



LA COANALGÉSIE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

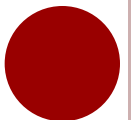
**Émilie Dufort Rouleau, B. Pharm, M. Sc
Pharmacienne**

Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke

29 novembre 2013

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

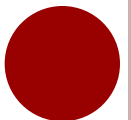
Aucun conflit d'intérêt



OBJECTIFS DE LA PRÉSENTATION

○ Objectifs

- Présenter des perles cliniques qui amèneront des alternatives de traitement pour les douleurs neuropathiques
- Discuter d'alternatives pharmacologiques qui permettront de minimiser les effets secondaires
- Élaborer la pharmacologie de dernière intention pour des cas complexes



ALGORITHME DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE CHRONIQUE

1^{re} ligne

Gabapentinoïdes

Prégabaline
Gabapentine

Antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques

Amines tertiaires

Amitriptyline
Clomipramine
Imipramine

Amines secondaires

Nortriptyline
Désipramine

Tétracyclique

Maprolitine

Anesthésique local

Lidocaïne topique
à 10 %



2^e ligne

IRSN

Venlafaxine
Duloxétine

Cannabinoïdes

Dronabinol
Nabilone
THC/CBD par voie buccale



3^e ligne

ISRS

Citalopram
Paroxétine

Autre antidépresseur

Bupropion

Autres anticonvulsivants

Topiramate
Carbamazépine
Lévétiracétam
Lamotrigine



4^e ligne

Méthadone
Kétamine
Mexilétine
Baclofène
Clonidine
Clonazéпам

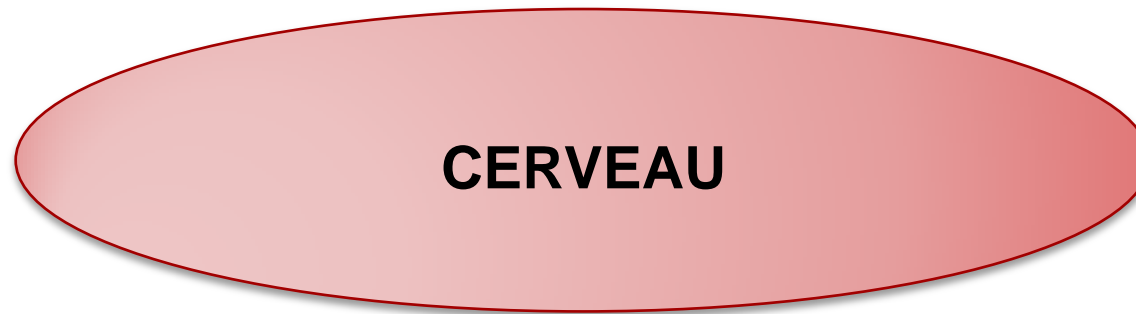
À déconseiller

Mépidine
Phénytoïne



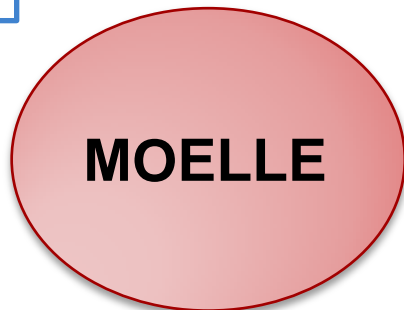
Opioides ou tramadol

MÉCANISMES D'ACTION



Voies inhibitrices descendantes (NA/5-HT)

Antidépresseurs tricycliques
ISRS/ISRN
Opioides



Sensibilisation centrale (Ca²⁺/NMDA)

Gabapentinoïdes
Levetiracetam

Kétamine
Méthadone

Sensibilisation périphérique (Na⁺)

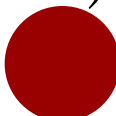
Antidépresseurs tricycliques
Lidocaïne
Carbamazépine, topiramate

A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a gradient from light beige to dark red, with several solid red circles of varying sizes arranged vertically.

PERLES CLINIQUES

EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

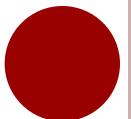
PRÉGABALINE (LYRICA®)

- Efficacité rapide désirée
 - Débuter traitement en prise TID
 - Exemple : 25 mg PO AM + 25 mg 15h00 + 50 mg HS
 - Temps pour atteindre Cmax : 1,5 heures
 - Temps de demi-vie : 6,3 heures
 - Dose stable atteinte
 - Remettre en prise BID si possible (favoriser adhérence)
 - Effet de fin de dose : TID
- 

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES

EFFETS SECONDAIRES

- Anticholinergique
 - Sédation/Troubles mémoire/Confusion
 - Bouche sèche/Vision brouillée
 - Constipation/Rétention urinaire
 - Tachycardie
- Bloqueur α_1
 - Hypotension orthostatique/Tachycardie
 - Fatigue
- Bloqueur H_1 (histamine)
 - Sédation/Étourdissements
 - Gain de poids
- Autres effets
 - \uparrow QT



ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES

MÉCANISMES D'ACTION

Inhibiteurs de la recapture de neurotransmetteurs

	Amitriptyline (Elavil [®])	Desipramine* (Norpramin [®])	Nortriptyline** (Aventyl [®])	Imipramine (Tofranil [®])
Noradrénaline	+++	+++++	++++	+++
Sérotonine	+++	++	++	+++
Dopamine	+	+	+	+
ACh	+++	++	++	+++
Histamine	++++	++	+++	+++
α_1	+++	++	++	+++

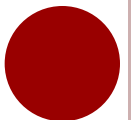
*Métabolite actif de l'imipramine

**Métabolite actif de l'amitryptiline



ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES

- Particularités (amines tertiaires vs secondaires)
 - Desipramine (Norpramin[®])
 - Donner AM car risque insomnie (majorité des patients)
 - Desipramine (Norpramin[®]) et nortriptyline (Aventyl[®])
 - Amines secondaires: mieux tolérées chez personnes âgées
 - Combinaison de deux antidépresseurs tricycliques



ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES

- Magistrale amitryptiline 1 mg/mL (Elavil®)

- Chlorhydrate d'amitryptiline poudre 100 mg
- Glycérine 2 mL
- Sirop simple ad 100 mL

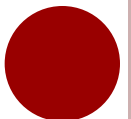
- Permet dose de départ plus faible

- Exemple : 3 mg PO HS. Augmenter de 3 mg qsemaine.
- 

CAS DE M. E.L.

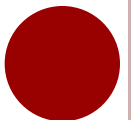
- Homme d'affaire de 45 ans
- Suivi pour douleurs périnéales neuropathiques
 - Infiltrations multiples
 - Chirurgie décompression nerf pudendal USA
- Traitements pharmacologiques actuels
 - Duloxétine (Cymbalta[®]) 30 mg PO DIE
 - Prégabaline (Lyrica[®]) 150 mg PO BID
 - Crème kétamine 5%/lidocaïne 5% BID

Options de traitements pharmacologiques ?



DULOXÉTINE (CYMBALTA®)

- Effets secondaires les plus fréquents
 - Nausées (23-25%)
 - Céphalées (13-14%)
 - Xérostomie (11-15% ; dose dépendant)
 - Somnolence/Insomnie (10% ; dose dépendant)
- Comment améliorer la tolérance ?
 - Séparer prise en deux
 - Ouverture des capsules et décompte des granules
 - Dose de départ à 15 mg
 - Dose intermédiaire à 45 mg



CAS DE M. E.L. (SUITE)

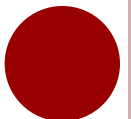
- Essai duloxétine (Cymbalta[®]) 30 mg PO BID
 - Disparition presque complète douleurs
 - Effets secondaires présents et dérangeants
- Essai duloxétine (Cymbalta[®]) 45 mg PO DIE
 - Amélioration majeure des douleurs
 - Effets secondaires très tolérables



CAS DE MME S.C.

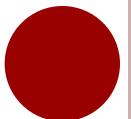
- Femme de 48 ans
- Suivi pour douleurs rectales neuropathiques
 - Apparition post-op résection stomie (néoplasie rectum)
- Traitements pharmacologiques actuels
 - Duloxétine (Cymbalta[®]) 60 mg PO DIE
 - Prégabaline (Lyrica[®]) 150 mg PO BID
- Disparition presque complète douleurs
- Prise de poids (30 livres) : intolérable

Options de traitements pharmacologiques ?



LÉVÉTIRACETAM (KEPPRA®)

- Inhibiteur des canaux calciques
 - Mécanisme d'action des gabapentinoïdes
- Effets secondaires les plus fréquents
 - Changement de comportement (ad 13%)
 - Agressivité, irritabilité, dépersonnalisation, apathie ...
 - Somnolence (2 -20%)
 - Céphalées (14-19%)
 - Anorexie (3-13%)
 - Pas de prise de poids



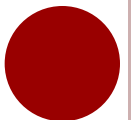
LÉVÉTIRACETAM (KEPPRA®)

- Peu d'études (Pubmed)

- Négatives > Positives
- Petit nombre de patients

- Posologie

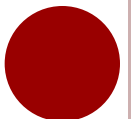
- Dose de départ : 250 mg PO BID
- Dose maximale : 3000 PO mg/jour



CAS DE MME S.C. (SUITE)

- Sevrage progressif prégabaline (Lyrica[®])
 - 150 mg BID → 75 mg BID → À venir
 - Diminution graduelle à chaque semaine
- Essai lévétiracetam (Keppra[®]) 250 mg PO BID
 - Augmentation graduelle à venir

Perte de 5 livres
Douleurs restent pratiquement inchangées



CAS DE MME N.B.

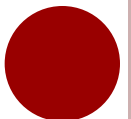
- Femme de 44 ans
- Suivi pour douleurs périnéales neuropathiques
 - Sensation de froid/corps étranger au niveau du vagin
 - Brûlures cutanées généralisées (hypersensibilisée)
- Traitements pharmacologiques actuels
 - Duloxétine (Cymbalta[®]) 120 mg PO DIE
 - Prégabaline (Lyrica[®]) 300 mg PO BID
 - Nabilone (Cesamet[®]) 0,5 mg PO BID
- Amélioration douleurs mais prise de poids 50 livres

Options de traitements pharmacologiques ?


CAS DE MME N.B. (SUITE)

- Δ prégabaline (Lyrica[®]) → lévétiracetam (Keppra[®])
 - Apparition effets secondaires : No/Vo/D
 - Arrêt et rechallenge : réapparition No/Vo/D
 - Arrêt complet : disparition No/Vo/D
 - Flare-up douleurs (2° diminution dose prégabaline)

Autres options traitements pharmacologiques ?



TOPIRAMATE (TOPAMAX[®])

- Inhibiteur des canaux sodiques
 - Aurait un effet sur les canaux calciques
 - Inhibition GABA et glutamate
 - Peu d'études ou rapports de cas (Pubmed)
 - Positives > Négatives
 - Petit N
 - Posologie
 - Dose de départ : 12,5 – 25 mg PO HS
 - Titration maximum 2 fois par semaine ($T_{1/2} = 21$ heures)
 - Dose maximale : 1000 mg/jour (en 2 prises)
- 

TOPIRAMATE (TOPAMAX[®])

○ Effets secondaires à surveiller

- Effets sur SNC

- Somnolence (15-29%), nervosité (9-18%), ↓ mémoire (2-12%), confusion (4-11%), étourdissements (4-25% ; dose dépendant)

- Perte de poids (7-13%)

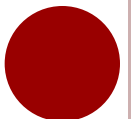
- Anorexie (4-24%)/Nausées (6-10%)

- Diminution bicarbonates sériques (7-67%)

- Acidose métabolique (1-10%)

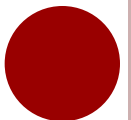
- Vision anormale (2-13%)

- Suivi optométriste qannée



CAS DE MME N.B. (SUITE)

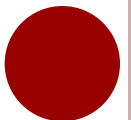
- Sevrage graduel prégabaline (Lyrica[®])
 - 300 mg PO BID → 0 mg
- Ajout progressif topiramate (Topamax[®])
 - 25 mg PO HS → 75 mg PO AM + 100 mg PO HS
- Douleur à 0/10 environ 85% du temps
- Perte de 25 livres!
- Gaz veineux normal



KÉTAMINE (KÉTALAR[®])

MÉCANISMES D'ACTION

- Antagoniste non-compétitif du récepteur NMDA
 - Sensibilisation centrale
 - Phénomène tolérance et hyperalgésie aux opioïdes
- Action sur récepteurs :
 - Opiïdes
 - Muscariniques
 - Adrénnergiques
 - Séronotnergiques
- Stabilisateur de membrane
- Bloqueur des canaux calciques



KÉTAMINE

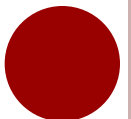
PHARMACOCINÉTIQUE

	Voie orale	Voie IV	Voie IM ou SC* (*extrapolée IM)
Absorption	F=10-20%	F=100%	F=93%
Métabolisme	Hépatique Métabolite actif Norkétamine (2X + kétamine)	Hépatique Métabolite actif Norkétamine (2-3X + faible vs PO)	
Demi-vie	Norkétamine = 12h	Kétamine = 2-3h	Kétamine = 155 mins
Début d'action	30 minutes		15 minutes
Durée d'action	Variable : 6-12h Standard : 8h		30-40 minutes
Élimination	Rénale		

PO : SC = 2 : 3 vs 1 : 1

KÉTAMINE (KÉTALAR[®])

- Titration des doses per os
 - Dose de départ : 5 mg QID
 - Titration : ↑ 5-10 mg QID aux 24-48h (hôpital) à 7 jours (externe)
 - Dose moyenne : 100-500 mg/jour
- Préparation per os
 - À partir de la solution injectable (dans jus ou cola)
 - À partir de la poudre avec sirop simple
- Statut RAMQ
 - Patient exception (20\$ pour 500 mg)



KÉTAMINE (KÉTALAR[®])

○ Titration des doses SC

- Dose test : 0,25-0,5 mg/kg
- Dose de départ : 10 mg QID
- Titration : ↑ 5-10 mg QID aux 24-48h (hôpital) à 7 jrs (externe)

○ Titration des doses IV

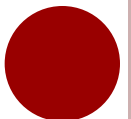
- Bolus (0.5 mg/kg)
- Perfusion (1 mg/mL) : 3 mg/heure
 - Titrer à la hausse selon la réponse
 - Possibilité de répéter bolus pendant perfusion



KÉTAMINE (KÉTALAR[®])

EFFETS SECONDAIRES

- Insomnie/Cauchemars
- Hallucinations visuelles ou auditives
- Dissociation
 - Couverture avec haloperidol (Haldol[®]) ou lorazepam (Ativan[®])
- Hypersalivation/Hypersécrétion bronchique
- Hypertension/Tachycardie
- Sédation/Troubles concentration/Étourdissements
- Nystagmus
- Hépatotoxicité
- Cystite



KÉTAMINE (KÉTALAR[®])

- Patients sous opiacés
 - Surveiller signes de surdosage
 - Somnolence excessive
 - Troubles de concentration excessive
 - Diminution de la fréquence respiratoire
 - Myosis sévère
 - Myoclonies

↓ doses opiacés d'emblée versus surveillance

KÉTAMINE TOPIQUE

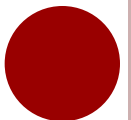
- Implication dans la signalisation nociceptive périphérique
 - Récepteur glutamate a/n terminaisons nerveuses périphériques
- Crème 2-5-10 %
 - Glaxal base versus gel pluronique (diffusimax)
 - Peut être préparée avec la lidocaïne
 - Statut RAMQ : patient exception (\$\$\$)
- Posologie
 - Application QID (peut varier de 3 à 6 fois par jour)
 - Durée minimum d'un essai : 48 heures
- Peu d'absorption systémique
 - Pas de prévention pour dissociation nécessaire



ANTI-ARYTHMIQUES

FLÉCAÏNIDE (TAMBOCOR[®])

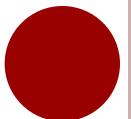
- Inhibiteur des canaux sodiques
 - Sensibilisation périphérique
- Peu d'études (Pubmed)
- Posologie
 - Dose de départ : 50 mg PO BID
 - Dose maximale : 400 mg/jour
- Effets secondaires les plus fréquents
 - Étourdissements (19-30%)
 - Troubles visuels (16%)/Céphalées (4-10%)
 - Dyspnée (environ 10%)
 - Nausées (9%)



ANTI-ARYTHMIQUES

MÉXILÉTINE

- Inhibiteur des canaux sodiques
 - Sensibilisation périphérique
- Peu d'études (Pubmed)
 - Petit N
- Posologie
 - Dose de départ : 200 mg PO aux 8 heures
 - Dose maximale : 1200 mg/jour
- Effets secondaires les plus fréquents
 - Étourdissements (20-25%)/Ataxie (10-20%)
 - Troubles GI (41%)/No et Vo (40%)
 - Tremblements (13%)



QUESTIONS / COMMENTAIRES ?

