

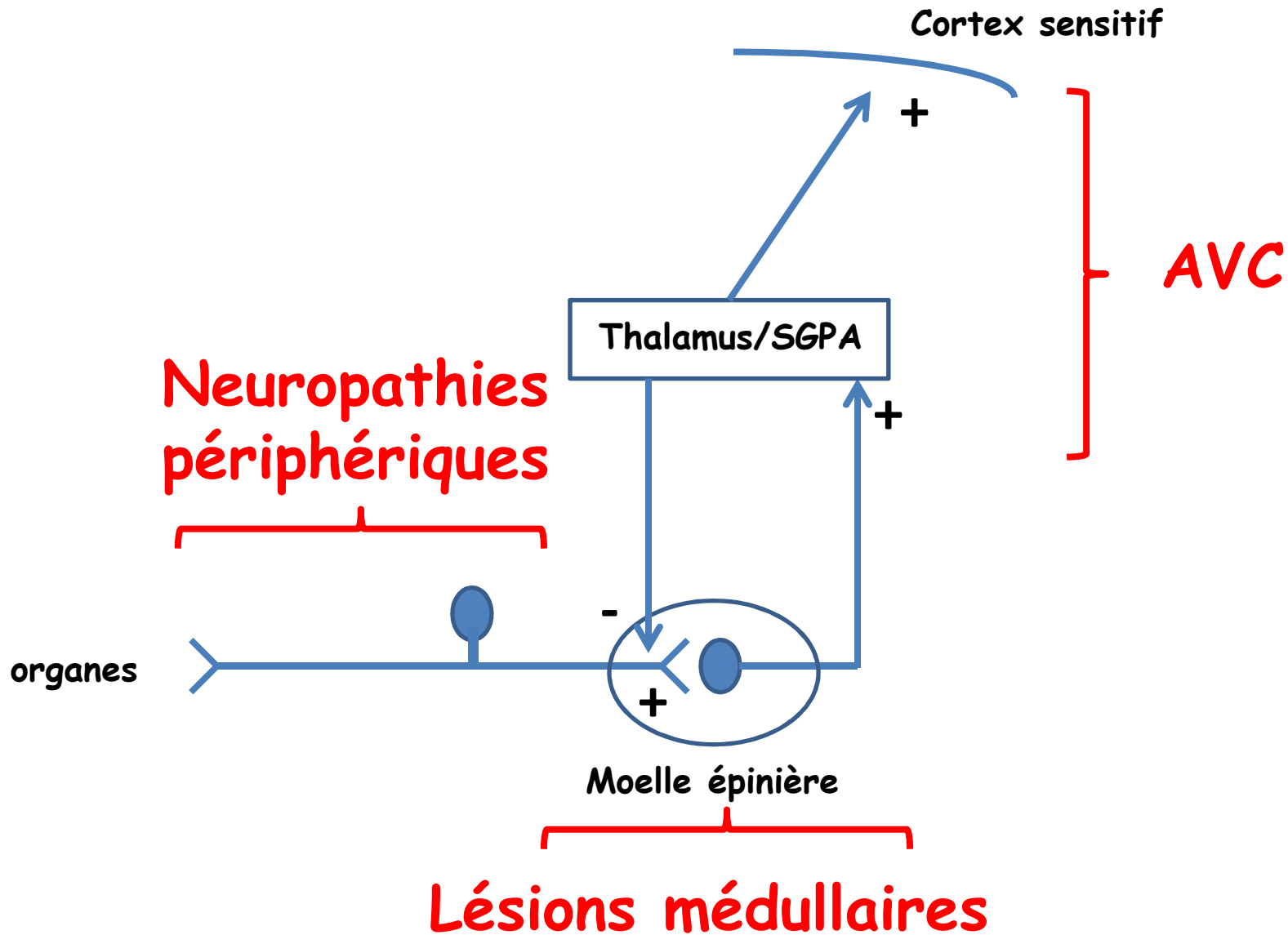
# Bon usage des antalgiques

## Actualités et futur des médicaments des douleurs neuropathiques

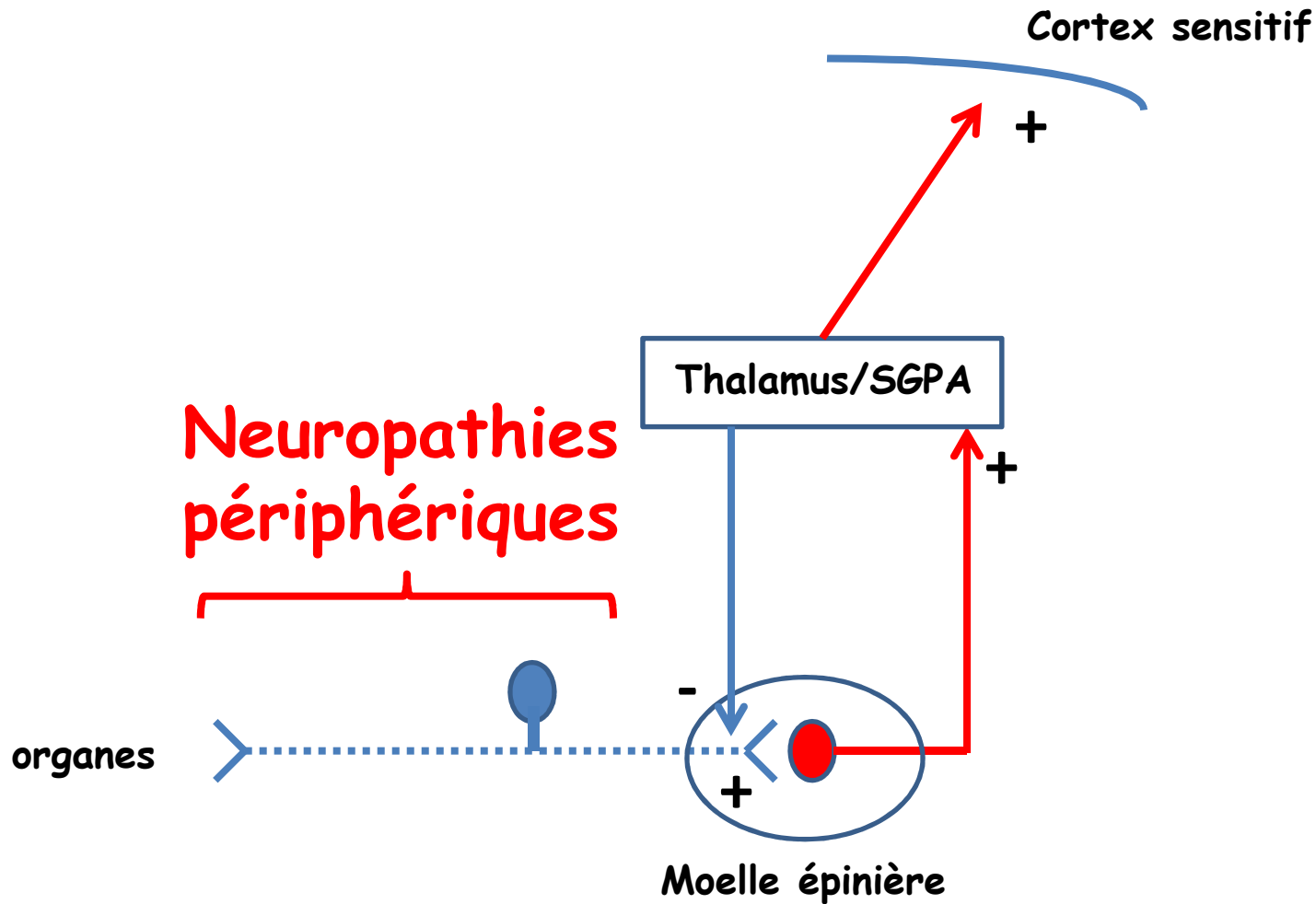
JM. Senard

Matinales de Pharmacologie, 31/03/2012

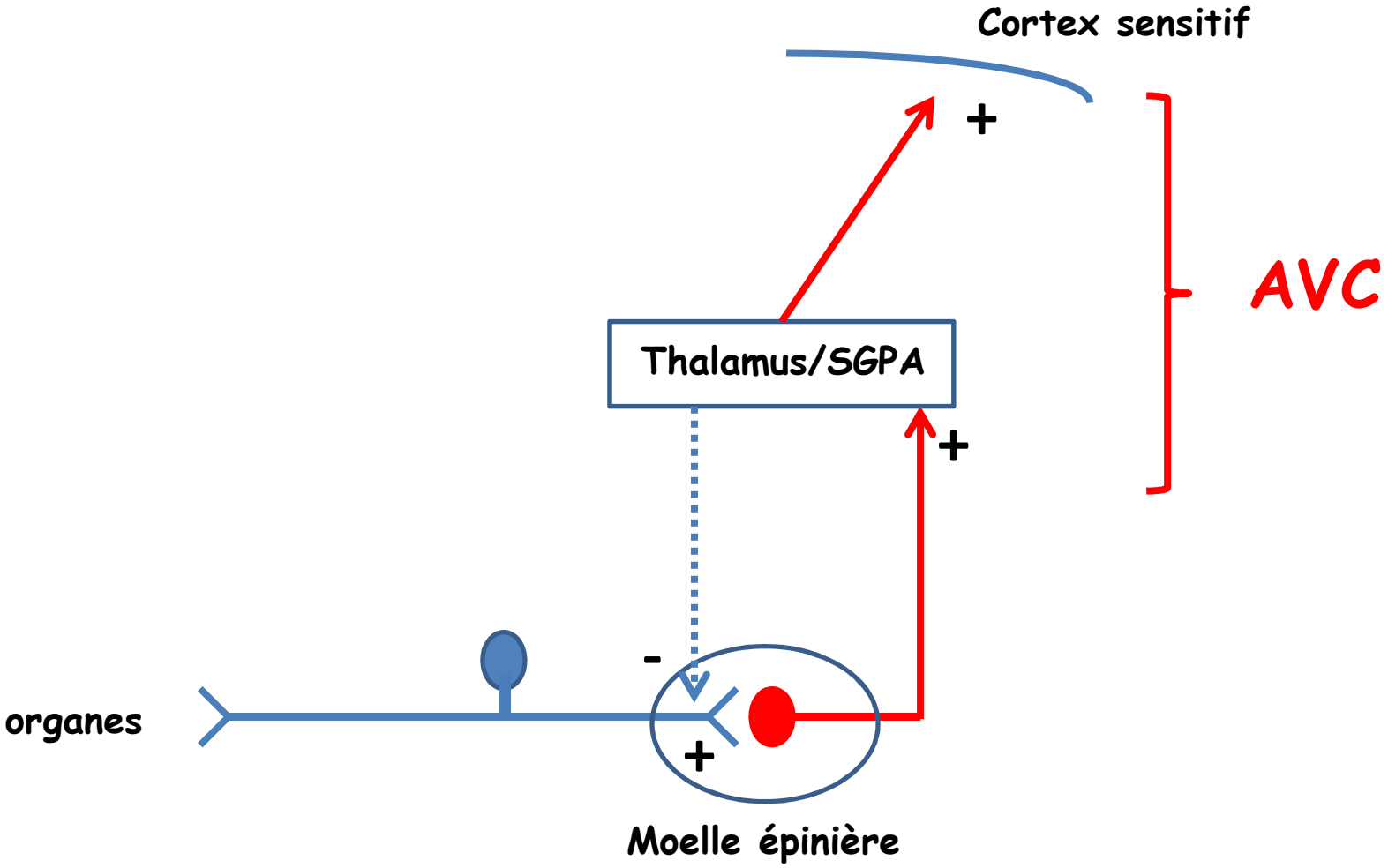
# Médicaments des douleurs neuropathiques



# Médicaments des douleurs neuropathiques



# Médicaments des douleurs neuropathiques



# Médicaments des douleurs neuropathiques

## Sur le plan subjectif : 2 composantes, isolées ou associées

- **composante permanente** : fond douloureux souvent décrit comme une brûlure, un étouffement, des tiraillements, picotements et fourmillements;
- **composante paroxystique** : douleur fulgurante à type de décharges électriques, de coups de poignard se répétant spontanément et/ou lors d'un contact avec la zone douloureuse (zone gâchette) et/ou lors de certains mouvements

## Sur le plan objectif :

- altération de la sensibilité
- hypoesthésie, anesthésie
- hyperalgésie, allodynie (douleur provoquée par un stimulus non nociceptif)
- si nerf mixte : déficit moteur possible
- signes pouvant rendre compte de l'atteinte centrale ou périphérique

# Médicaments des douleurs neuropathiques

## QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par «oui» ou «non»

### INTERROGATOIRE DU PATIENT

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

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

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	OUI	NON
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### EXAMEN DU PATIENT

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence ?

	OUI	NON
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piquûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	OUI	NON
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point  
NON = 0 point

Score du Patient :  /10

Si le Score du Patient est égal ou supérieur à 4 :  
le test est positif  
(sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

Si le score de votre patient est de (score des items « oui »)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
0	100	0
1	98,8	37,7
2	95,1	59,4
3	90,3	76,8
4	82,9	89,9
5	69,5	92,7
6	56,1	98,5
7	35,4	98,5
8	15,8	98,6
9	8,5	100
10	2,4	100

# Médicaments des douleurs neuropathiques

CLASSE MÉDICAMENTEUSE		NOM COMMERCIAL	DCI	POSOLOGIES MOYENNES À MAX.	EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS	AMM OU NIVEAU DE PREUVE (NDP)	INDICATION EN CAS D'AMM
ANTIDÉPRESSEURS	Tricycliques	Anafranil® et génériques	Clomipramine	10 à 150 mg/j	Sécheresse buccale, constipation, hypotension orthostatique, confusion chez le sujet âgé	OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte
		Laroxyl®	Amitriptyline	25 à 150 mg/j		OUI	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte
		Tofranil®	Imipramine	25 à 300 mg/j		OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Cymbalta®	Duloxétine	60 à 120 mg/j	Nausées, somnolence, bouche sèche, insomnie, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques de l'adulte
ANTIÉPILEPTIQUES		Neurontin® et génériques	Gabapentine	1200 à 3600 mg/j Réduire les doses chez la personne âgée	Somnolence, constipation, nausées, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte telles que neuropathie diabétique et névralgie post-zostérienne de l'adulte
		Lyrica®	Prégabaline	150 à 600 mg/j maximum		OUI	Neuropathies périphériques (diabétiques et post-zostériennes) et centrales de l'adulte
ANESTHÉSIQUE LOCAL		Versatis®	Lidocaïne	Pas plus de 3 emplâtres médicamenteux en même temps, pendant 12 h maximum	Réactions locales : érythème, prurit, rash	OUI	Traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes

QUTENZA°

Capsaïcine 8%

4 patchs max  
Pendant 30 min

**Douleur**  
**Brûlure**  
**Déficit sensitif**  
**HTA**

Douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques

# Médicaments des douleurs neuropathiques

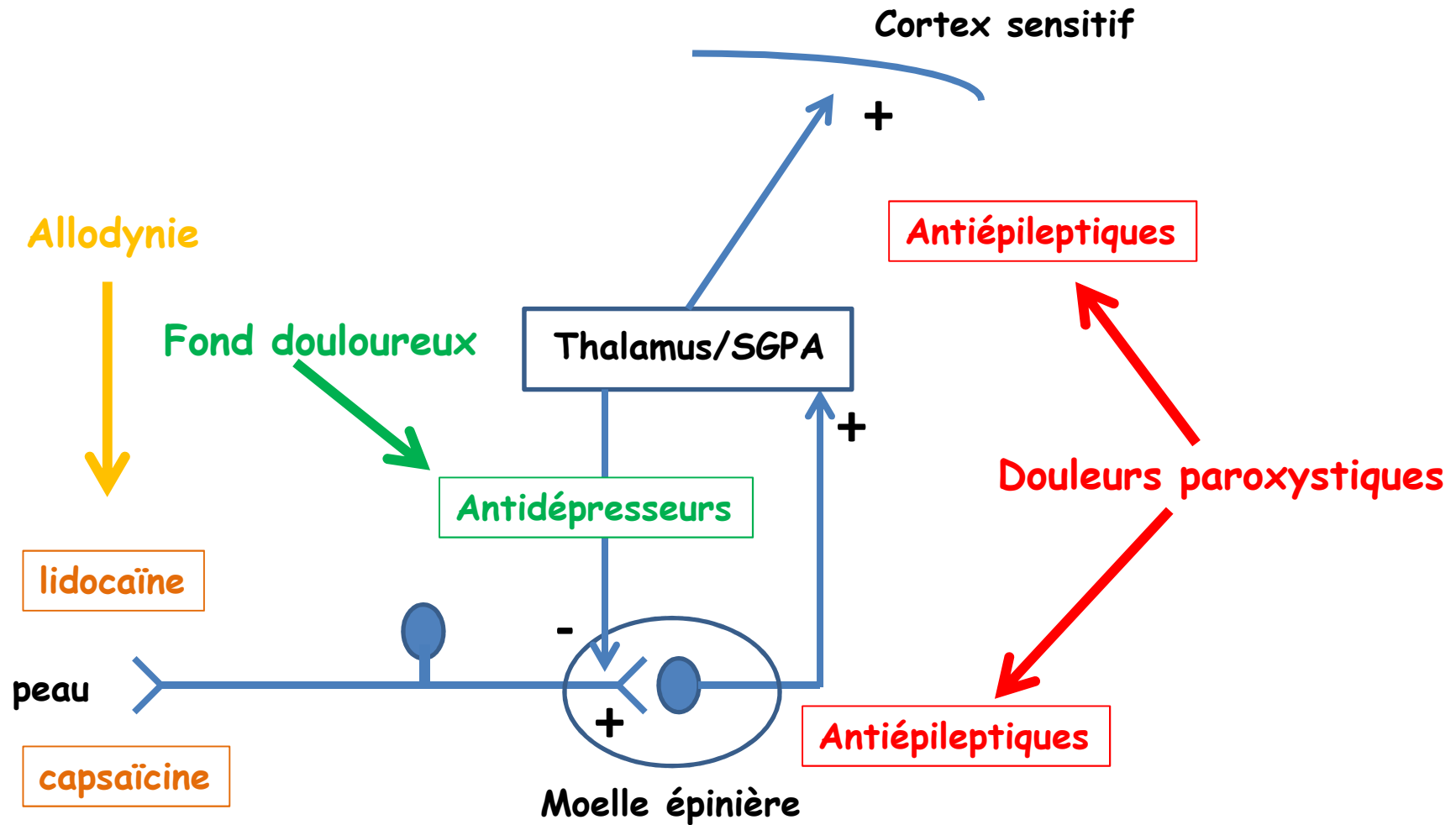
CLASSE MÉDICAMENTEUSE	NOM COMMERCIAL	DCI	POSOLOGIES MOYENNES À MAX.	EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS	AMM OU NIVEAU DE PREUVE (NDP)	INDICATION EN CAS D'AMM
ANTIDÉPRESSEURS	<p><b>1. Les « IRS » ne sont pas efficaces sur les douleurs neuropathiques...</b>            (pas d'essai probant et/ou car la 5HT n'est pas impliquée)</p> <p><b>2. Risques spécifiques aux IRSN:</b>            HTA médicamenteuse</p> <p><b>3. Ne pas associer TCA et/ou IRSNA et IRS:</b>            Risque de syndrome toxique sérotoninergique!</p>					
ANTIÉPILEPTIQUES	Neurontin® et génériques	Gabapentine	1200 à 3600 mg/j Réduire les doses chez la personne âgée	Somnolence, constipation, nausées, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte telles que neuropathie diabétique et névralgie post-zostérienne de l'adulte
	Lyrica®	Prégabaline	150 à 600 mg/j maximum		OUI	Neuropathies périphériques (diabétiques et post-zostériennes) et centrales de l'adulte
ANESTHÉSIQUE LOCAL	Versatis®	Lidocaïne	Pas plus de 3 emplâtres médicamenteux en même temps, pendant 12 h maximum	Réactions locales : érythème, prurit, rash	OUI	Traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes
	QUTENZA°	Capsaïcine 8%	4 patches max Pendant 30 min	<b>Douleur</b> <b>Brûlure</b> <b>Déficit sensitif</b> <b>HTA</b>		Douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques



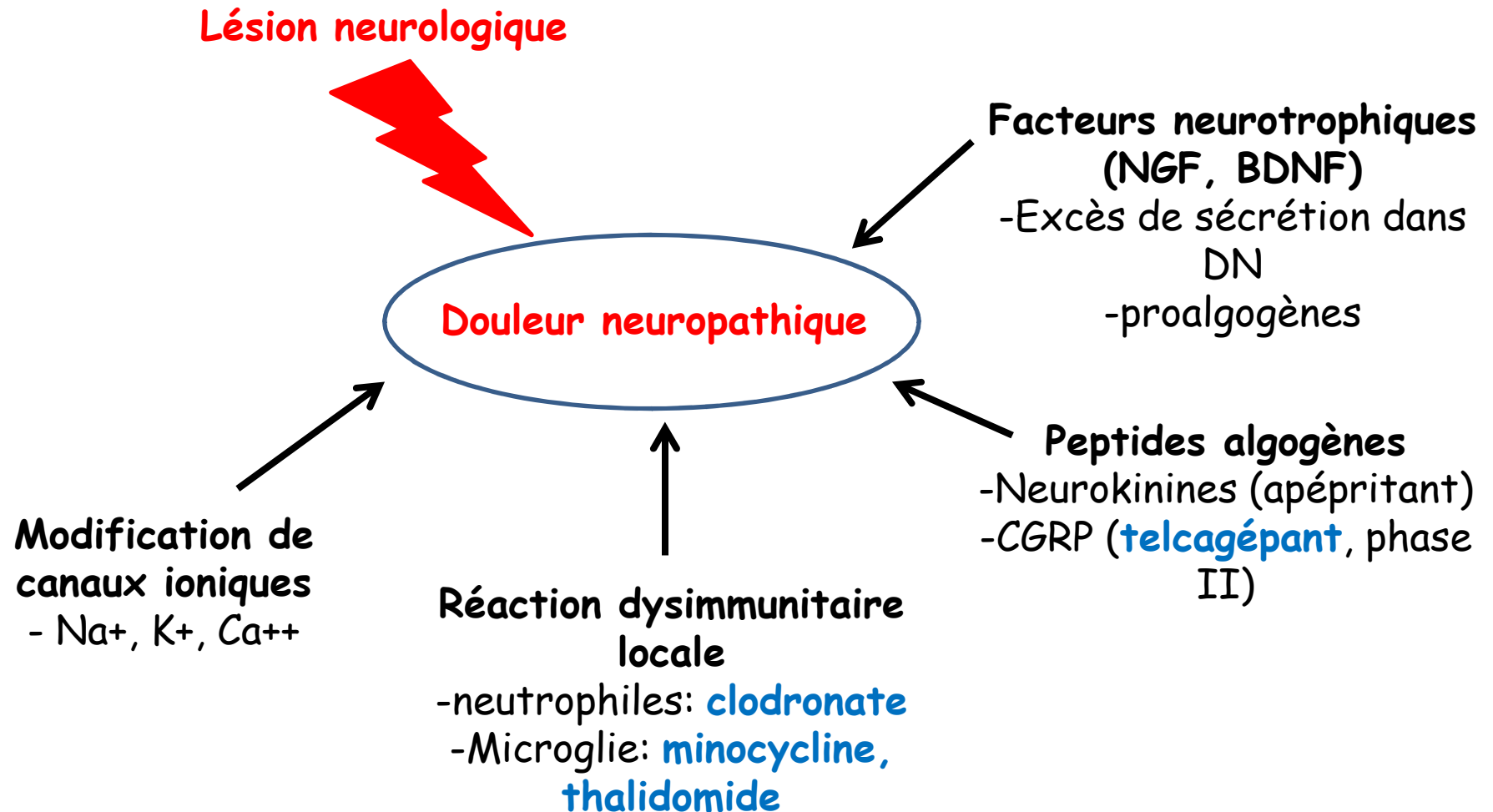
# Médicaments des douleurs neuropathiques

CLASSE MÉDICAMENTEUSE	NOM COMMERCIAL	DCI	POSOLOGIES MOYENNES À MAX.	EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS	AMM OU NIVEAU DE PREUVE (NDP)	INDICATION EN CAS D'AMM	
ANTIDÉPRESSEURS	Tricycliques	Anafranil® et génériques	Clomipramine	10 à 150 mg/j	Sécheresse buccale, constipation, hypotension orthostatique, confusion chez le sujet âgé	OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte
		Laroxyl®	Amitryptiline	25 à 150 mg/j		OUI	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte
		Tofranil®	Imipramine	25 à 300 mg/j		OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Cymbalta®	Duloxétine	60 à 120 mg/j	Nausées, somnolence, bouche sèche, insomnie, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques de l'adulte
ANTIÉPILEPT	<p><b>D'autres antiépileptiques sont parfois <u>proposés</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Carbamazépine et oxcarbamazépine (risque hépatique et neurologique)</li> <li>-Lamotrigine (risques cutanés)</li> <li>-phénytoïne (risque hépatique et cardiaque)</li> </ul>						
ANESTHÉSIQUE LOCAL	Versatis®	Lidocaïne	Pas plus de 3 emplâtres médicamenteux en même temps, pendant 12 h maximum	Réactions locales : érythème, prurit, rash	OUI	Traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes	
	QUTENZA°	Capsaïcine 8%	4 patchs max Pendant 30 min	<b>Douleur</b> <b>Brûlure</b> <b>Déficit sensitif</b> <b>HTA</b>		Douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques	

# Médicaments des douleurs neuropathiques



# Médicaments des douleurs neuropathiques



# Médicaments des douleurs neuropathiques

## • Inhibiteurs des canaux VOC

### – Inhibiteurs canaux $\text{Na}_v1.8$ :

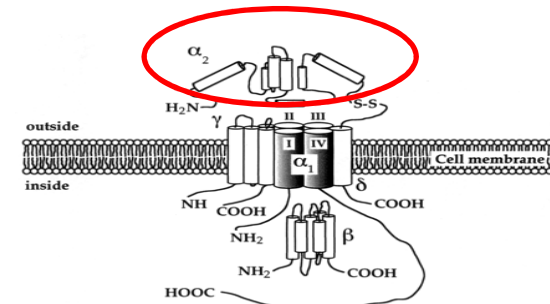
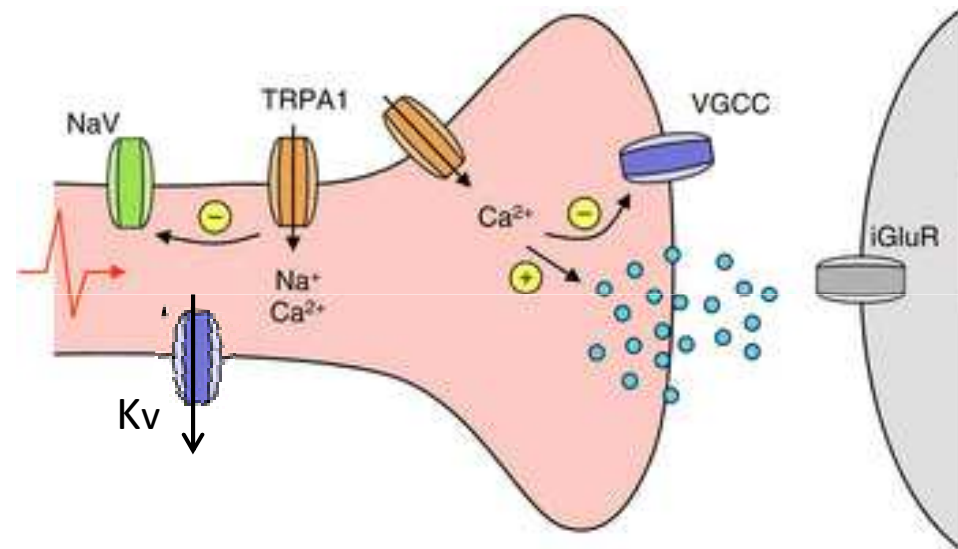
- A-8033467 (phase I)

### – Ouvreurs canaux $\text{K}^+$ :

- Rétigabine (Trobalto<sup>o</sup>)
- Douleur: phase II
- EI limitants:
  - ataxie, somnolence

### – Inhibiteurs canaux $\text{Ca}^{++}$ :

- Ziconotide (Prialt<sup>o</sup>)
- Cible sous-unité  $\alpha_2$  du canal (idem prégabaline)
- Administration intrathécale
- Nombreux effets indésirables
  - Anorexie, somnolence,
  - Dépression, réactions paranoïdes, suicide
  - Crises convulsives





# Médicaments des douleurs neuropathiques

- Modulateurs des cellules immunes et de leurs sécrétions
  - Mastocytes (augmentation de la densité des H1-R):
    - Antihistaminiques...
  - Neutrophiles (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL6, IL10)
    - clodronate: Biphosphonate (Bonafos<sup>o</sup>,...)
    - déplétion des neutrophiles
  - Inhibiteurs de la microglie (moelle, SNC)
    - Minocycline
    - Methotrexate
    - Thalidomide

# Médicaments des douleurs neuropathiques

- Modulateurs de peptides impliqués dans la douleur
  - **Facteurs neurotrophiques (NGF, BDNF)**
    - Injection
      - Diminue le seuil algogène
      - Augmente la sensibilité à la capsaïcine
      - Augmente l'expression de canaux NaV
    - Inhibition
      - Anomalies du développement graves...
  - **Substance P**
    - Antagonistes NK1: Aprepitant
    - Aucun effet
  - **CGRP**
    - Telcagépant (phase III dans le traitement de la crise de migraine)
    - Cizolirtine phase II

# Médicaments des douleurs neuropathiques

- Inhibiteurs des protéines kinases
  - P38 MAPK
    - SB203580, FR167653...
  - ERK
  - PI3K



# Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques

EFNS Guidelines/ Attal et al, Eur J Neurol 2006

## Polyneuropathies périphériques douloureuses

- Niveau de preuve
  - Classe A
    - Gabapentine, prégabalin
    - TCA: amitriptyline
    - IRSN: duloxétine, venlafaxine
    - Opioides (tramadol)
  - Classe B
    - lamotrigine
  - Classe C
    - Capsaïcine
    - Carbamazépine, topiramate, valproate
    - ISRS
- Première intention
  - Gabapentine
  - Prégabalin
  - tricycliques
- Deuxième intention
  - Lamotrigine
  - IRSN
  - tramadol

# Allodynie

