



Prise médicamenteuse dans les douleurs chroniques

**Dr Valérie Piguet
Pharmacologie et toxicologie cliniques
Centre multidisciplinaire de la douleur
HUG**



Patient de 55 ans

Lombalgies depuis son enfance passée dans un orphelinat. Magasinier.

En 2002 péritonite sur diverticulite aiguë perforée, « le chirurgien m'a sauvé la vie », par la suite perte de son emploi et divorce, mais bonne relation avec son fils. Suivi par HG, vit à l'hôtel.

En 2010, en soulevant un sac il ressent une violente douleur à l'épaule G qui irradie par la suite à D.

Echographie G: tendinopathie du sus-épineux, du long chef du biceps et bursite sous-acromiale.

2 infiltrations: soulagement partiel pendant 2-3 jours. Refus de tout traitement de physiothérapie.

TTT habituel : paracetamol, IEC et diurétique pour HTA



Situation

- Lombalgies chroniques
- Douleurs viscérales aiguës en 2002
- Douleurs nociceptives aiguës épaule en 2010
- Douleurs chroniques diffuses
- Handicap fonctionnel important
- Maltraitance dans l'enfance
- Précarité sociale

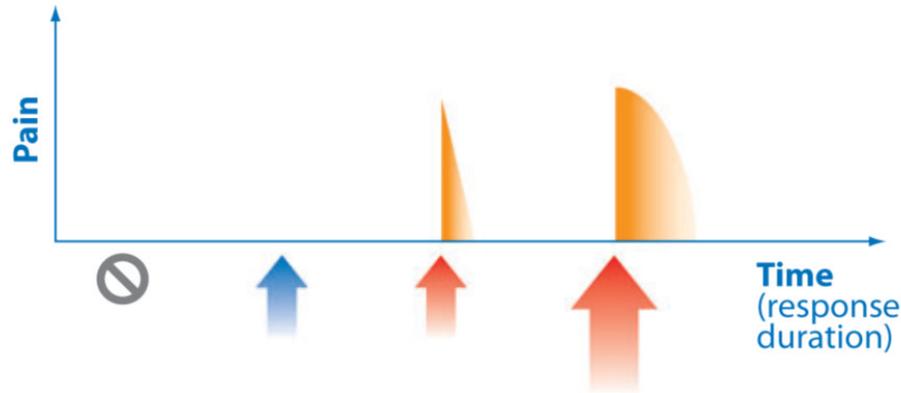
a

Nociceptive pain

No nervous system lesion or inflammation

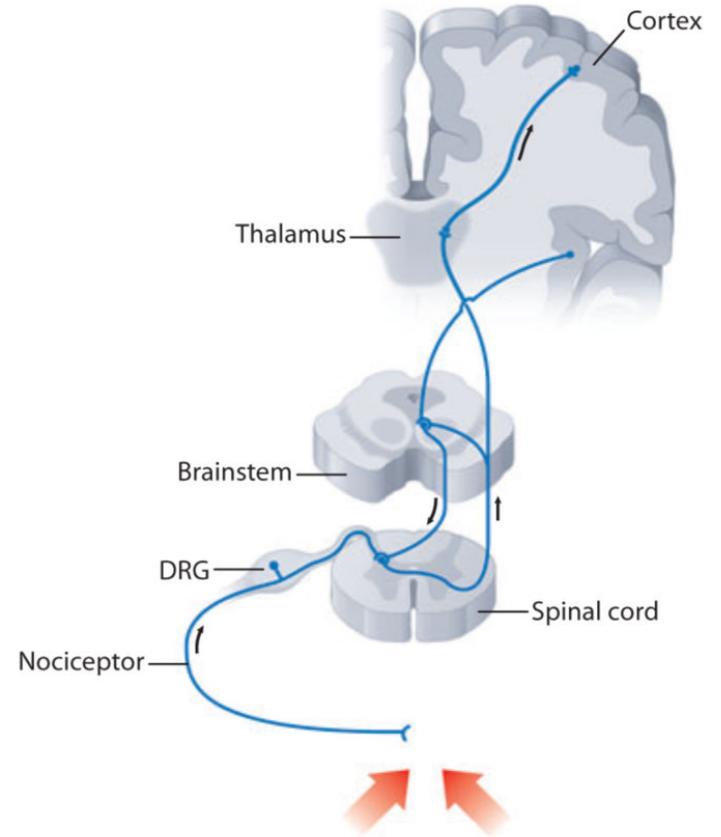
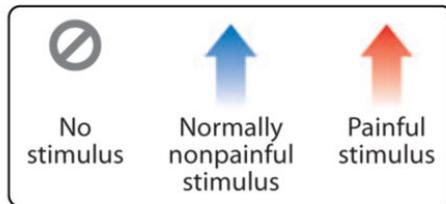
Stimulus-dependent pain

Evoked by high-intensity (noxious) stimuli



Adaptive

Protects by signaling potential tissue damage



Physiological stimuli:
mechanical (pinprick),
thermal (noxious heat or cold),
chemical injury

Clinically relevant stimuli:
abnormal mechanical
forces (osteoarthritis),
organ injury (angina,
ischemic claudication)

C

Dysfunctional pain

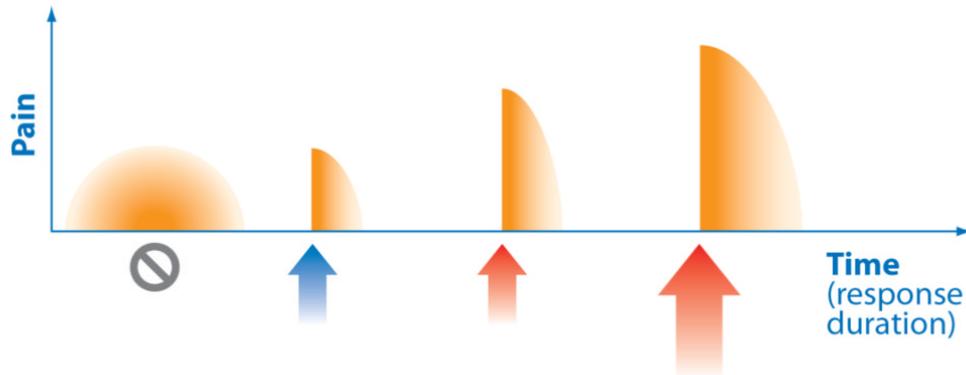
No known structural nervous system lesion or active peripheral inflammation

Spontaneous and stimulus-dependent pain

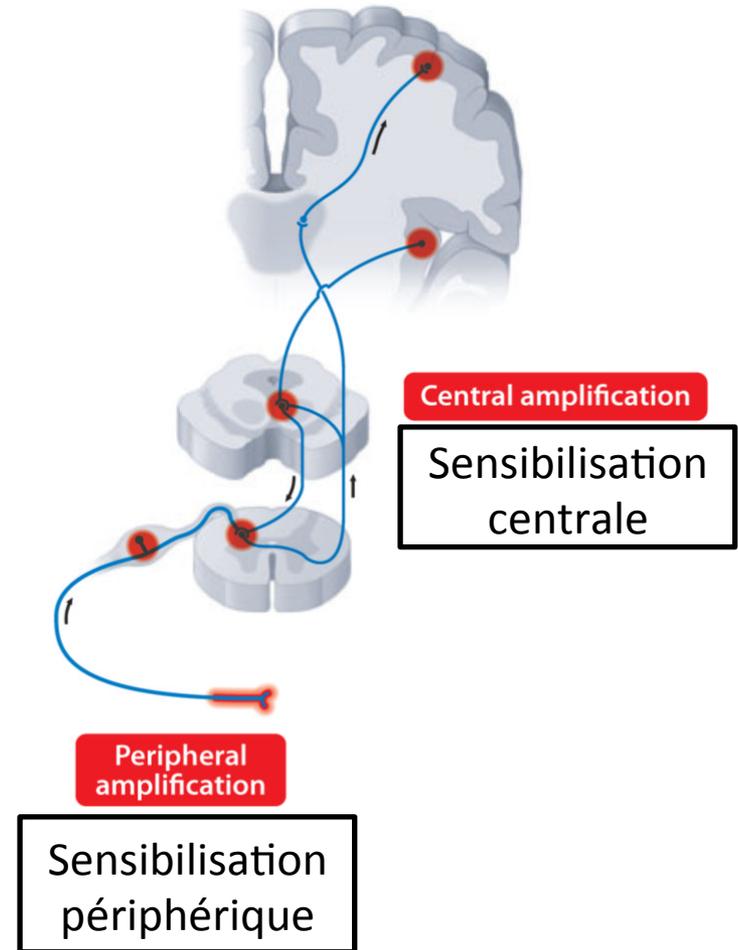
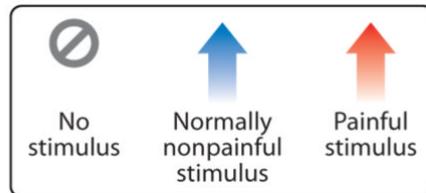
Sensory amplification

Evoked by low- and high-intensity

Present with lack of stimulus



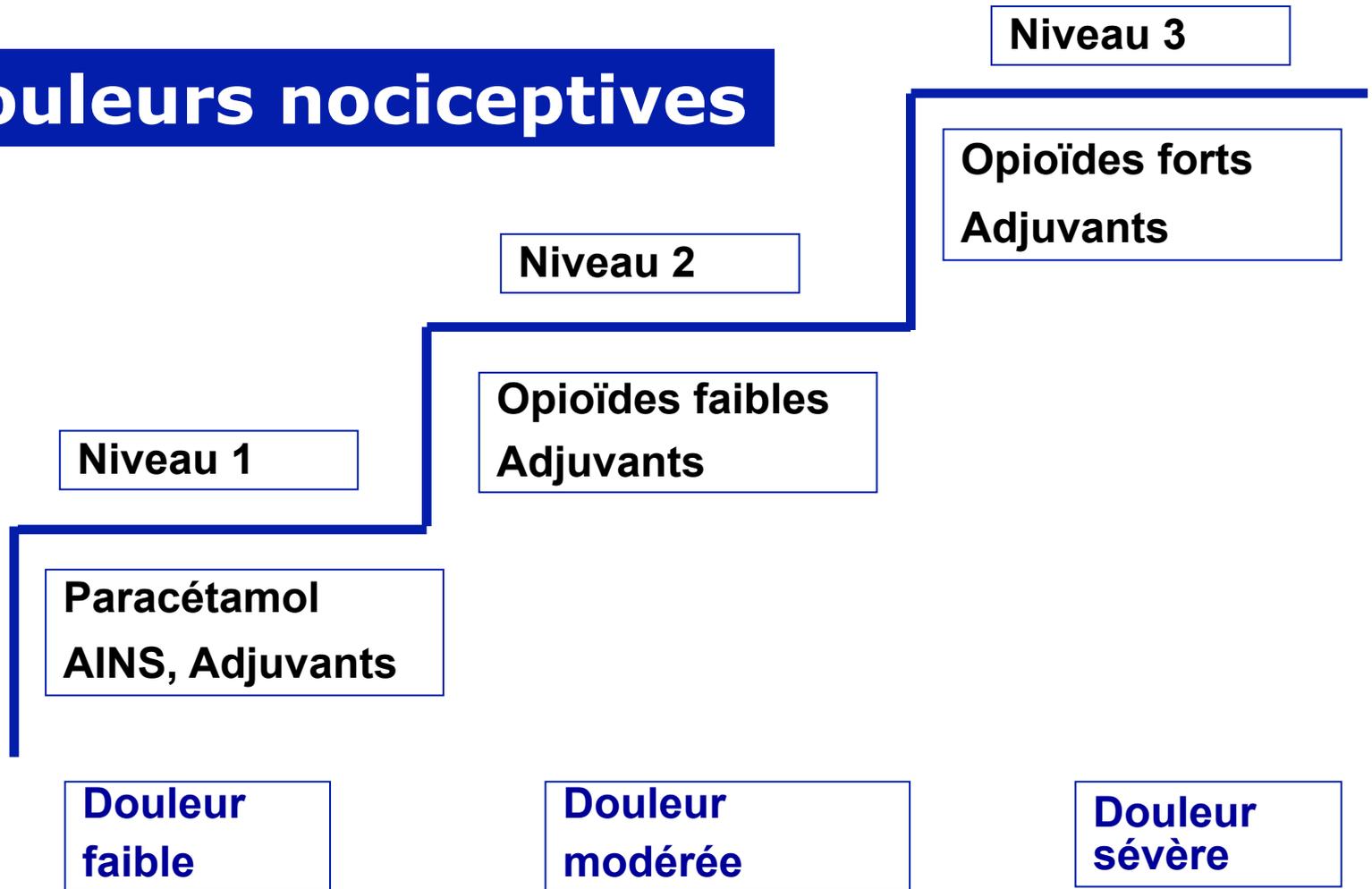
Maladaptive and potentially persistent



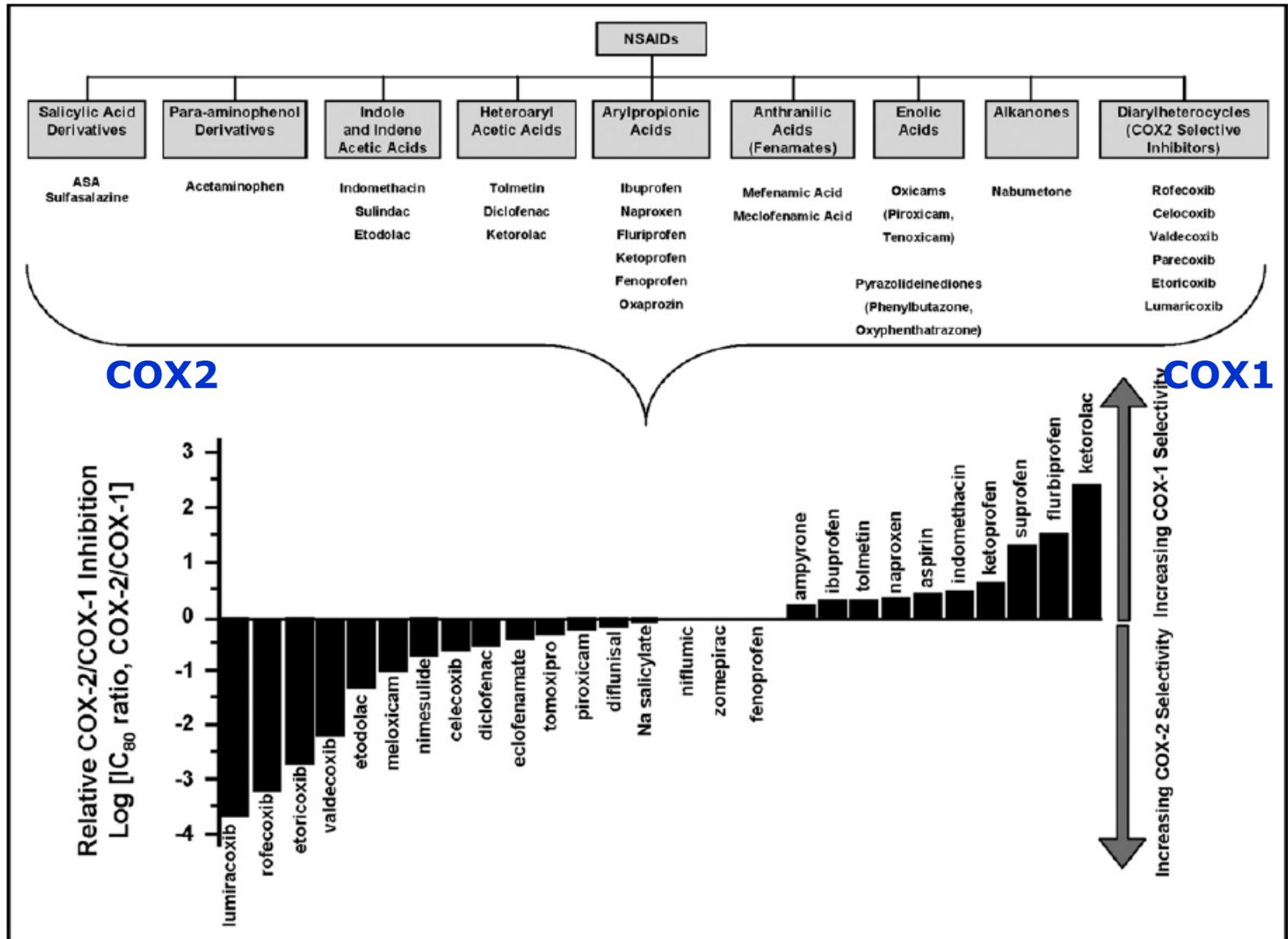
Dysfonctionnement des voies somato-sensitives sans lésions actives des tissus périphériques ou des voies nerveuses

Echelle de l'OMS

Douleurs nociceptives



L'inhibition des COX-1 and COX-2 par les AINS *in vitro*



AINS et tendinopathie (coude)

- Méta-analyse : 14 études, durée du traitement de 1 à 12 semaines
- **Efficacité modérée** des AINS per os et topiques sur douleur, fonction, satisfaction **pour un traitement à court terme**
- Pas de comparaison directe entre po et topique

Recommendations: capsulite de l'épaule

SORT: KEY RECOMMENDATIONS FOR PRACTICE

<i>Clinical recommendation</i>	<i>Evidence rating</i>	<i>References</i>
Acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and rehabilitation are commonly used to treat adhesive capsulitis. However, there is a lack of high-level evidence to support their use.	B	21, 24, 25
Oral corticosteroids provide short-term pain relief and improve range of motion in patients with adhesive capsulitis, but the effect may not extend beyond six weeks.	B	22, 23
Compared with oral glucocorticoid therapy, intra-articular corticosteroid injections provide better short-term pain relief and improved range of motion in patients with isolated adhesive capsulitis. However, the effect may not extend beyond six weeks.	B	25, 27, 28
Radiographically guided capsular distension, with or without corticosteroid injection, provides short-term benefit in the treatment of adhesive capsulitis. Its effectiveness is similar or superior to manipulation under anesthesia, and carries less risk.	B	32, 33
Acupuncture may be helpful in the treatment of shoulder pain, but further study is needed before it can be recommended for treatment of adhesive capsulitis.	B	34

A = consistent, good-quality patient-oriented evidence; B = inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence; C = consensus, disease-oriented evidence, usual practice, expert opinion, or case series. For information about the SORT evidence rating system, go to <http://www.aafp.org/afpsort.xml>.

AINS et lombalgies

- 9 études AINS vs placebo ou paracétamol
- **Amélioration globale modérée ($\pm 10\%$) à court terme** lors de lombalgies aiguës et chroniques sans sciatique
- Efficacité comparable des différentes classes d'AINS
- Pas d'évidence claire d'une efficacité supérieure des AINS à celle du paracétamol ou approches non médicamenteuses



Patient de 55 ans

Un traitement de paracétamol (3g/j) d'ibuprofène (1200mg/j) était efficace mais a dû être stoppé en raison de l'aggravation de l'HTA et des épigastralgies.

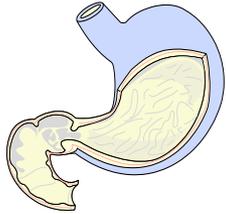
Traitement: poursuite du paracétamol (3g/j) introduction du tramadol (150mg/j).

Le patient demande s'il peut poursuivre l'application de crème de diclofénac (épaules et dos).



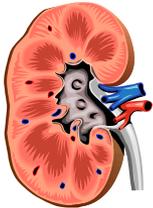
Toxicité des AINS

Tractus gastro-intestinal



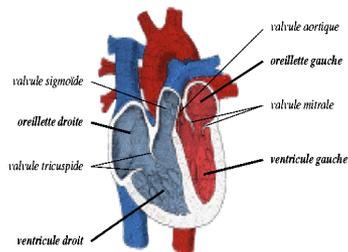
- ➔ Dyspepsies
- ➔ Erosions
- ➔ Ulcères - hémorragies/perforations

Reins



- ➔ Rétention hydro-saline
- ➔ Insuffisance rénale - aiguë/chronique

Cœur

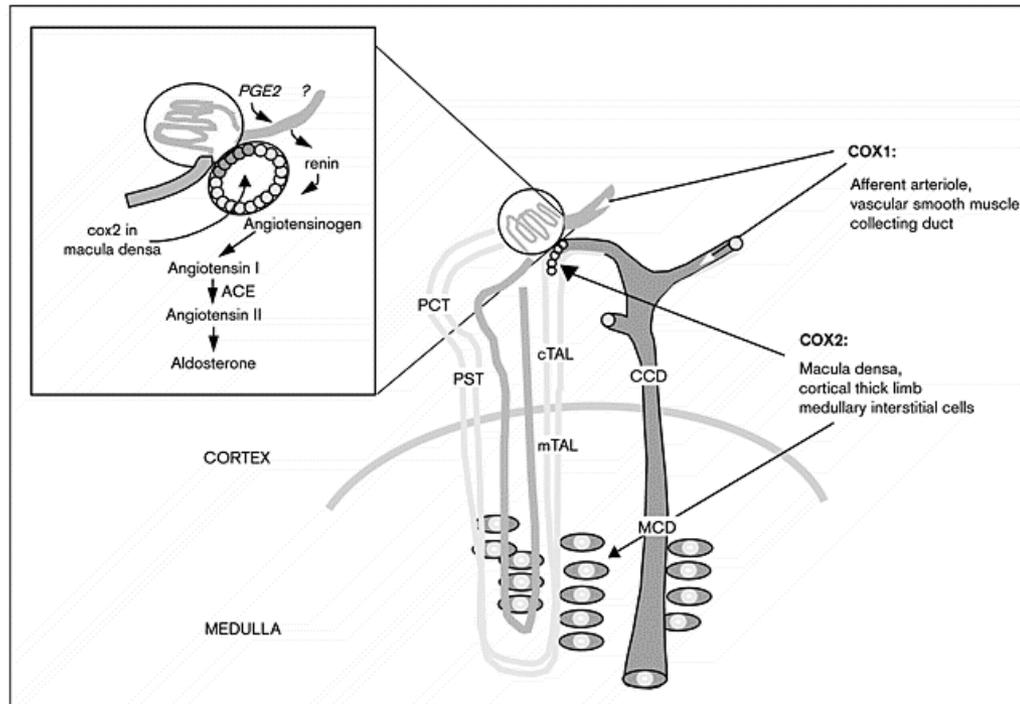


- ↑ pression artérielle
- Insuffisance cardiaque - aiguë/chronique

Plaquettes

- ➔ Hémorragies

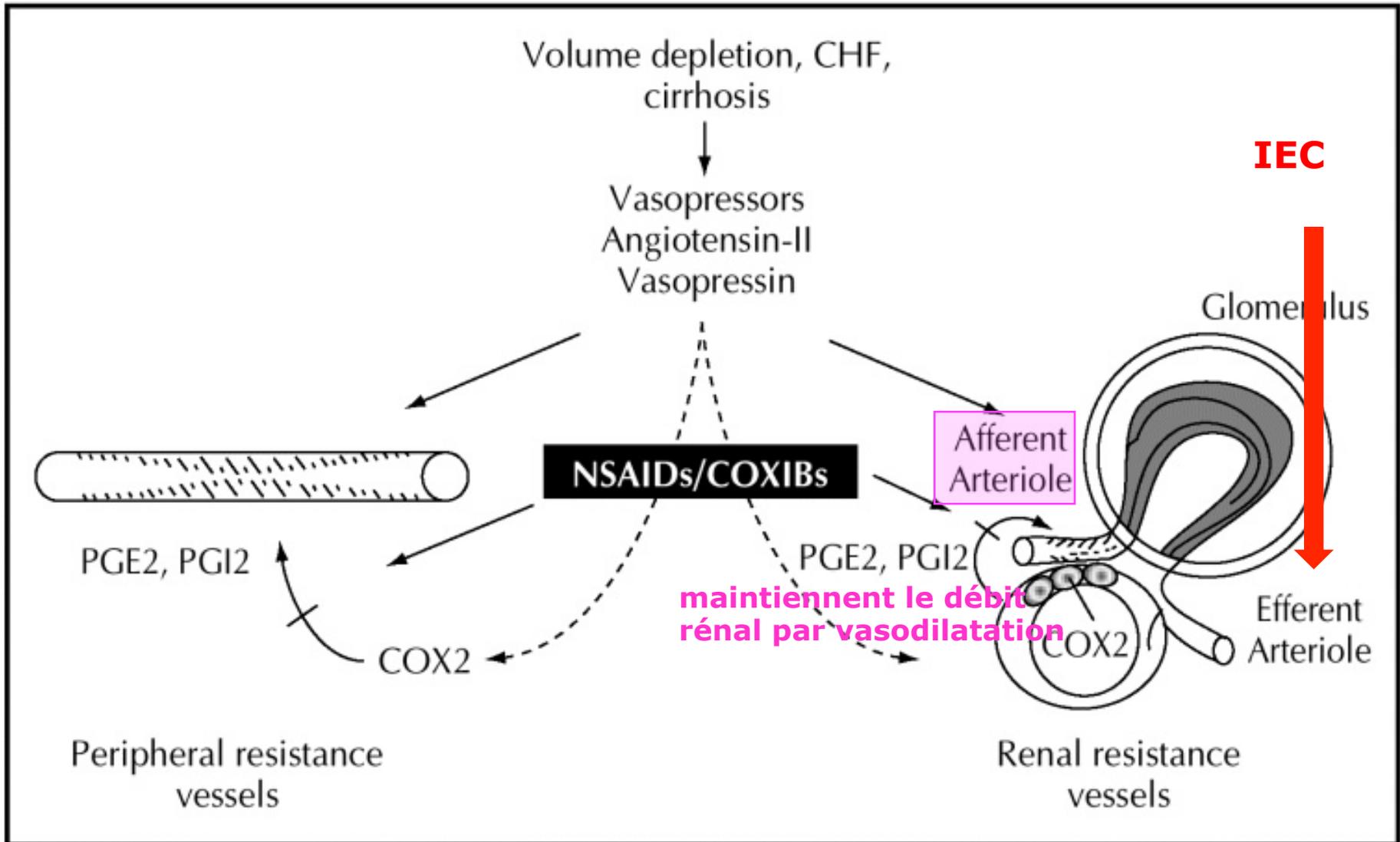
Distribution des COX1 et COX2 dans le rein



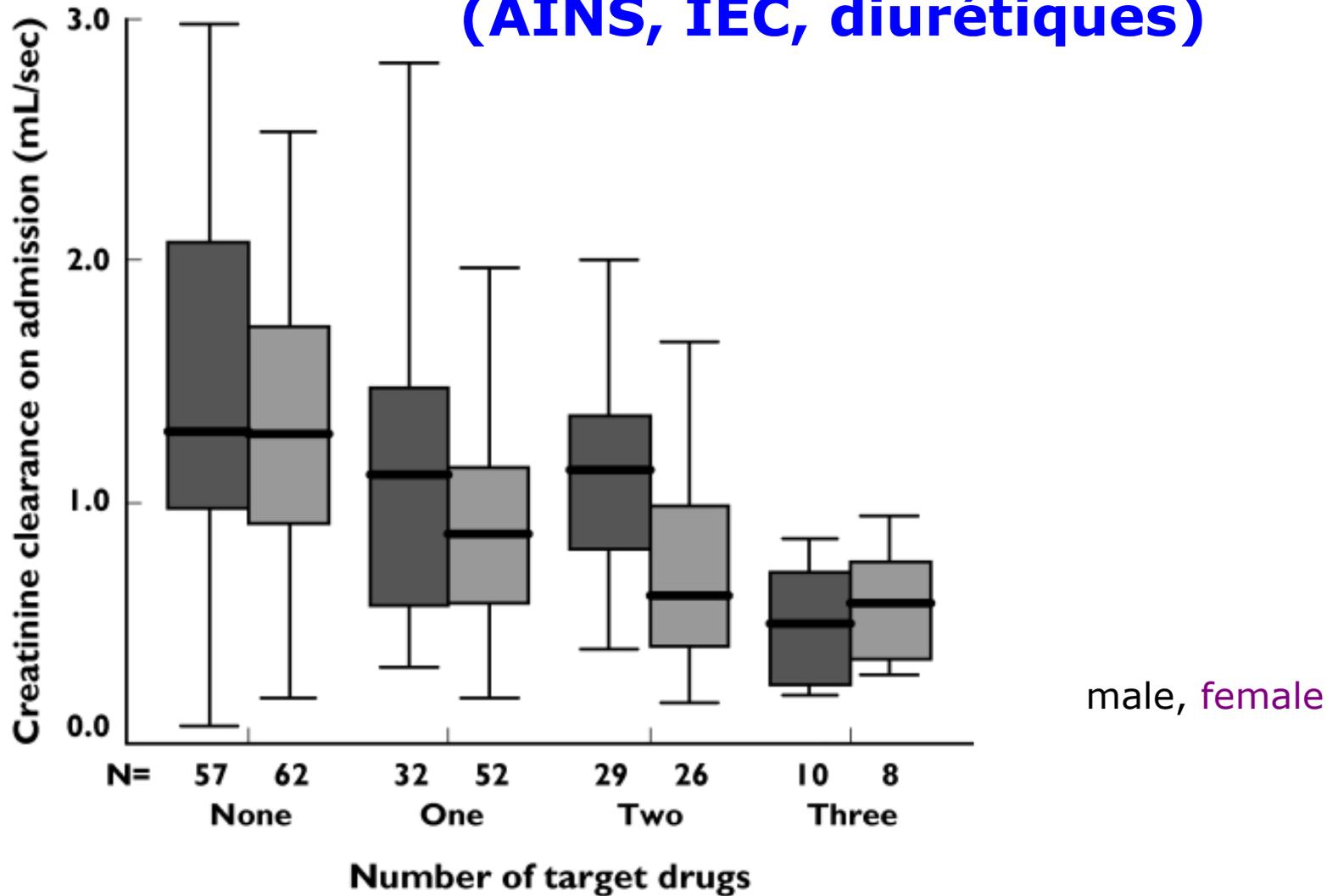
Les effets indésirables des AINS au niveau du rein:

- a) rétention de Na
- b) diminution de la filtration glomérulaire
- c) effets au niveau de la rénine-angiotensine semblent être liés à l'inhibition de la COX2 plutôt que la COX1.

Effects des NSAIDs et COXIBES sur la résistance artériolaire rénale

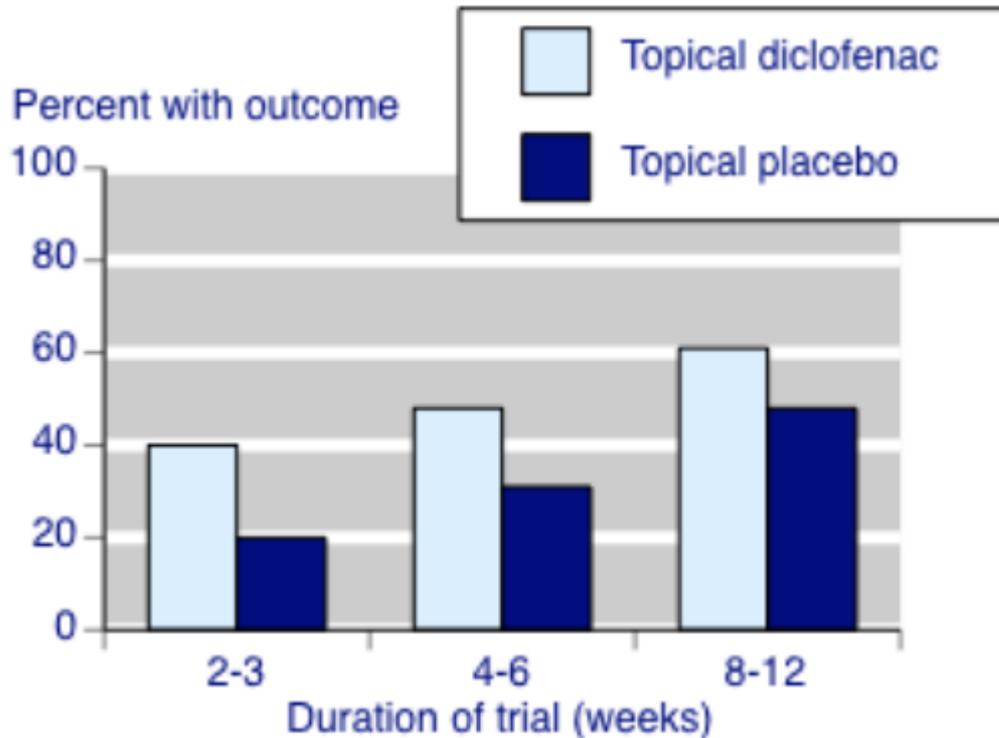


Clairance à la créatinine chez les H et F en fonction du nombre de médicaments cibles (AINS, IEC, diurétiques)



Méta-analyse: AINS topiques et douleurs musculo-squelettiques

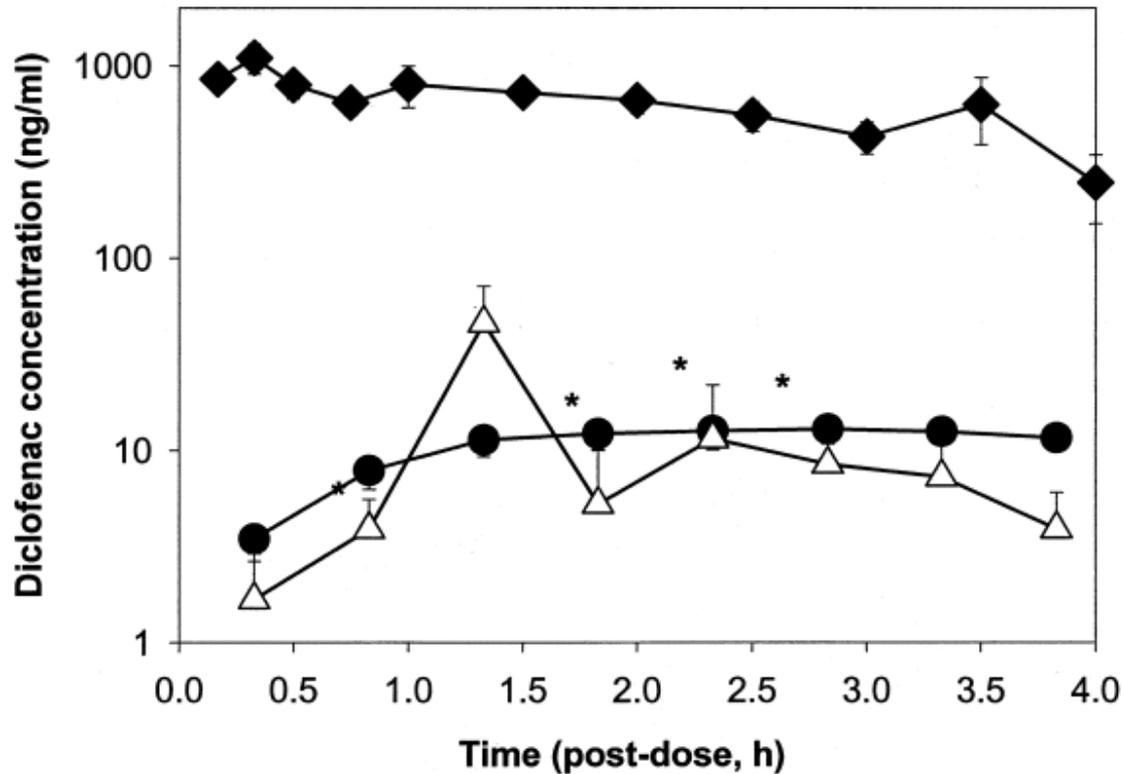
- 34 études, durée 2-12 semaines



Arthrose du genou et doigts
NNT= 6 (solution) et 11 (gel)

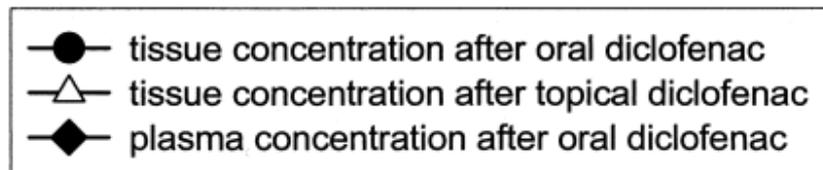
Comparaison: oral vs topique efficacité identique

Profil pharmacocinétique dans les tissus sous-cutanés et plasma



Taux plasmatiques après Application topique étaient En dessous de la limite détectable

Tissus sous-cutané avant-bras



Epaule ou dos???

Emploi topique des AINS

- Grande variabilité des concentrations liée à
hydratation cutanée
vascularisation locale
type d'AINS et sels
type des excipients et
adjuvants pour le

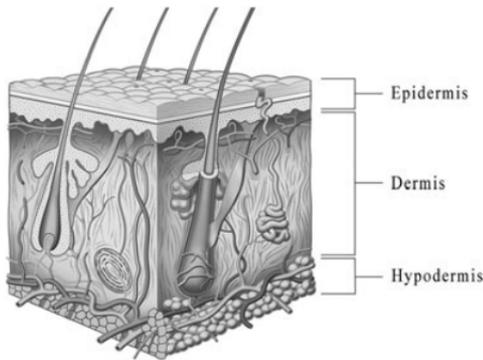


Figure 1 Representation of the skin layers through which a drug must be transported to reach its site of action.

occlusion, frottement...

Tramadol - Tapentadol

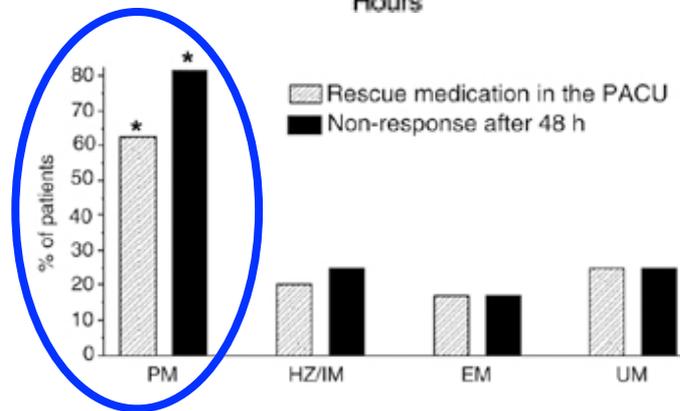
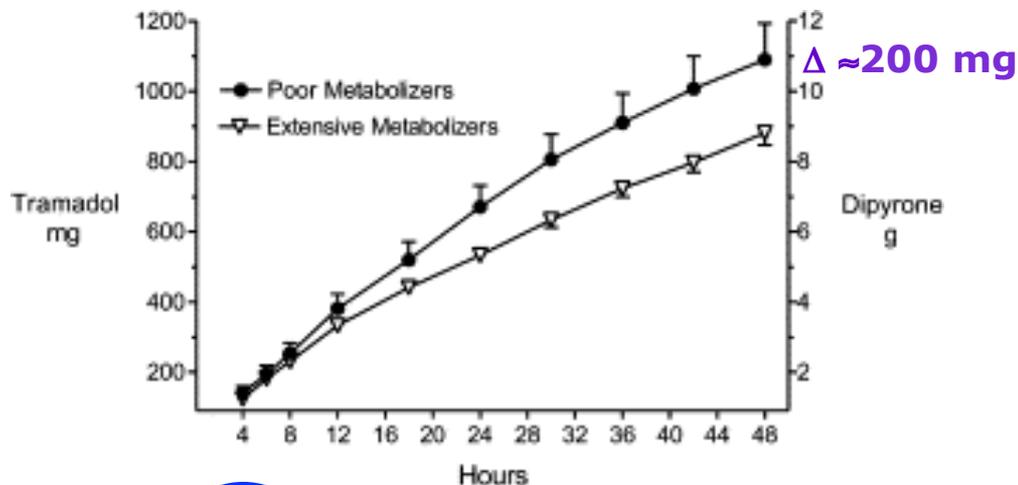
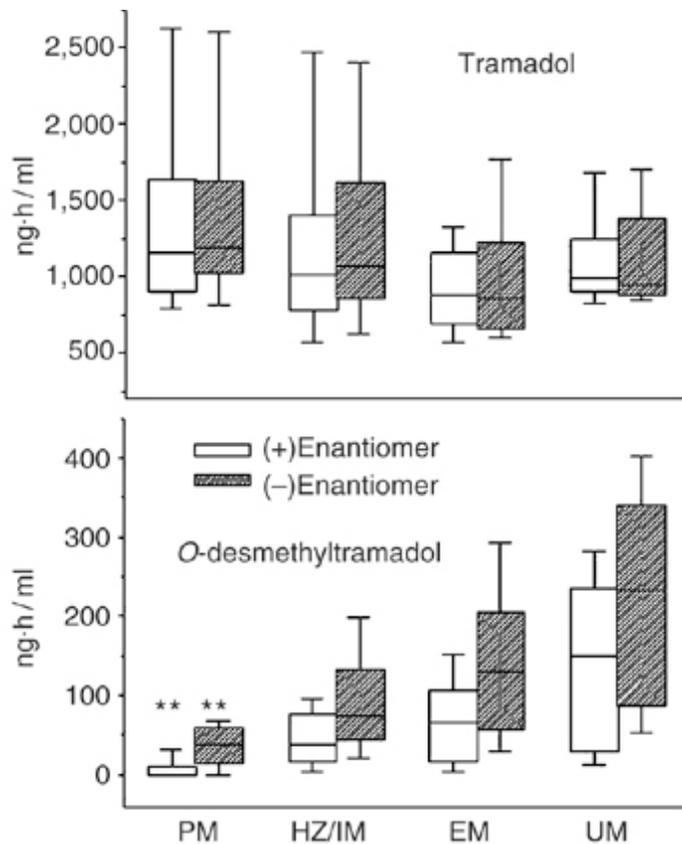
Tramadol

- Molécule mère: **effet monoaminergique**: inhibition de la recapture de la sérotonine et noradrénaline
- CYP2D6 **→ métabolite opioïdérique** qui présente une affinité pour les récepteurs mu $\approx 200 \times$ plus élevée que la molécule mère, mais faible pénétration SNC

Tapentadol

- Molécule mère **effet opioïdérique et monoaminergique** inhibition de la recapture de la noradrénaline > sérotonine

L'influence du génotype CYP2D6 sur les taux plasmatiques et l'antalgie du tramadol en postop



PM

Stamer UM et al. Pain 2003;105:231

Stamer UM et al. Clin Pharmacol Ther. 2007;82:41-7

Tramadol et douleurs arthrosiques

- 11 études, exclusion lombalgies, dose tramadol 37.5-400mg/j pendant max 8 semaines
- **Antalgie modeste** : moyenne 12%
- NNT=6
- NNH=8 (stop nausées, constipations, vertiges)
- **Amélioration fonctionnelle modeste**: 8.5% WOMAC
- Efficacité identique au paracétamol et l'oxycodone (NNT=6)
- Moins efficace que les AINS (NNT=4)



Patient de 55 ans

Augmentation progressive de la prise de paracétamol (4g/j) et du tramadol (600mg/j) qui diminuent de 50% les douleurs

Limitation fonctionnelle inchangée, en particulier pour toute activité demandant une mobilisation des MS



En résumé

- Tendinopathies: paracétamol, AINS po ou topiques, corticostéroïdes à court terme
- Douleurs musculosquelettiques (arthrose): AINS > paracétamol ou tramadol ou oxycodone
- Lombalgies: AINS = paracétamol

Que faire chez ce patient?

- Paracétamol
- AINS topique épaule
- Antidépresseur
- Physiothérapeute femme
- **Opioïde?**



Patient de 40 ans

- Lombalgies progressives
- En 2000 opération d'une HD en en urgence (déficit sensitivo-moteur) alors que sa jambe gauche « était toute bleue et dure comme du bois »
- Réapparition des lombalgies en 2007 suite à un changement de travail où il a été forcé de porter de charges lourdes.
- En 2009 pose d'une prothèse inter-somatique L4-L5.
- Depuis aggravation des douleurs et de l'handicap fonctionnel.

Douleurs comme «des décharges électriques qui partent de la prothèse et irradient dans toute la colonne et des coups de poignard autour de la prothèse »



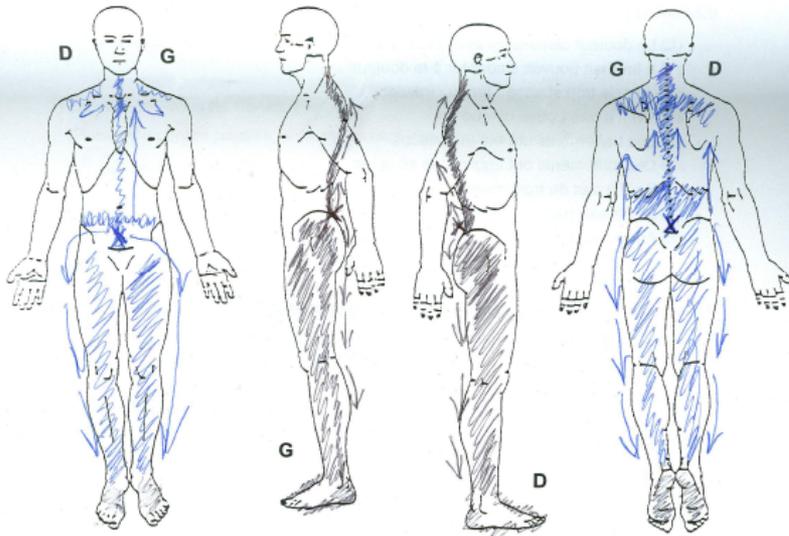
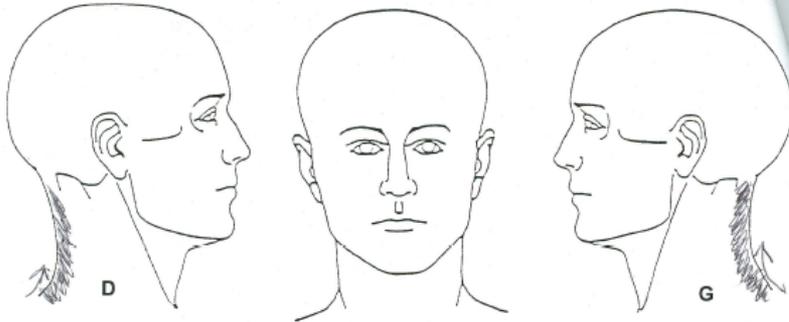
Patient de 40 ans

- Période entre son arrêt de travail et l'AI à 100%.
« Personne ne s'est occupé de moi, 4 ans de galère sans savoir quels étaient mes droits ».
- A domicile: infirmier pour faire son semainier, prendre la TA, poser patchs de Neurodol[®], physiothérapeute, une aide-ménagère.
- Un rehausseur de toilette avec accoudoir, un lit électrique, une planche de bain, un scooter électrique et bâtons de nordic walking.
- Fort de cette expérience, il est en train de monter une association pour aider les personnes qui se trouvent dans la même situation.

1) marquez (/////) la ou les région(s) où vous ressentez une douleur.

2) Mettez une croix (X) dans la région la plus douloureuse.

3) Indiquez par des flèches (→) le trajet des irradiations.



Dessin fait par :

Patient(e)

Médecin

Entourage

10) Ces lignes représentent un thermomètre de la douleur, veuillez indiquer par une X ou un trait vertical le niveau de l'intensité (force) de votre douleur

a) Votre niveau de douleur actuelle en ce moment

Pas de douleur _____ X _____ Douleur maximale imaginable

b) Votre niveau de douleur dans les meilleurs moments (durant le mois écoulé)

Pas de douleur _____ X _____ Douleur maximale imaginable

c) Votre niveau de douleur aux pires moments (durant le mois écoulé)

Pas de douleur _____ X _____ Douleur maximale imaginable

d) Le niveau de douleur que vous aimeriez atteindre :

Pas de douleur _____ X _____ Douleur maximale imaginable

11) Comment votre douleur a-t-elle commencé ?

(Choisissez **une** seule réponse)

- 1 Accident au travail
- 2 Autre accident
- 3 Opération pour un problème de douleur
- 4 Autre opération

Situation

- Douleurs nociceptives et neurogènes aiguës en 2000
- Lombalgies chroniques puis douleurs diffuses
- Handicap fonctionnel
- Précarité sociale
- Sentiment d'injustice au travail puis lors de l'attente de l'AI
- Identité dans l'handicap

C

Dysfunctional pain

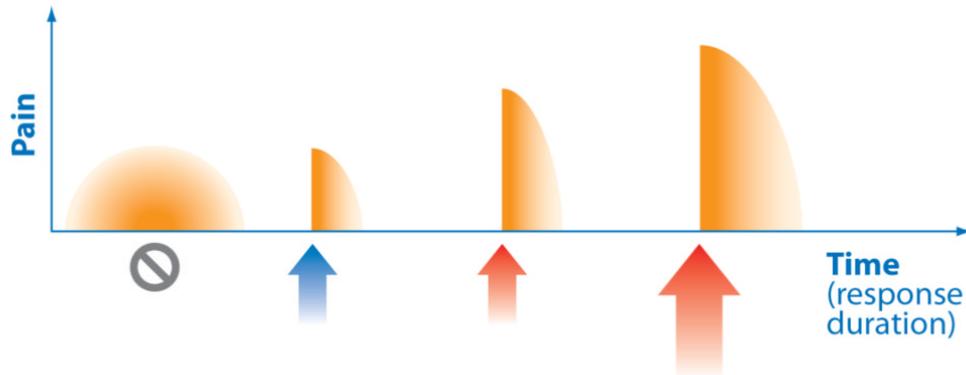
No known structural nervous system lesion or active peripheral inflammation

Spontaneous and stimulus-dependent pain

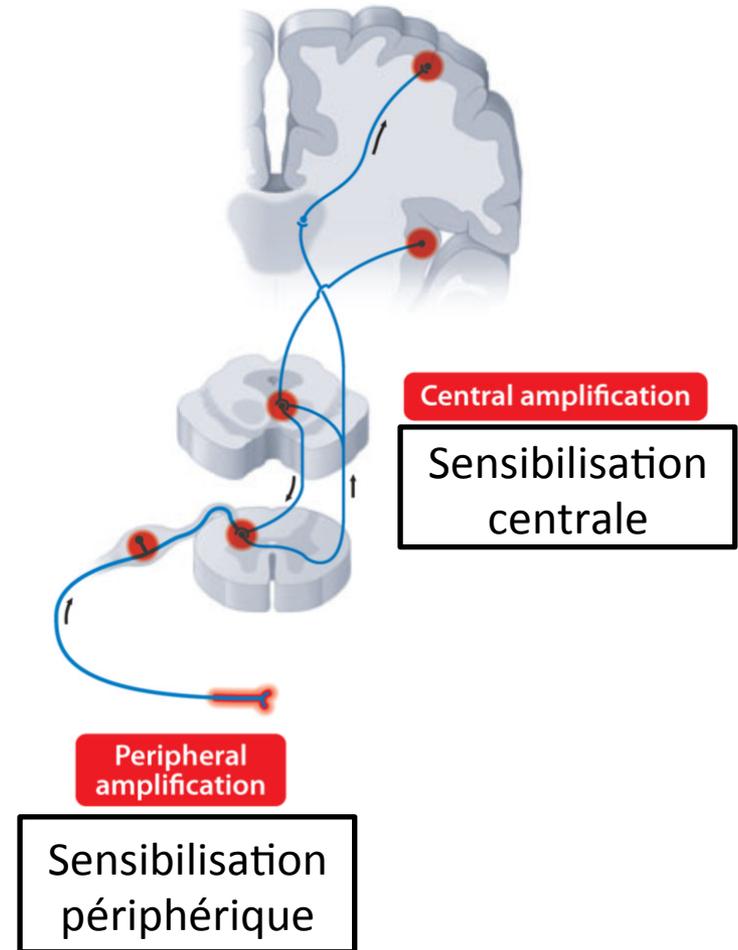
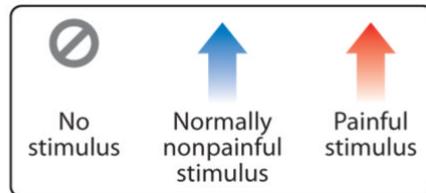
Sensory amplification

Evoked by low- and high-intensity

Present with lack of stimulus



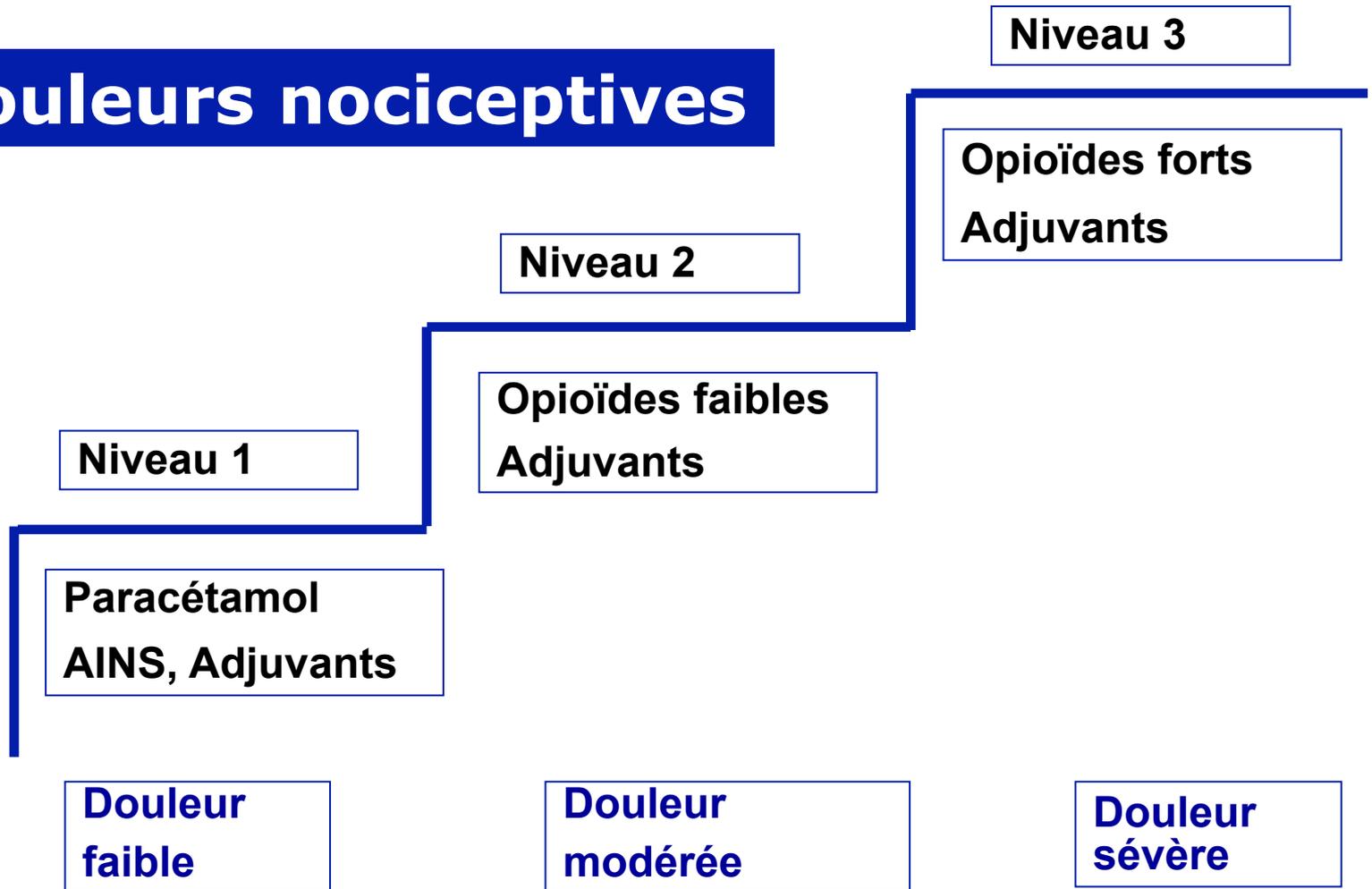
Maladaptive and potentially persistent



Dysfonctionnement des voies somato-sensitives sans lésions actives des tissus périphériques ou des voies nerveuses

Echelle de l'OMS

Douleurs nociceptives



Liaison au niveau des récepteurs

Constante d'inhibition (K_i , nmol/L) des opioïdes forts pour les différents récepteurs opioïdiques

	Récepteur μ	Récepteur δ	Récepteur κ
Oxycodone	25.9	ND	ND
Méthadone	3.4	15	1630
Fentanyl	1.3	150	470
Morphine	1.2	90	317
Hydromorphone	0.4	ND	ND
Buprénorphine	0.2	0.42	0.11

ND, non disponible.

Volpe et al. Regul Toxicol Pharmacol, 2011

Corbett et al. In Opioids I. Handbook of experimental pharmacology, 1993

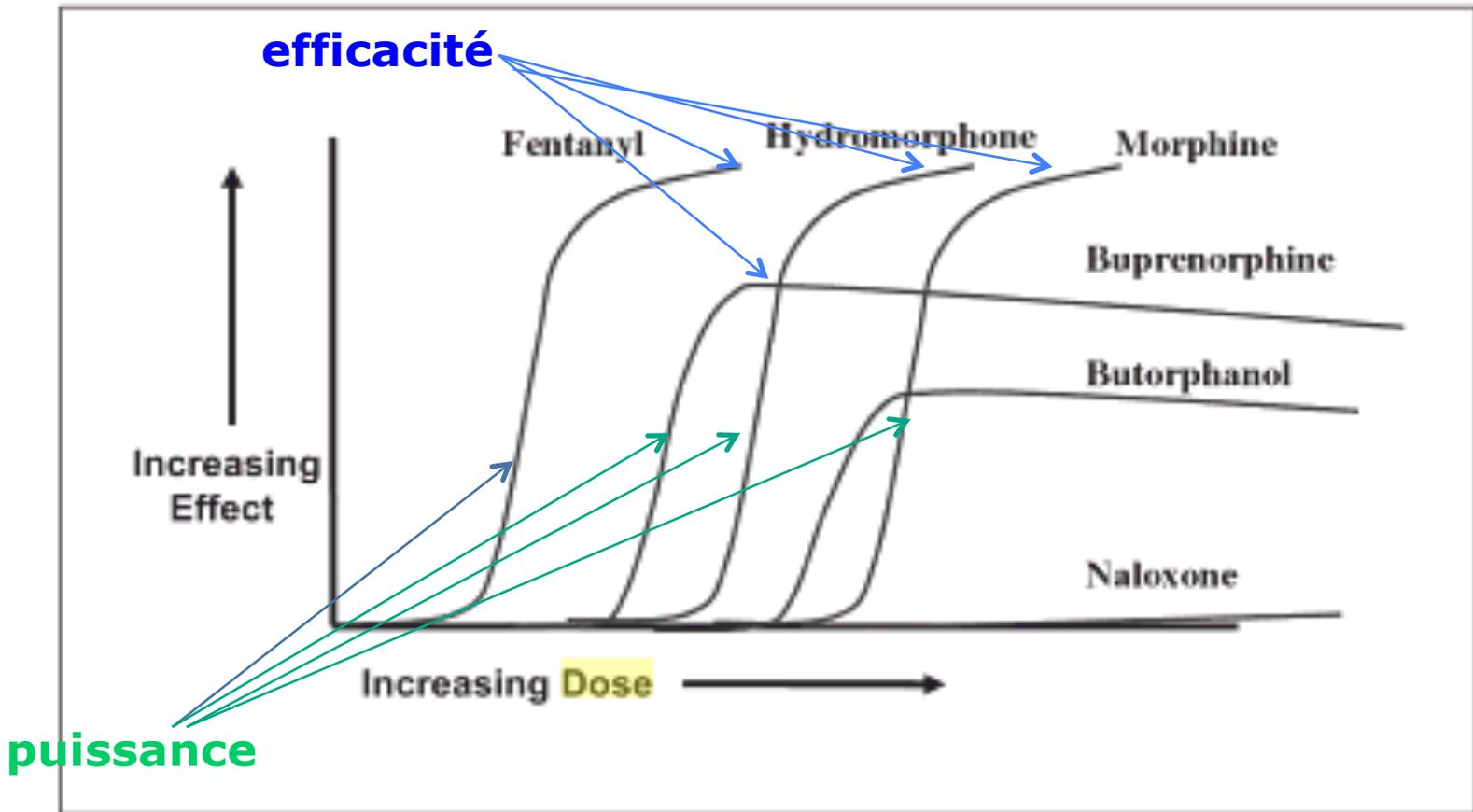
Cowan et al. In Buprenorphine - The Unique Opioid Analgesic 2nd ed, 2005

Effacité vs puissance

- **L'efficacité** d'un médicament est sa capacité à produire un effet maximal
- **La puissance** d'un médicament in vitro est déterminée par la force de sa liaison au récepteur c'est-à-dire l'affinité pour le récepteur

Effacité \neq Puissance

Puissance et efficacité des opioïdes



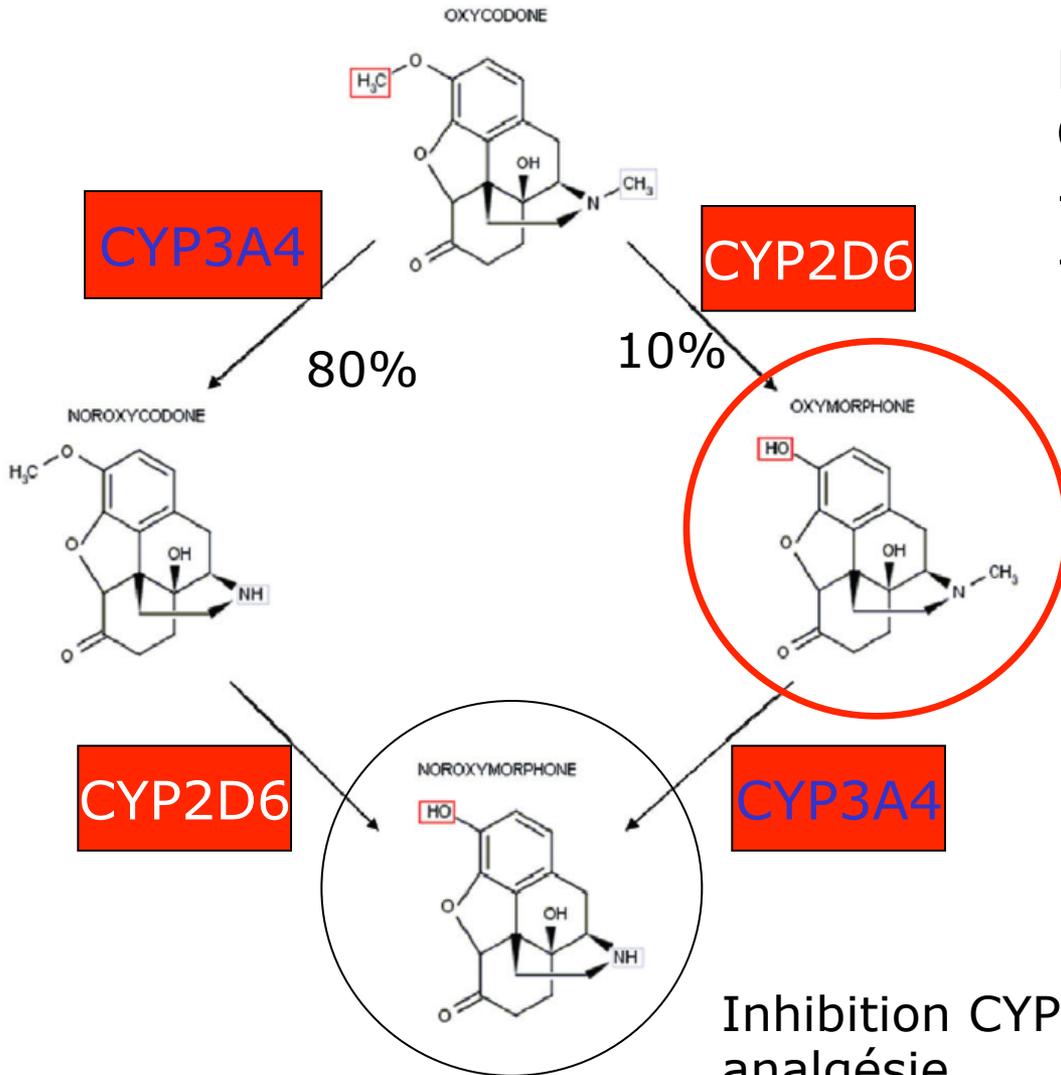
Rotation des opioïdes: doses équianalgésiques

Opiïdes et métabolisme

- **Morphine**: glucuronidation
- **Hydromorphone**: glucuronidation
- **Tapentadol**: glucuronidation
- **Buprénorphine**: glucuronidation, CYP3A4

- **Fentanyl**: CYP3A4
- **Méthadone**: CYP3A4 principal (CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2C19)
- **Oxycodone**: CYP2D6, CYP3A4
- **Tramadol**: CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6
- **Codéine**: CYP2D6

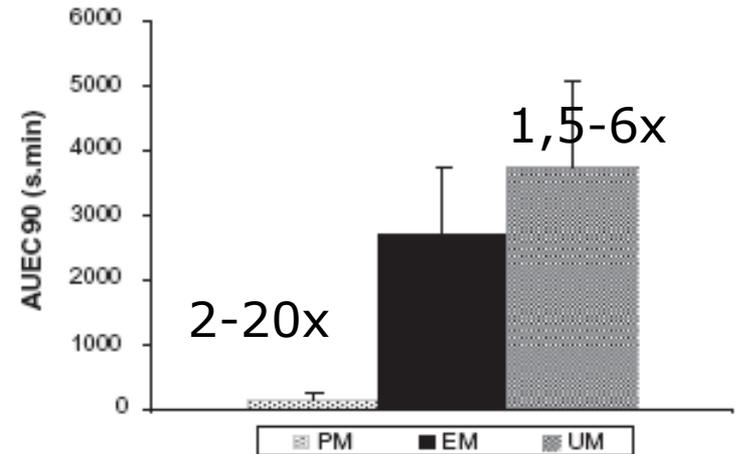
Métabolisme de l'oxycodone



Modulation des CYP2D6 et CYP3A4

- la cinétique
- la réponse analgésique

A Effet du génotype 2D6
Cold pressure test



Inhibition CYP2D6: diminue partiellement analgésie

Inhibition CYP3A4 augmente l'analgésie et la toxicité

Opiïdes et douleurs arthrosiques des genoux / hanches

- **Effet antalgique faible**: diminution 3/10cm
NNT=8
- **Amélioration fonctionnelle modérée**:
diminution de 1.9 points sur WOMAC
- Effet indésirable: NNH=12; dropout NNH=19
- Pas de différence entre les opioïdes ou leurs forme galéniques
- **Limites**: sponsoring de l'industrie; 2/10 études >4 semaines; doses faibles (mo équivalent 51mg/j); pas de données sur la dépendance

Opioides et lombalgies chroniques

- Revue systématique: faible évidence d'un effet antalgique et amélioration fonctionnelle des opioïdes vs placebo dans les études à court terme (3 mois)
- Meta-analysis (4 RCT):
 - Tramadol (dose moyenne 242mg/j) et tramadol (150mg) + paracétamol > placebo sur la douleur
 - Morphine/oxycodone vs naproxen : pas de différence douleur et activité

Efficacité des opioïdes et douleurs chroniques

- 27 études (lombalgies, arthrose, douleur neuropathique), durée \geq 6 mois de ttt
- Arrêts dûs au EI:
oral 23%; patch 12%; intrathécal 9%
- Arrêts dûs à une analgésie insuffisante:
oral: 10%; patch 6%; intrathécal: 8%
- Mesures de l'efficacité:
Antalgie significative, mais grandes variations entre les études
Résultats non concluants pour la qualité de vie et l'activité

Public meeting of the FDA focusing on prescription opioids (30-31 May 2012)

- Incertitude sur l'efficacité à long terme des opioïdes lors de douleurs chroniques non cancéreuses
- Incertitude sur l'efficacité et la sécurité à long terme des posologies élevées lors de douleurs chroniques non cancéreuses
- Connaissances insuffisantes pour déterminer quel patient va bénéficier d'une prescription d'opioïdes au long cours et quel patient ne va pas en bénéficier
- **Il est important de définir comment, quand et pour quel patient les opioïdes peuvent être utilisés au long cours lors de douleurs chroniques non cancéreuses**

EFFICACY

Study population in tertiary care
Rigorous eligibility criteria
Single or minimal outcomes
Short study duration
Minimal AE recording
Smallest adequate sample size



Short term
therapy

Efficacy and safety are mandated by law, but effectiveness is not
Efficacy information is essential, but not sufficient to guide practice reliably

EFFECTIVENESS

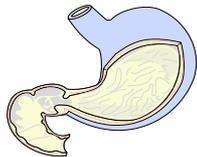
Study population in initial care setting
Minimal restrictive eligibility criteria
Multiple outcomes including compliance
Long study duration
Comprehensive AE recording
Large sample size



Questions
about
Effectiveness
Outcomes
AE

Toxicité des opioïdes

Tractus gastro-intestinal



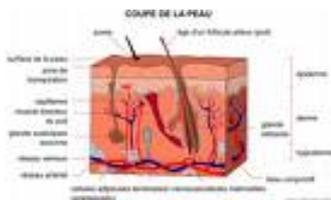
- ➔ Constipation
- ➔ Nausées, vomissements

SNC



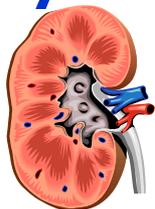
- ➔ Somnolence
- ➔ Hallucinations
- ➔ Myoclonies/convulsions
- ➔ Dépression respiratoire

Peau



- ➔ Prurit

Système urinaire



- ➔ Rétention

EI lors de ttt au long cours

- Immunosuppression
- **Troubles endocriniens**
- Ostéoporose et fracture
- Diabète
- Dépression
- **Tolérance**
- **Hyperalgésie**
- **Dépendance - Abus**

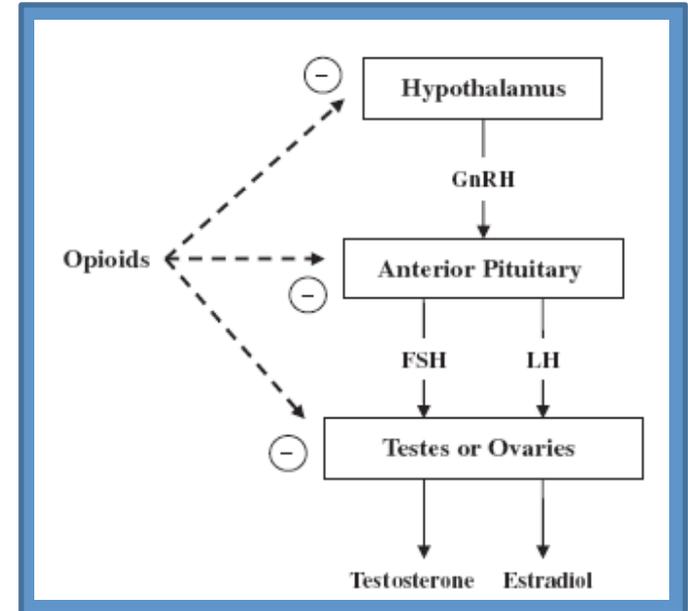
Katz N et al. Clin J Pain 2009;25:170

Chapman CR et al. J Pain 2010;11:830

Chan BK et al. Expert Opin Pharmacother 2011 ;12:705

Un effet indésirable peu reconnu

- **Symptômes:** baisse de la libido, fatigue, faiblesse, sueurs nocturnes, dépression, douleur?, diminution de l'effet des opioïdes?
- **Signes:** perte de la masse musculaire, infertilité, ostéoporose, fractures, troubles des menstrues ou de l'érection
- **Diagnostic:** LH, (FSH), SHBG, estradiol, cortisol (F), testostérone tot et libre, (minéralométrie)



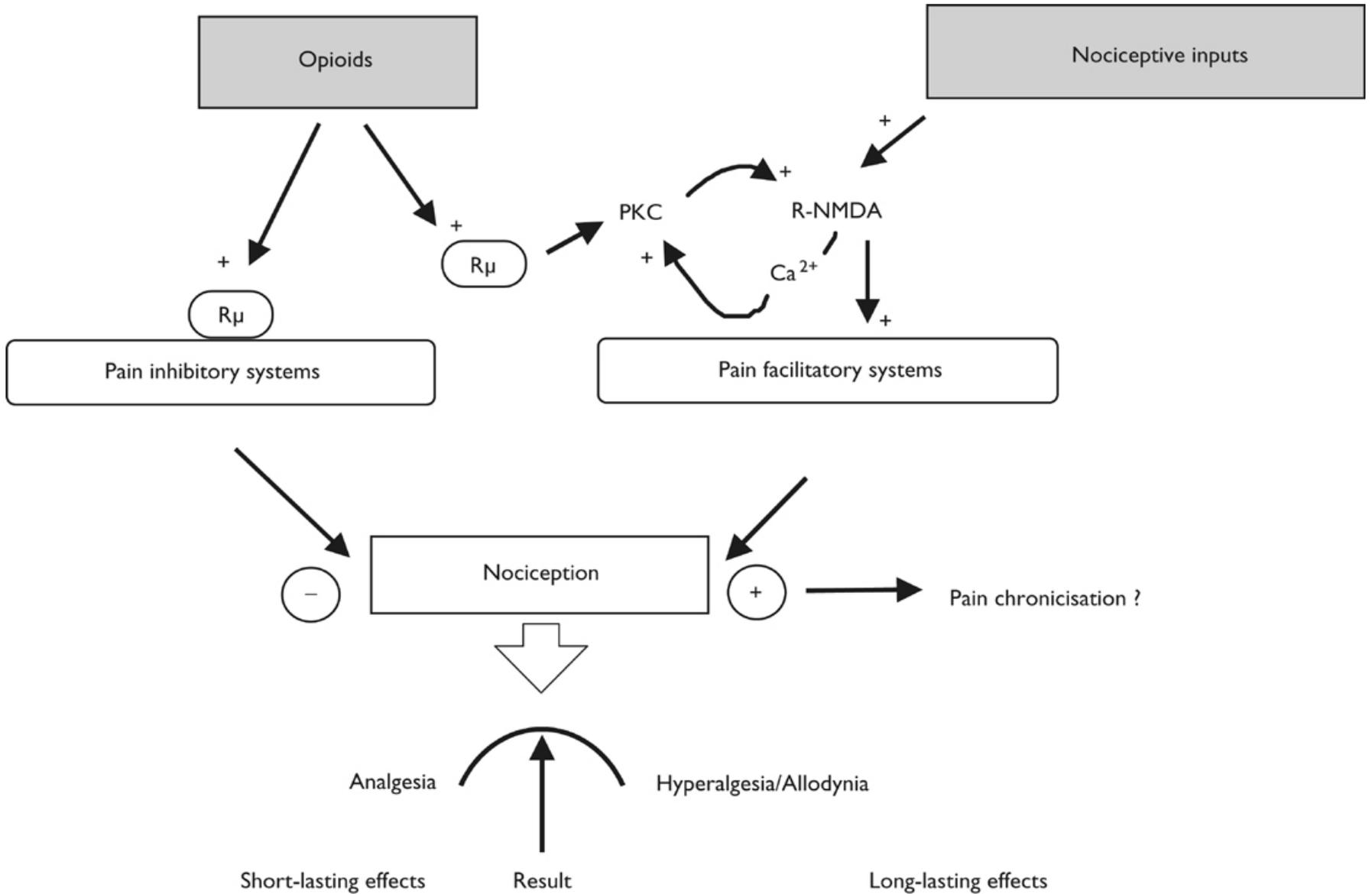
Tous opioïdes = ? Rotation ? Buprénorphine ?
Voie orale / transdermique < intrathécale ?
Dose limite ? Durée limite ?
Réversibilité ?

Tolérance

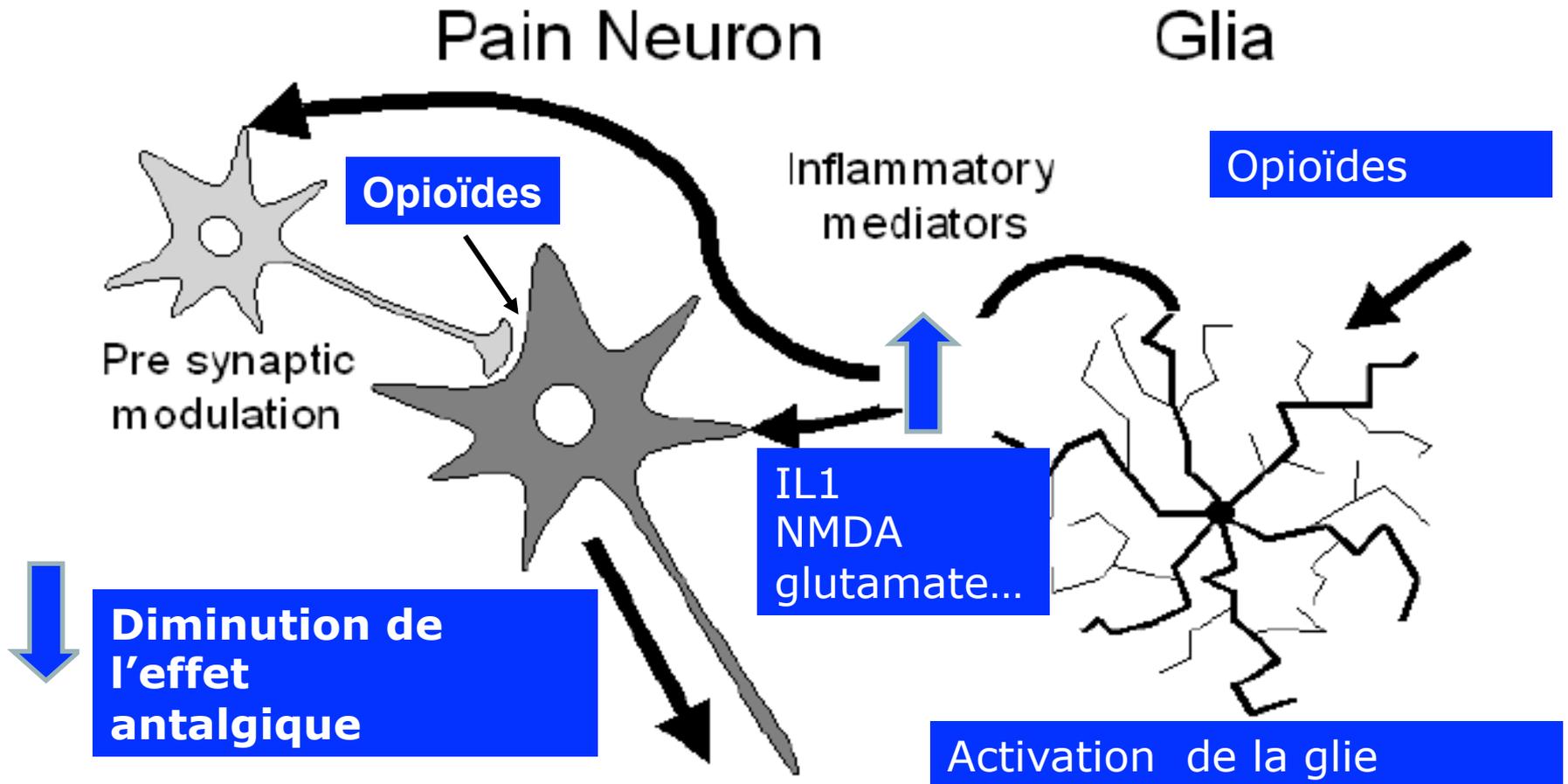
- Diminution des effets pharmacologiques conduisant à la nécessité d'augmenter les doses
- Tolérance croisée ?
- Tolérance aux EI se développe plus rapidement que celle de l'analgésie

Hyperalgésie

- Aggravation des douleurs médicalement inexpliquée chez un patient recevant chroniquement des opioïdes
- Diminution de seuil de la douleur ou du seuil de tolérance après une exposition chronique
- Douleurs souvent diffuses, de caractère différent et non associées à la lésion tissulaire antérieure
- Pas de soulagement lors d'augmentation des doses
- Diagnostic différentiel très difficile avec tolérance, allodynie et hyperalgésie associée à un sevrage



Opioides et glie

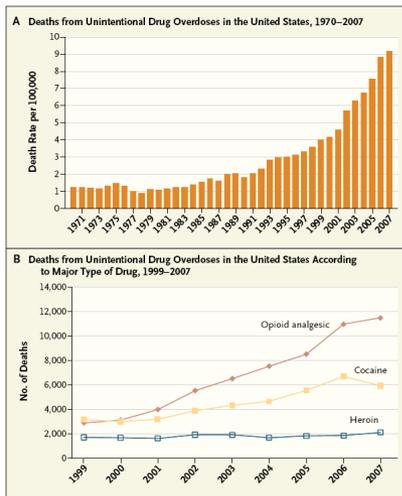


Abus, mauvais emploi et opioïdes

- En l'absence d'anamnèse positive pour un abus de substances passé ou actuel : le taux d'addiction iatrogène est de 3 à 5%
- Dans une méta-analyse, taux à 0.3% chez des patients souffrant de douleurs chroniques traités >6 mois, mais ce résultat n'est généralisable qu'aux patients sans anamnèse d'abus ou de dépendance

« Crise des opioïdes »

- **Bon côté de la médaille:** augmentation de la prescription ces 20 dernières années dont certains patients en bénéficient
- **Le revers:** augmentation du mauvais usage (abus, diversion) qui conduit à une augmentation des co-morbidités et des décès



U.S. Rates of Death from Unintentional Drug Overdoses and Numbers of Deaths, According to Major Type of Drug.
Shown are nationwide rates of death from unintentional drug overdoses from 1970 through 2007 (Panel A) and the numbers of such deaths from opioid analgesics, cocaine, and heroin from 1999 through 2007 (Panel B). Data are from the National Vital Statistics System, Centers for Disease Control and Prevention.

Nb de décès liés aux opioïdes > suicide + accidents de la route ou liés à la cocaïne ou héroïne

TTT non médicamenteux	Efficacité	Traitement médicamenteux	Posologie	Efficacité
Physiothérapie à domicile	5/10	Acémétacine	90mg	4/10
Infiltrations locales (avant 2009)	0/10	Oxycodone /naloxone	60/30 mg	4/10
Sophrologie	partiel	Oxycodone rapide	Au besoin +++	4/10
Bains Thermaux	Tout à fait	Prégabaline	3x100mg	4/10
		Venlafaxine	75mg	0/10 Stop
Cannabis	Tout à fait	Diazepam	0,5mg	4/10
		Lidocaïne patch		8/10

Pour ce patient...

Que ressentez-vous lorsque vous prenez l'oxycodone en gouttes?

Quand je prend les gouttes, je me sens mieux, ça me shoote

Oxycodone-naloxone

- Naloxone antagonise l'effet de l'oxycodone au niveau des récepteurs mu de l'intestin lisse
- Biodisponibilité orale de la naloxone est faible, mais premier passage hépatique variable selon les patients (glucuronoconjugaison)
- Augmentation de la biodisponibilité en fonction de la dose: 1% pour 5 mg à 2% pour 40mg voire 80mg
- Respecter 6 heures d'intervalle pour éviter une accumulation
- Symptômes de sevrage décrits

En résumé

- Lombalgies: AINS = paracétamol
- Lombalgies: opioïdes efficacité modérée à court terme; efficacité à long terme???
- Prescrire avec un suivi régulier en évaluant l'efficacité sur l'antalgie et l'activité
- Au long court: évaluer l'utilisation inappropriée

Que faire chez ce patient?

- Définir des buts réalistes
- Passer à l'oxycodone retard sans naloxone
- Discuter de l'abus et stopper la forme rapide
- Antidépresseur
- Discuter des représentations

Comment expliquer les variabilité de l'efficacité des antalgiques dans le long terme?

Grande hétérogénéité des patients souffrant de douleurs chroniques

- **mécanismes**
- co-morbidités physiques et psychiques
- réponses aux médicaments (polymorphismes génétiques)
- compliance et représentations

Patiente de 48 ans

- Apparition en décembre 2010 de lombosciatalgies G, épisodiques. Aggravation progressive et apparition d'un déficit sensitivo-moteur. Hémi laminectomie L5 et nucléotomie L5-S1 G en janvier 2011.
- Amélioration des douleurs pendant 3 mois.
- Réapparition de lombosciatalgies G, constantes et qui la réveillent la nuit. Hypoesthésie L5.
- Lupus érythémateux diagnostiqué en 1984

Traitements antalgiques testés

Traitements non médicamenteux	Partiellement efficaces	Pas efficaces	Traitements médicamenteux	Partiellement efficaces	Pas efficaces
Physiothérapie	X		Voltaren®	X	
Gym avec ballon pilate	X		Ponstan®	X	
Acupuncture		X	Tramal®	X	X(crisis)
Homéopathie		X	Dafalgan®		X
Chaleur locale		X	Mydocalm®		X

TRAITEMENT ACTUEL

Tramadol (Tramal®) en réserve, prednisone 12,5mg, mycophenolate (Cellcept®), esoméprazole (Esomep®), lisinopril (Lisitril®), calcium+vitamineD3 (Calcimagon®).

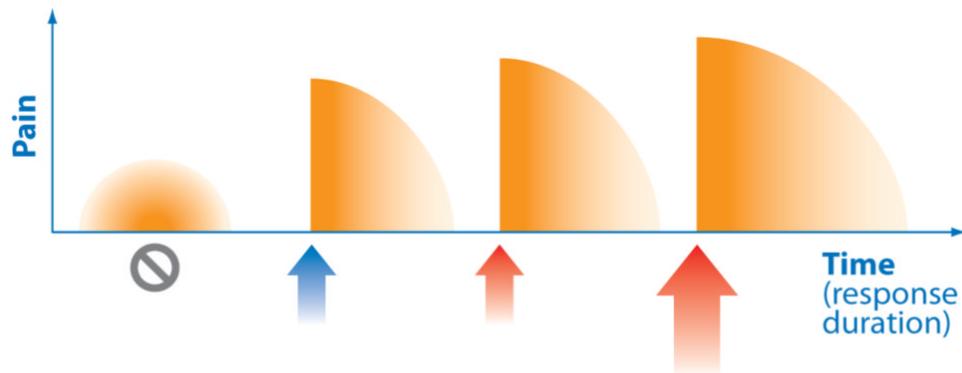
d

Neuropathic pain

Nervous system lesion or disease
Marked neuroimmune response

Spontaneous and stimulus-dependent pain

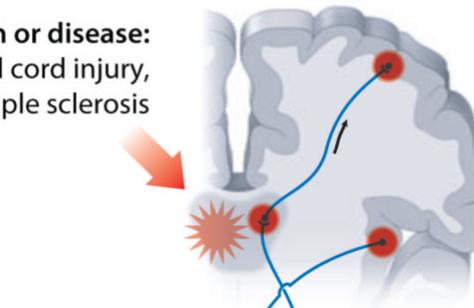
Sensory amplification
Evoked by low- and high-intensity stimuli



Maladaptive and commonly persistent

Abnormal amplification maintained
independent of the lesion or disease

CNS lesion or disease:
Stroke, spinal cord injury,
multiple sclerosis

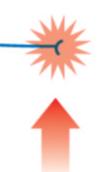


Central amplification

Neuroimmune
interactions
in the periphery
and the CNS

Peripheral
amplification

PNS lesion or disease:
nerve trauma, toxic and
metabolic neuropathies,
Herpes zoster, AIDS



Recommandations suisses

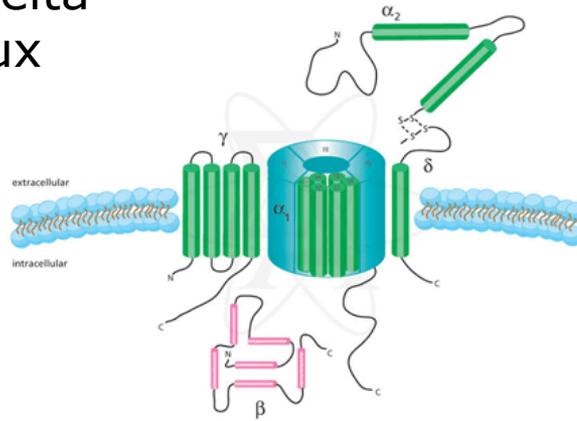
Tableau 3. Efficacité et effets indésirables des principaux traitements utilisés dans la douleur neuropathique (Etudes hétérogènes quant à la pathologie traitée [13, 89, 90]).

Substances	Efficacité NNT	Effets indésirables
Antidépresseurs tricycliques	3,1 (2,7–3,7)	Somnolence, sécheresse buccale, constipation, prise de poids NNH 14,7 (10,2–25,2)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	6,8 (3,4–441)	Nausées NNH 14,7 (10,2–25,2)
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	5,5 (3,4–14) Venlafaxine 3,1 (2,2–5,1) Duloxétine 5,2 (3,8–8,3)	Nausées NNH 16,0 (10,9–29,5)
Gabapentine/prégabaline	4,7 (4,0–5,6) Gabapentine: 4,3 (3,5–5,7) Prégabaline: 3,7 (3,2–4,4)	Somnolence, vertiges, œdèmes périphériques NNH gabapentine 26,1 (14,1–170) NNH prégabaline 7,4 (6,0–9,5)
Carbamazépine	2,5 (2,0–3,4) (névralgie du trijumeau)	Nausées/vomissements, constipation, malaises/vertiges, ataxie 3,7 (2,4–7,8)
Morphine	2,5 (1,9–3,4)	Nausées/vomissements, constipation, malaises/vertiges NNH 17,1 (10–66)
Tramadol	3,9 (2,7–6,7)	Nausées/vomissements, constipation, malaises/vertiges, convulsions NNH 9,0 (6–18)
Oxycodone	2,6 (1,9–4,1)	Nausées/vomissements, constipation, malaises/vertiges NNH non disponible
Cannabinoïdes	NNT non disponible	Nausées/vomissements, effets psychomimétiques NNH non disponible

NNT: «numbers needed to treat» combinés (avec intervalle de confiance à 95%) pour obtenir un patient avec >50% d'amélioration; NNH: «numbers needed to harm» combinés (avec intervalle de confiance à 95%) pour un patient qui arrête le traitement en raison d'effets indésirables.

Mode d'action de la gabapentine et prégabaline sur les canaux calciques

sous-unités
alpha-2 delta
des canaux
calciques



Mécanismes:
Inhibition directe des
canaux ?
Diminution de up-
regulation des canaux?

↓ **de la libération** de
neurotransmetteurs
(glutamate, noradrenaline,
substance P...)

↓ **de la sensibilisation**

Davies, A., et al TIPS 2007;28:220-8

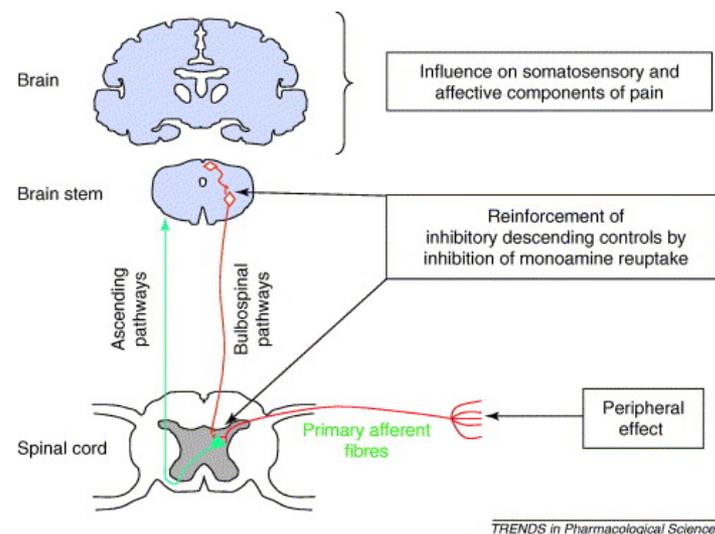
Bauer CS et al. Biochem Soc Trans 2010: 38, 525

Pour cette patiente

- l'essai de prégabaline (Lyrica®) a permis une diminution de la sensation de brûlure au niveau du MIG, mais a dû être stoppé en raison de vertiges et d'une augmentation de l'appétit

Possibles sites de l'action analgésique des antidépresseurs

Mechanism of action	Site of action	TCA	SNRI	SSRI
Reuptake inhibition of monoamine	Serotonin	+	+	+
	Noradrenalin	+	+	-
Receptor antagonism	Adrenergic (alpha-1)	+	-	-
	NMDA	+	+ milnacipran	-
Blocker or activator of ion channels	Sodium channel blocker	+	+venlafaxine	(+)only
	Calcium channel blocker	+	- duloxetine	fluoxetine
	Potassium channel activator	+	? ?	(+) citalopram fluoxetine
Adenosine	Increase adenosine availability and local release; activation of adenosine A1 receptor	+ amitriptyline	? ?	? -
GABA _B receptor	Increase GABA _B receptor function	+ amitriptyline desipramine	? ?	+ fluoxetine
Opioid receptor binding/ opioid-mediated effect	Activation of μ - and δ -opioid receptors	+	+ venlafaxine	+ paroxetine
Inflammation	Decrease of PGE2 production	+	? ?	+ fluoxetine
	Decrease of TNF α production	+	? ?	? ?



TRENDS in Pharmacological Sciences

Comment expliquer les variabilité de l'efficacité des antalgiques dans le long terme?

Grande hétérogénéité des patients souffrant de douleurs chroniques

- mécanismes
- **co-morbidités physiques et psychiques**
- **réponses aux médicaments (polymorphismes génétiques)**
- compliance et représentations

Variabilité de l'effet des opioïdes

- Age et genre
- Fonction hépatique ou rénale
- Interactions médicamenteuses
- Polymorphismes génétiques (phénotype)
 - **CYP 2D6** et CYP3A4
 - glucuronyltransferase (UGT 2B7)
 - **Glycoprotéine P**
 - récepteur mu: SNP A118 G
- Troubles psychiques: dépression, dépendance

Comment expliquer les variabilité de l'efficacité des antalgiques dans le long terme?

Grande hétérogénéité des patients souffrant de douleurs chroniques

- mécanismes
- co-morbidités physiques et psychiques
- réponses aux médicaments (polymorphismes génétiques)
- **compliance et représentations**

Pour une patiente...

- 55 ans souffre depuis 3 ans de douleurs neurogènes sur une cicatrice de l'hypochondre droit (cholecystectomie) et d'un état anxio-dépressif
- Douleurs ont disparu pendant 6 mois après la révision de la cicatrice
- Consultation de nombreux guérisseurs dont un avait pu faire disparaître les douleurs pendant 3 mois
- **TTT actuel: fentanyl patch 75 μ g/h, paracetamol 4g, bromazépam 6mg/j**

**A la question: quel est votre traitement
antalgique actuel?**

**RIEN...je n'ai aucun traitement parce
que les médecins n'ont pas pu trouver
l'origine des douleurs**

...mais et le patch de Durogesic?

**On calme la douleur mais on ne
la traite pas**

Take home message

- Intégrer la prescription médicamenteuse dans un programme thérapeutique multimodal
- Choix du médicament selon les mécanismes physiopathologiques de la douleur, les comorbidités et les co-médications
- Sensibilisation centrale limite l'efficacité des antalgiques, y compris des opioïdes forts
- Définir avec le patient un/des buts réalistes sur la diminution des douleurs et l'amélioration de l'activité

**Merci
de votre attention**

