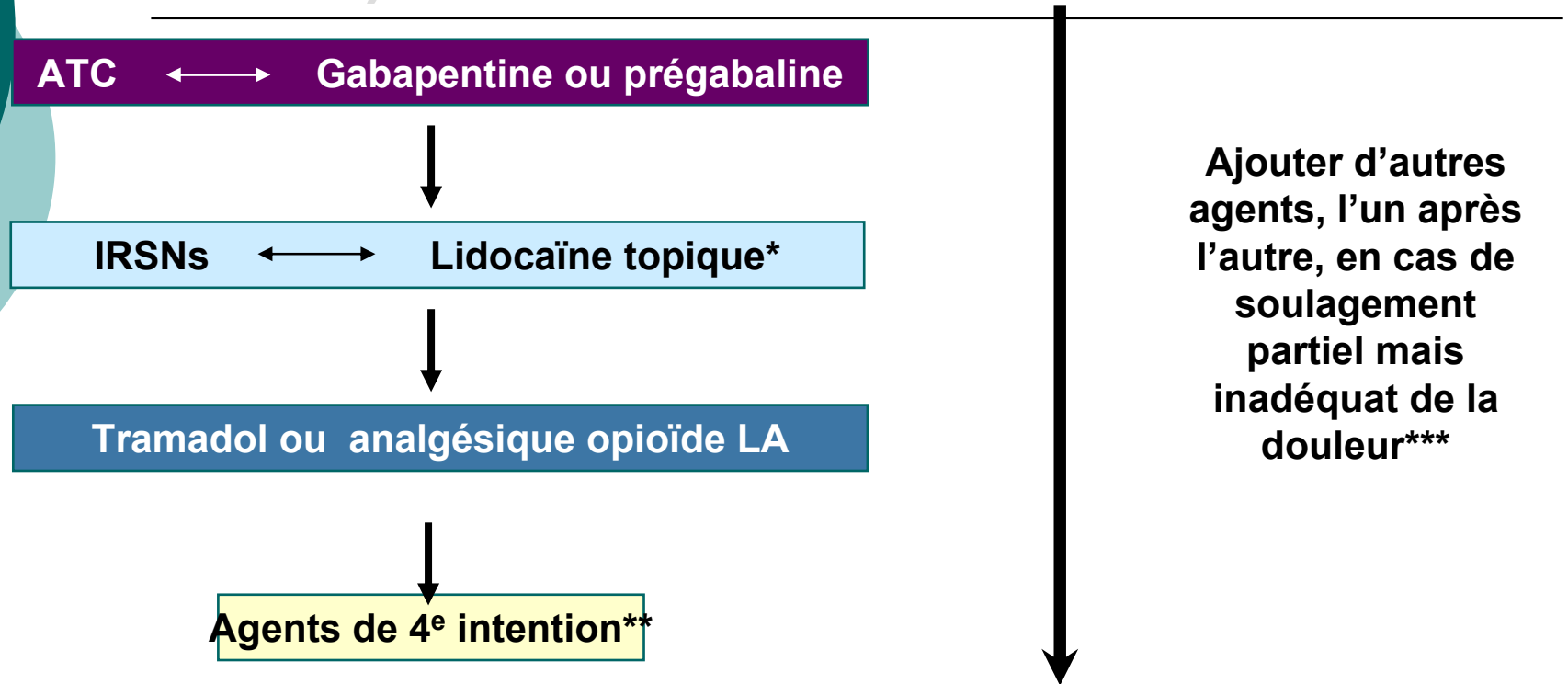


Algorithme proposé (Pain déc.2005)

Mode d'utilisation



Traitement médicamenteux de la douleur neuropathique (consensus canadien)



* Gel ou crème à 5 % - utile pour le traitement de la neuropathie focale comme la névralgie post-zostérienne. Le timbre de lidocaïne à 5 % n'est pas commercialisé au Canada.

** P. ex., carbamazépine, cannabinoïdes, méthadone, lamotrigine, topiramate, acide valproïque

*** Si vous avez recours à de multiples agents, soyez vigilant quant à la possibilité d'effets indésirables synergiques ou additifs.

Algorithme québécois (à venir)

- Agents de première ligne
 - Même approche sauf pour les ADT (60 ans et -)
- Agents de deuxième ligne
 - Venlafaxine
 - Duloxétine
 - Cannabinoïdes
- Opiacés
 - Agents de première-deuxième-troisième ligne selon la situation clinique

Algorithme québécois (suite)

- Agents de quatrième ligne
 - Identique à société canadienne de douleur (sauf pour les cannabinoïdes)
 - Topiramate
 - Lamotrigine
 - Kétamine
 - Méthadone
 - Ajout dans un contexte de soins palliatifs
 - Lidocaïne IV

Contexte de soins palliatifs

- Agents non discutés
 - Chimiothérapie palliative
 - Radiothérapie palliative
 - Corticostéroïdes
 - TENS



La méthadone

La méthadone

- Méthadone
 - Agent de quatrième ligne ???
 - Opiacé très utilisé dans certaines milieux
 - Licence nécessaire mais obstacle moins important que dans le passé sauf pour le domicile dans certains cas...
 - Disponible pour plusieurs voies d'administration
 - Orale
 - IR
 - Bucco gingivale

La méthadone

- Méthadone utilisée comme opioïde unique avec posologie très variable
 - Utilisé après Rx de première ligne et opioïdes
- Méthadone utilisée en coanalgésie
 - Permet d'utiliser la méthadone à plus petite dose
 - Peu soutenu par la littérature
 - Opioïde + agent de première intention et ajout de méthadone à petite dose (1-2 mg tid) et ajustement q 3-7 jours ad soulagement (posologie moyenne de 5-10 mg tid)



Le topiramate (Topamax et cie)

Topiramate (Topamax et cie)

- Mécanisme d'action
 - Via différentes voies
- Particularités (mise en garde)
 - Nombreuses mise en garde plus ou moins importantes selon le contexte du patient
 - Lithiase rénale
 - Glaucome
 - Acidose métabolique...
- Effets secondaires
 - Somnolence, étourdissement, vertige
 - Perte de poids d'environ 10%...

Topiramate (Topamax et cie)

○ Posologie

- 25 à 200 mg par jour (ad 800mg)
- Longue demie-vie
 - Administration 2 fois par jour
- Élimination rénale...
 - Ajustement lorsque la Cl à la créatinine est diminuée (60 ml/minute et moins)



Lamotrigine (Lamictal) et cie

Lamotrigine (Lamictal et cie)

- Mécanisme d'action
 - Via les canaux sodiques
- Particularité (mise en garde)
 - Médicament qui doit être initié à faible dose et augmenté progressivement soit 25 mg par semaine
 - Nécessite souvent 4 à 8 semaines pour l'atteinte de la dose efficace
- Effets secondaires
 - Réaction dermatologique, étourdissement, vertige, somnolence...

Lamotrigine (Lamictal et cie)

- Posologie
 - 25 mg à 400 mg par jour



La lidocaïne par voie SC, IV

La lidocaïne

- Mécanisme d'action
 - Via les canaux sodiques
- Particularité (mise en garde)
 - Possibilité d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire (bloc)
- Effets secondaires
 - Réaction dermatologique, étourdissement, vertige, somnolence...

Lidocaïne

- Posologie (SC, IV)
 - 30 à 50 mcg/kg/minutes
 - 0.5 mg/kg/heure et augmenter par pallier de 0.25 mg/kg/heure



La kétamine

La littérature...

- Hocking and Cousins Anesth Analg 2003
 - 24 publications
 - 11 niveau 4; 2 niveau 3; 11 niveau 2
 - 493 patients
- Autres articles et consensus...
 - Kétamine non mentionnée sauf dans 1 article
 - Mémentine et DM non recommandés

La littérature...

- Mécanisme d'action
 - Action centrale et périphérique
 - Antagoniste du récepteur NMDA
 - Récepteur opioïd, kainate
 - Recapture dopamine et 5Ht
 - Inhibe les canaux voltage dépendants Na et K
- Place dans la thérapie
 - Dernière ligne de traitement
 - Utile pour réduire l'allodynie et l'hyperalgésie
 - Effets secondaires
 - Littérature peu abondante Vs utilisation long terme
 - Formulation orale absente

La littérature...

- Kétamine posologie par voie orale
 - 0.5 mg/kg à débiter au coucher
 - Augmenter par pallier de 0.5 mg/Kg
 - Posologie quotidienne moyenne 200 mg (niveau 2)
- Kétamine par voie IV (niveau 4)
 - 0.14-0.4 mg/Kg par heure

Kétamine - pharmacocinétique

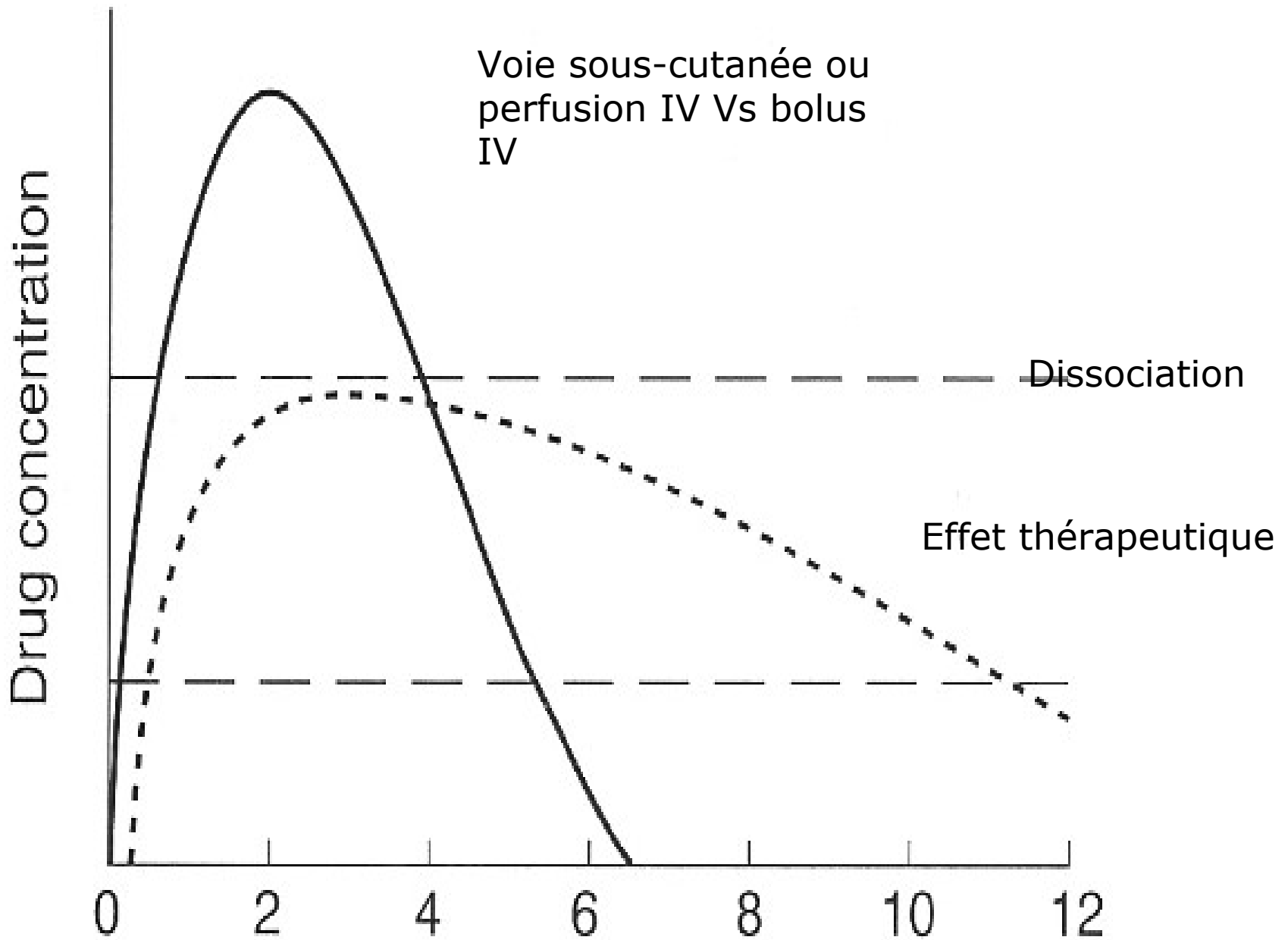
	<i>Voie orale</i>	<i>Voie I.V.</i>	<i>Voie I.M et voie SC* (*extrapolée de voie I.M.)</i>
<i>Absorption</i>	Mauvaise absorption; 1 ^{er} passage hépatique important; biodisponibilité orale \approx 10-20%	Biodisponibilité = 100%	Biodisponibilité = environ 93%
<i>Métabolisme</i>	Métabolisme hépatique qui produit un métabolite actif : norkétamine (concentration norkétamine = 2 X kétamine)	Métabolisme hépatique; il y a aussi métabolisme en norkétamine mais les niveaux de norkétamine sont 2-3 fois plus faibles que ceux obtenus avec la voie orale	
<i>Demi-vie</i>	Norkétamine = 12h	Kétamine = 2-3h	Kétamine = environ 155 min
<i>Début d'action</i>	30minutes		15 minutes
<i>Durée d'action</i>	Variable : 6-12h Standard : 8h		30-40 minutes
<i>Élimination</i>	rénale		

Kétamine - pharmacocinétique

	<i>Voie orale</i>
<i>Absorption</i>	Mauvaise absorption; 1 ^{er} passage hépatique important; biodisponibilité orale \approx 10-20%
<i>Métabolisme</i>	Métabolisme hépatique qui produit un métabolite actif : norkétamine (concentration norkétamine = 2 X kétamine)
<i>Demi-vie</i>	Norkétamine = 12h
<i>Début d'action</i>	30minutes
<i>Durée d'action</i>	Variable : 6-12h Standard : 8h
<i>Élimination</i>	

Kétamine - pharmacocinétique

	<i>Voie I.V.</i>	<i>Voie I.M et voie SC* (*extrapolée de voie I.M.)</i>
<i>Absorption</i>	Biodisponibilité = 100%	Biodisponibilité = environ 93%
<i>Métabolisme</i>	Métabolisme hépatique; il y a aussi métabolisme en norkétamine mais les niveaux de norkétamine sont 2-3 fois plus faibles que ceux obtenus avec la voie orale	
<i>Demi-vie</i>	Kétamine = 2-3h	Kétamine = environ 155 min
<i>Début d'action</i>	15 minutes	
<i>Durée d'action</i>	30-40 minutes	
<i>Élimination</i>		



Durée de temps « X »

Pratique clinique...

- Kétamine posologie par voie orale (jus ou cola)
 - 10 mg tid-qid
 - Doubler la posologie au bout de 2 à 7 jours selon la nécessité et augmenter ad 450 mg/jour
 - Benzodiazépine prn au début mais de routine lorsqu'on dépasse 50-75 mg/jour de kétamine

Pratique clinique...

- Kétamine par voie IV (Urgence douleur)
 - Bolus initial de 10 ou 20 mg
 - Débuter perfusion 100 mg/100ml NS à 3 mg/heure et réévaluer 6 heures + tard
 - Bolus de 20 mg + augmenter la perfusion à 6 mg/heure et réévaluer 6 à 12 heures plus tard
 - Administration de BZ de routine

Place de la kétamine

- Agent à utiliser (voie orale) lorsque les Rx de première, deuxième et troisième ligne n'ont pu apporter les résultats attendus...
- Agent à utiliser (bolus + perfusion iv) pour le traitement des épisodes très « aigus » des douleurs neuropathiques lorsque rien ne fonctionne et que le patient doit être hospitalisé...

Questions ???

