

Mise à jour sur les traitements des douleurs chroniques

Dr V. Piguet

Service de pharmacologie et toxicologie
clinique

Center multidisciplinaire de la douleur
HUG

Douleurs chroniques et médecins de recours

ANTALGIE DANS LES SERVICES MÉDICAUX ET CHIRURGICAUX ADULTES

Aide-mémoire pour les professionnels

« La douleur est une expérience pénible liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, avec des composantes sensorielles, émotionnelles, cognitives et sociales. »

D'après William et Craig. Pain 2016 (Traduction libre)

Attention

- ▶ Le médecin prescripteur est responsable de sa prescription
- ▶ Les informations figurant dans ce document constituent une aide à la prescription qui s'appuie sur les données de la littérature internationale et sur des avis d'experts
- ▶ La prescription d'antalgiques doit être faite selon le profil et le contexte particulier de chaque patient
- ▶ Considérer toujours une approche multimodale

ctions d'un médecin
est liée à un

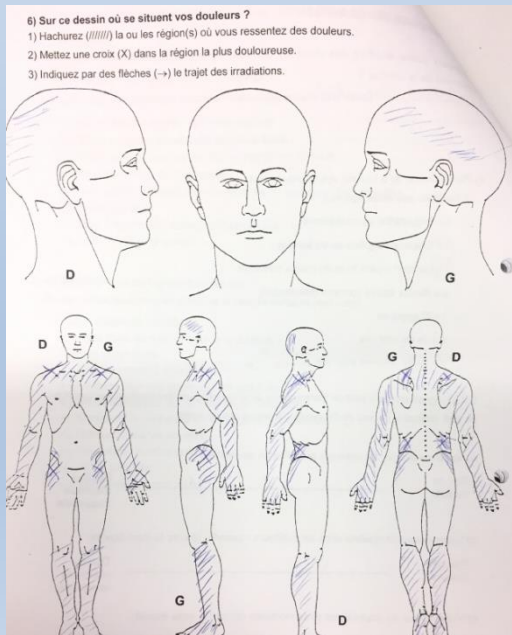
ur

se touche entre 25-
n en général et
le cause d'invalidité

t de douleurs
premier lieu chez
premier recours

Patiente de 49 ans

- Douleurs MI depuis l'adolescence, depuis 2^{ème} grossesse difficile progressivement douleurs diffuses handicapantes. Accouchement traumatique: péridurale très douloureuse, sensation de mourir, nn problème respiratoire, syndrome d'Asperger.
- Depuis lors, aggravation des douleurs et fatigue +++ . Arrêt de travail, refus AI.
- Nombreuses investigations : normales



Battements	Tiraillement	Nauséuse
Pulsations	<u>Étrement</u>	Suffocante
<u>Elancements</u>	Distension	Syncopale
En éclairs	Déchirure	
Décharges électriques	Torsion	Inquiétante
Coups de marteau	Arrachement	Oppressante
		Angoissante
Rayonnante	<u>Chaleur</u>	
Irradiante	<u>Brûlure</u>	
		Harcelante
Piqûre	Froid	Obsédante
Coupure	Glace	<u>Cruelle</u>
Pénétrante		Torturante
Transperçante		Supplicante
Coup de poignard	Picotements	
	Fourmillements	Gênante
	Démangeaisons	Désagréable
		<u>Pénible</u>
		<u>Insupportable</u>
Pincement	Engourdissement	
Serrement	Lourdeur	
Compression	Sourde	Enervante
Ecrasement		Exaspérante
En étai	Fatigante	Horripilante
Broiement	<u>Épuisante</u>	
	Ereintante	
		<u>Déprimante</u>
		Suicidaire

5) Ces lignes représentent un thermomètre de la douleur, veuillez indiquer un trait vertical le niveau de l'intensité (force) de vos douleurs

a) Votre niveau de vos douleurs actuelles en ce moment

Pas de douleur _____ X _____

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

Pas de douleur _____ X _____

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

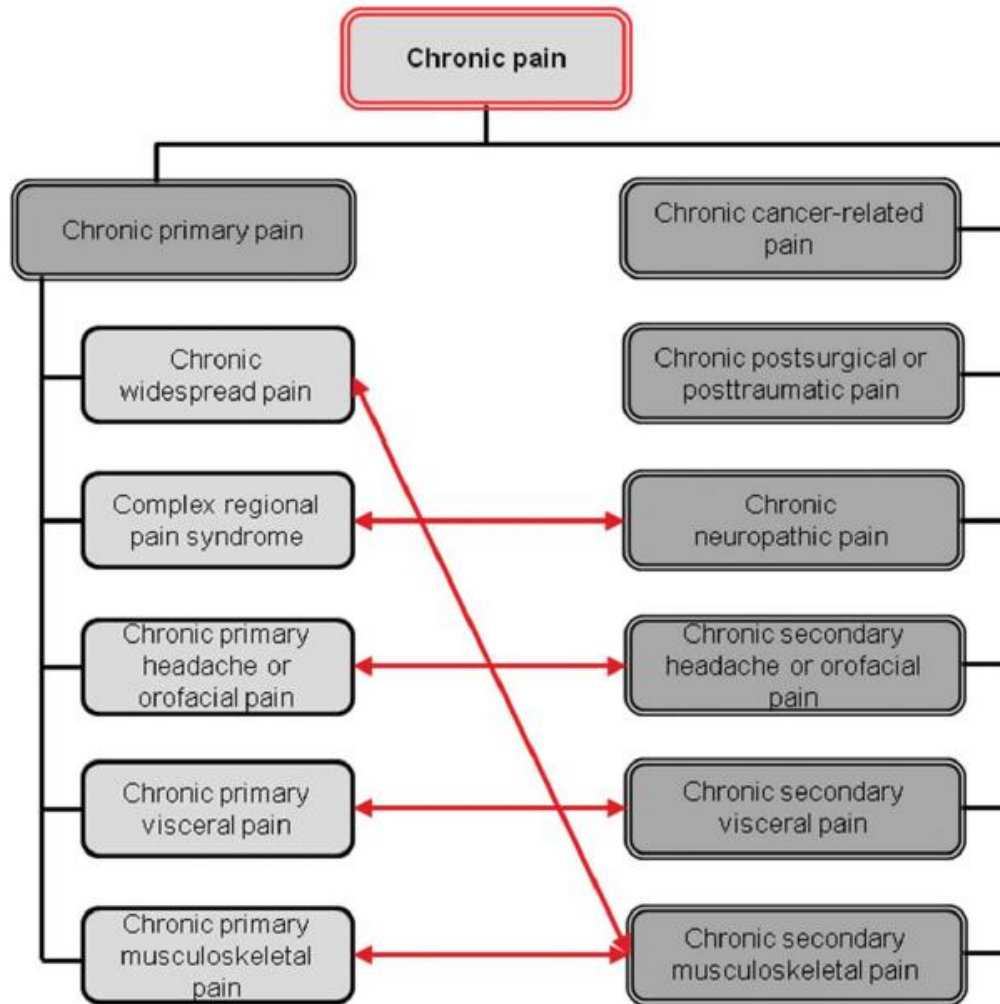
Pas de douleur _____ X _____

Mises à jour

- Nouvelles classifications
- Traitement médicamenteux: opioïdes et cannabis

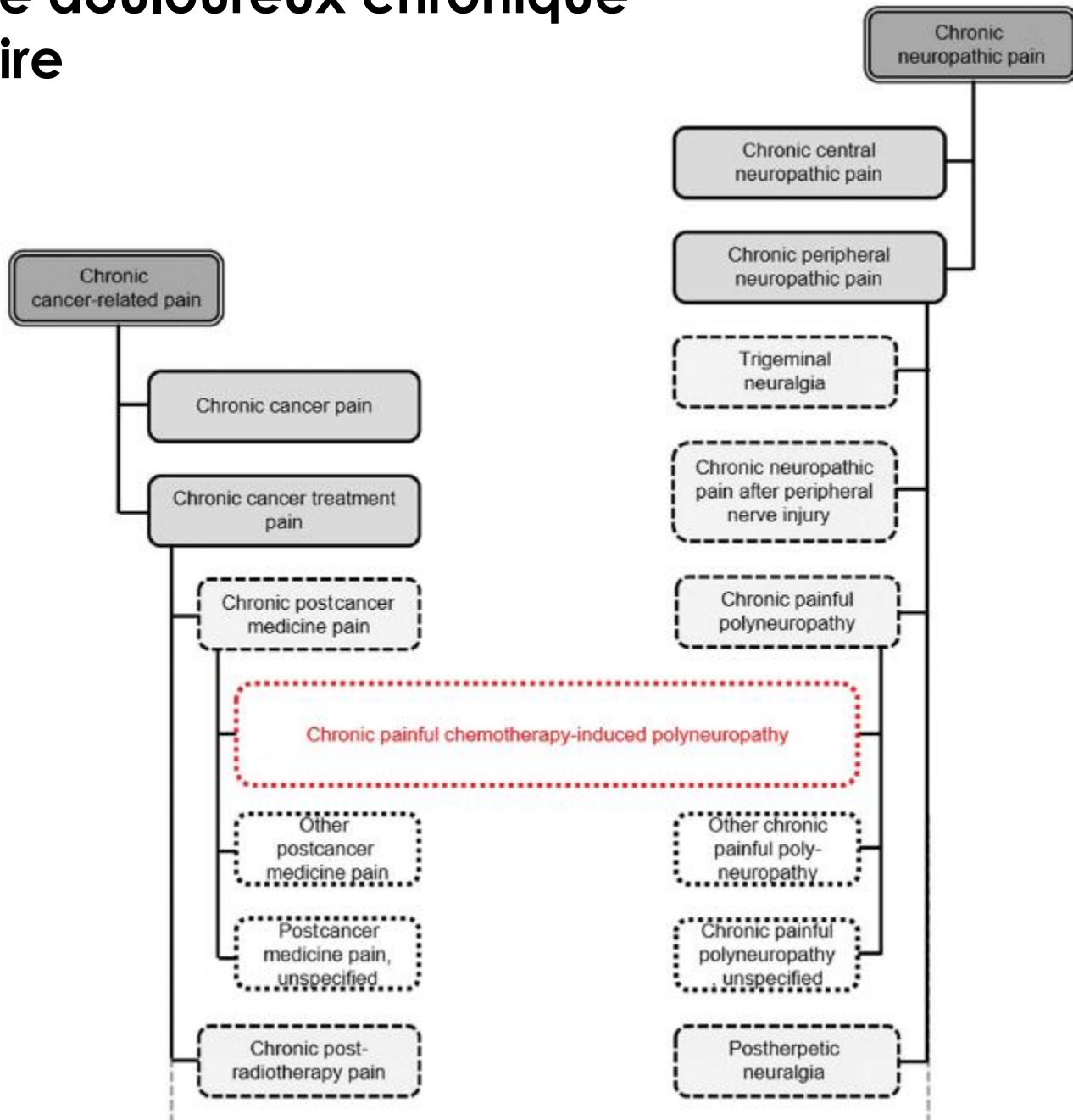
Nouvelle classification

Maladies



Chronic secondary pain syndromes

Syndrome douloureux chronique secondaire



Douleurs chroniques

Douleur chronique primaire

Douleur persistante ou récurrente pendant plus de 3 mois, dans une ou plusieurs régions anatomiques, associée à une détresse émotionnelle ou à un handicap fonctionnel important (interférence avec les activités de la vie quotidienne et participation à des rôles sociaux) et **ne pouvant pas être mieux expliquée par une autre douleur chronique**

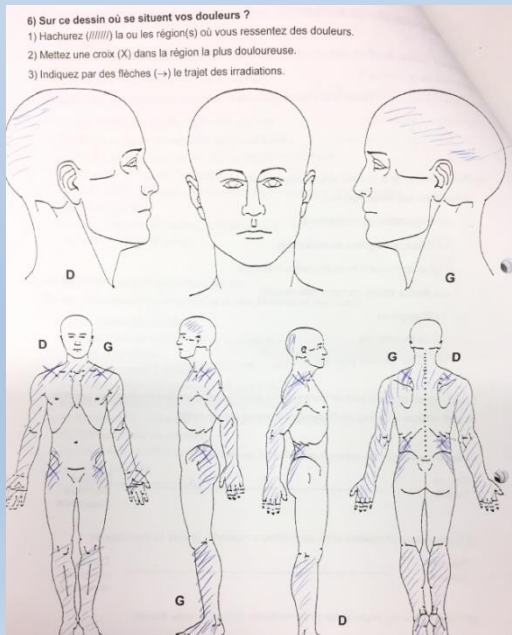
Syndrome somatoforme douloureux persistant

Douleur intense et persistante accompagnée d'un sentiment de détresse, **n'étant pas expliqué entièrement par un problème somatique** et survenant dans un contexte de conflit émotionnel et/ou psychosocial pouvant être considéré comme la cause essentielle du trouble.

V. Le Goff-Cubilier RevMedSui 2006

Patiente de 49 ans

- Douleurs MI depuis l'adolescence, depuis 2^{ème} grossesse difficile progressivement douleurs diffuses handicapantes. Accouchement traumatique: péridurale très douloureuse, sensation de mourir, nn problème respiratoire, syndrome d'Asperger.
- Depuis lors, aggravation des douleurs et fatigue +++ . Arrêt de travail, refus AI.
- Nombreuses investigations : normales



Battements	Tiraillement	Nauséuse
Pulsations	<u>Étrement</u>	Suffocante
<u>Elancements</u>	Distension	Syncopale
En éclairs	Déchirure	
Décharges électriques	Torsion	Inquiétante
Coups de marteau	Arrachement	Oppressante
		Angoissante
Rayonnante	<u>Chaleur</u>	
Irradiante	<u>Brûlure</u>	Harcelante
		Obsédante
Piqûre	Froid	<u>Cruelle</u>
Coupure	Glace	<u>Torturante</u>
Pénétrante		Supplicante
Transperçante	Picotements	
Coup de poignard	Fourmillements	Gênante
	Démangeaisons	Désagréable
		<u>Pénible</u>
Pincement	Engourdissement	<u>Insupportable</u>
Serrement	Lourdeur	
Compression	Sourde	Enervante
Ecrasement		Exaspérante
En étai	Fatigante	Horripilante
Broiement	<u>Épuisante</u>	
	Ereintante	<u>Déprimante</u>
		Suicidaire

5) Ces lignes représentent un thermomètre de la douleur, veuillez indiquer un trait vertical le niveau de l'intensité (force) de vos douleurs

a) Votre niveau de vos douleurs actuelles en ce moment

Pas de douleur

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

Pas de douleur

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

Pas de douleur

2016 Fibromyalgia Diagnostic Criteria

- Widespread pain index (WPI) and symptom severity score (SSS)
 - WPI ≥ 7 and SSS ≥ 5 OR WPI 4-6 and SSS ≥ 9

2. Generalized pain: pain in 4/5 regions

3. Symptoms present ≥ 3 months

The fibromyalgia diagnosis can now be made irrespective of other diagnoses (you do not need to rule out all other conditions that could explain the symptoms, if criteria 1-3 are all met).

1. Widespread pain index (WPI)

In the past week, where have you had pain? (check all that apply)

Left upper region (1)

- L jaw*
- L shoulder girdle
- L upper arm
- L lower arm

Right upper region (2)

- R jaw*
- R shoulder girdle
- R upper arm
- R lower arm

Axial region (5)

- Neck
- Upper back
- Lower back
- Chest*
- Abdomen*

Left lower region (3)

- L hip (buttock/trochanter)
- L upper leg
- L lower leg

Right lower region (4)

- R hip (buttock/trochanter)
- R upper leg
- R lower leg

Total: _____ WPI score (add up boxes checked, 0-19)

_____ Number of regions checked (excluding items in italics); use this for criterion #2.

Symptoms Severity Score (SSS)

For each of the following, for the past week, rate

	0=No problem	1=slight or mild problem, often mild or intermittent	2=moderate, considerable problem, often present	3=severe, pervasive, continuous, life-disturbing
Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Waking unrefreshed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cognitive symptoms	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

WPI=12

In the past week, have you been bothered by any of the following?

	0=No problem	1=Problem
Headaches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pain or cramps in lower abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SSS=4

Total SSS: _____ (0-12)

Summary:

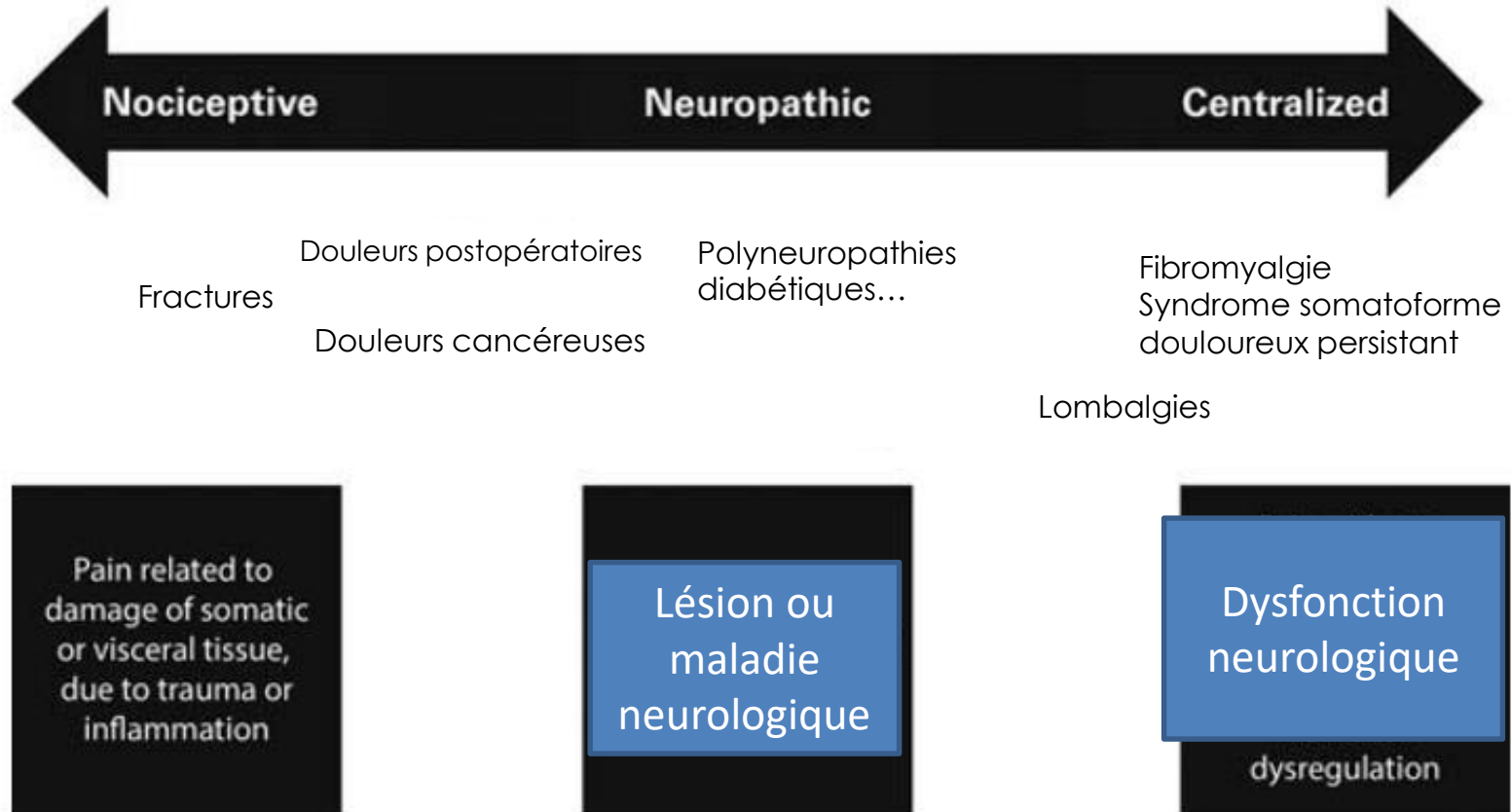
- 1. Criterion 1 is met if you have EITHER**
 - WPI ≥ 7 and SSS ≥ 5 OR
 - WPI 4-6 and SSS ≥ 9
- 2. Generalized pain: met if you checked pain in 4/5 regions (not including items in italics)**
- 3. Symptoms present ≥ 3 months**

Fibromyalgia is diagnosed if you meet all 3 criteria 1-3, independent of whether other diagnoses contribute to these symptoms. This is new: FMS diagnosis used to require that there be no other diagnosis to explain the findings.

2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria

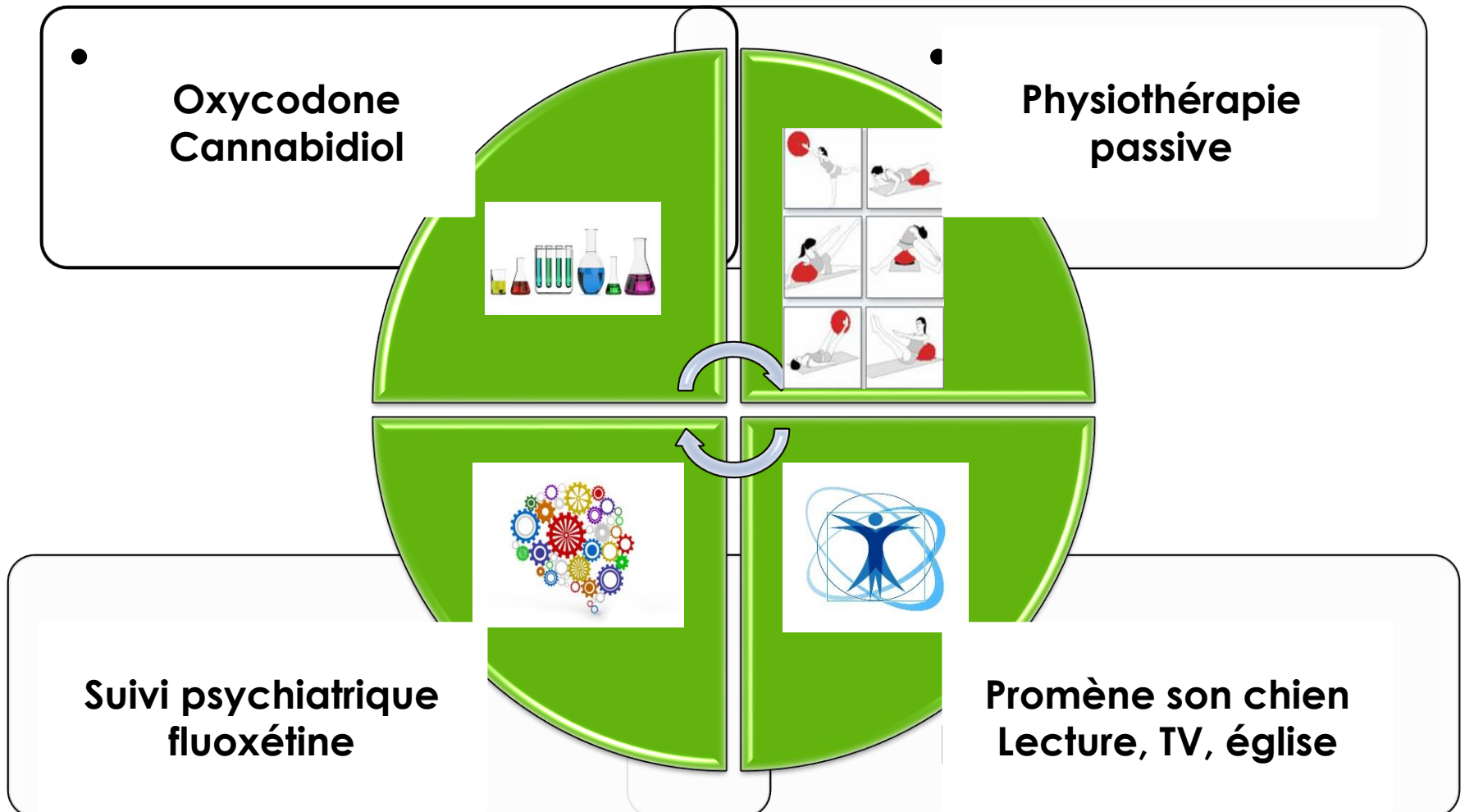
Wolfe F. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2016

Continuum des douleurs



déséquilibres neurochimiques
et réorganisation anatomique
dans le SNC

Approche multimodale des douleurs chroniques

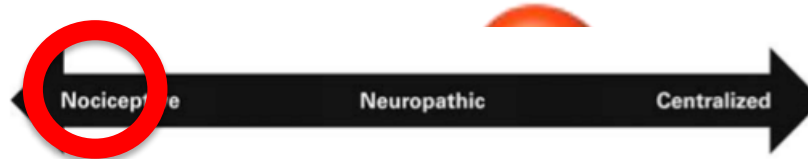


**3 Raisons pour ne pas
prescrire de l'oxycodone
chez cette patiente....**



1. Inefficacité





Opioid

che

- 22 é
- Oxy
- hydr
- bupr
- Rédu
- 0.35 to -
- Améli
- 0.17, W
- Pas de
- formes
- Diminu
- durée s

- Faible bénéfice
antalgique à court
terme
- Pas d'intérêt à
augmenter les doses
- Efficacité n'est pas un
argument pour le choix
de la molécule

h (1)

5% CI -

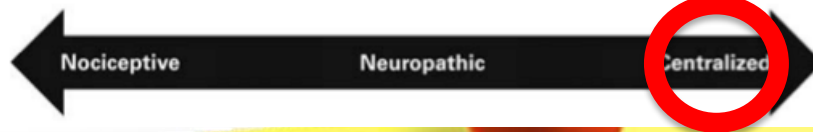
35 to -

es



Revue Cochrane de la douleur neuropathique

- Oxycodone pour la douleur neuropathique post-herpétique
 - Fentanyl pour la douleur neuropathique CRPS, post-herpétique
 - Hydromorphone pour la douleur neuropathique
 - Buprénorphine pour la douleur neuropathique
- Evidence insuffisante pour étayer ou réfuter l'efficacité des opioïdes forts
 - Evidence de très faible qualité pour l'oxycodone dans les douleurs neuropathiques diabétiques et post-herpétiques



Revue

et

- Oxycodone
- aux critères
- 2 études
- terme de
- fonction
- sans opioïdes

• Aucune évidence de l'efficacité des opioïdes forts

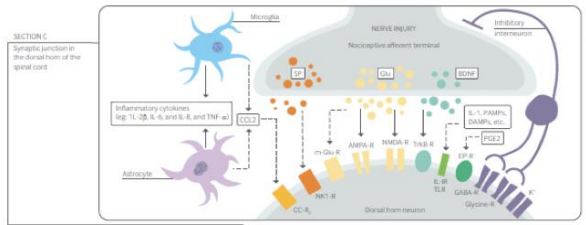
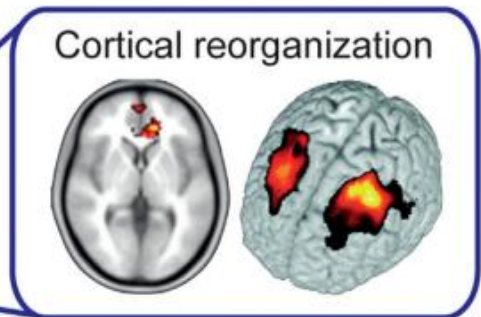
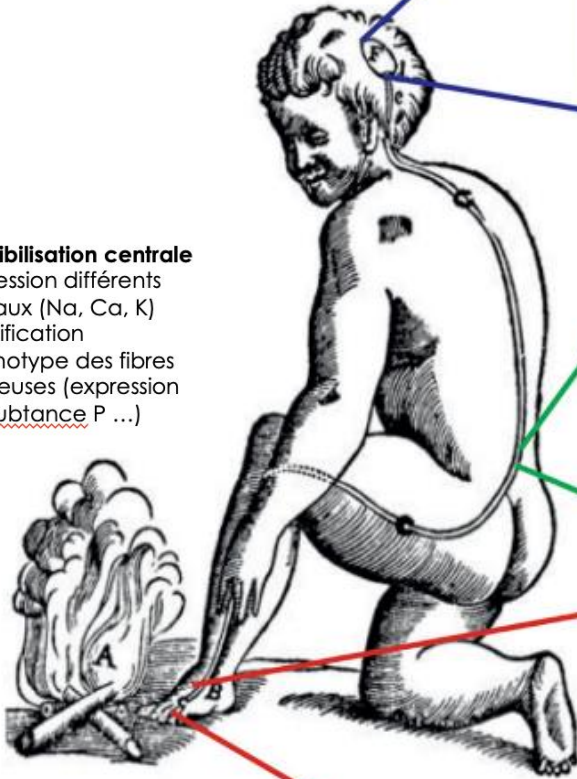
dant

g
ores
bles

Douleurs chroniques primaires et secondaires

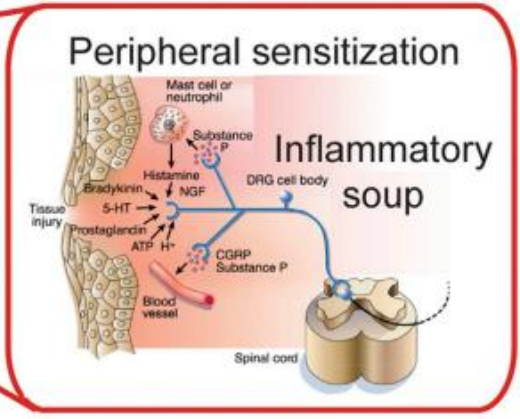
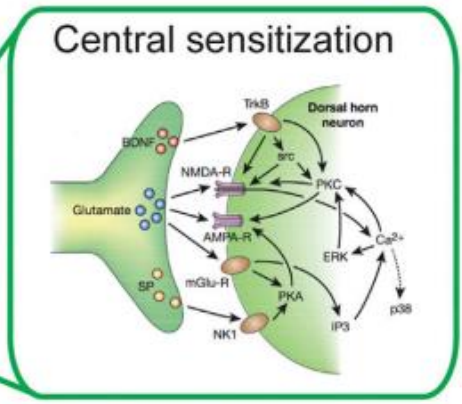
Ces altérations peuvent maintenir une sensation douloureuse même s'il n'y a plus de stimulations périphériques

Descartes, 1644

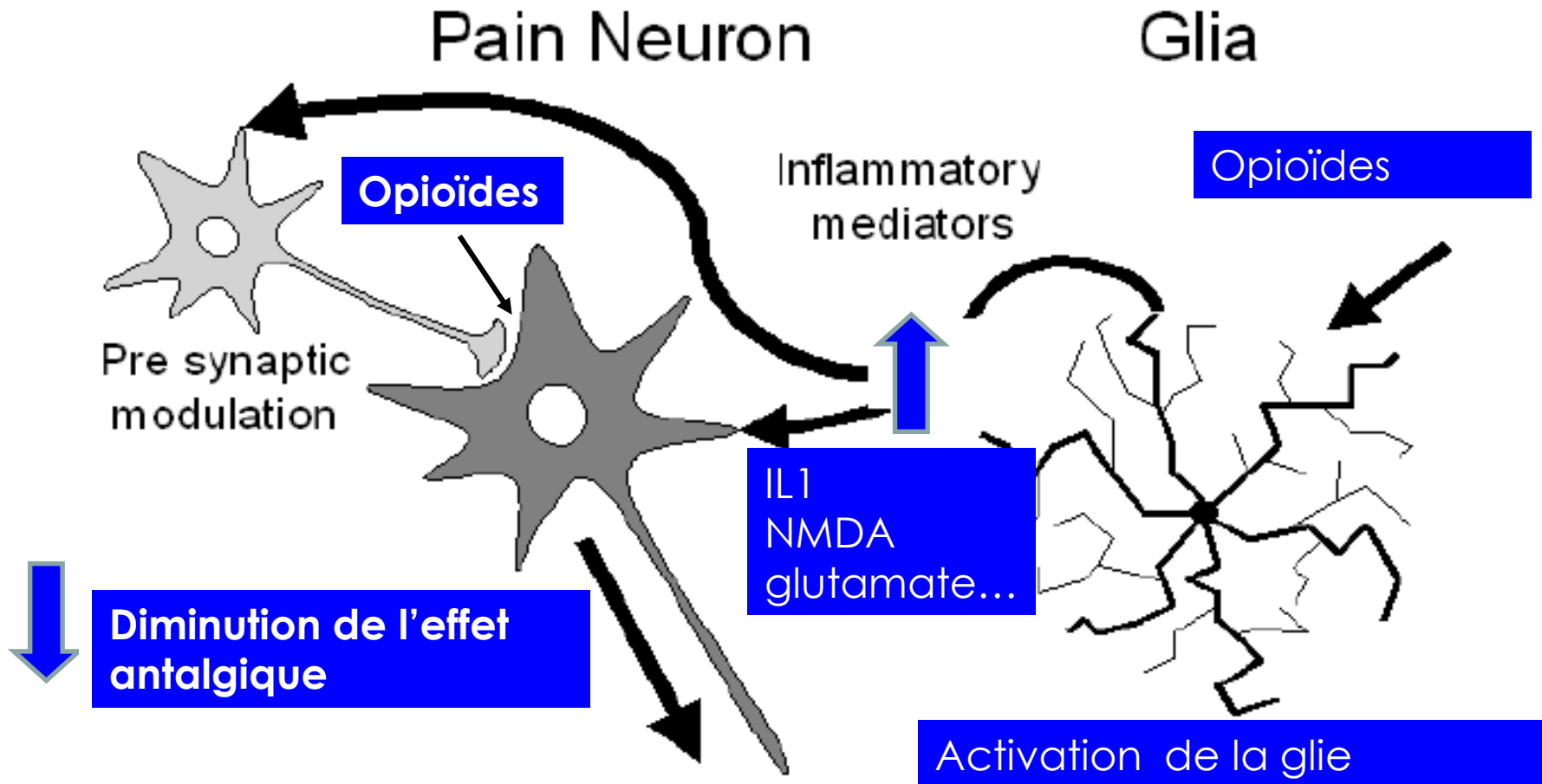


Sensibilisation centrale
 ↑ Expression différents canaux (Na, Ca, K)
 Modification phénotype des fibres nerveuses (expression de substance P ...)

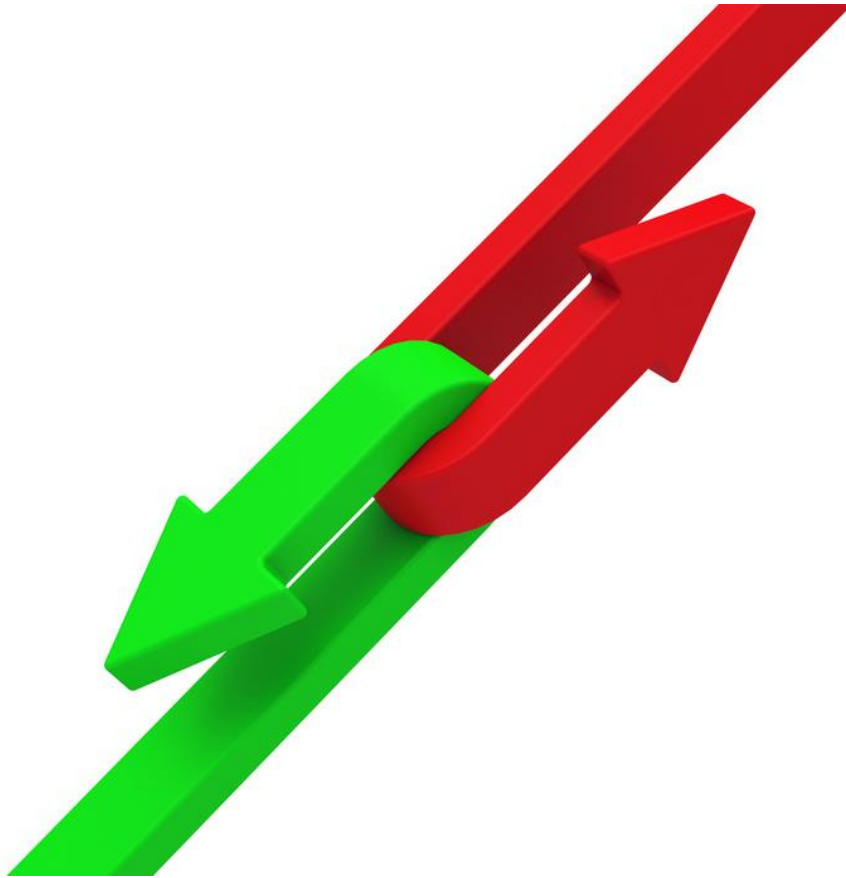
Cohen SP & Mao J BMJ 2014;348:f7656



hyperalgésie induite?



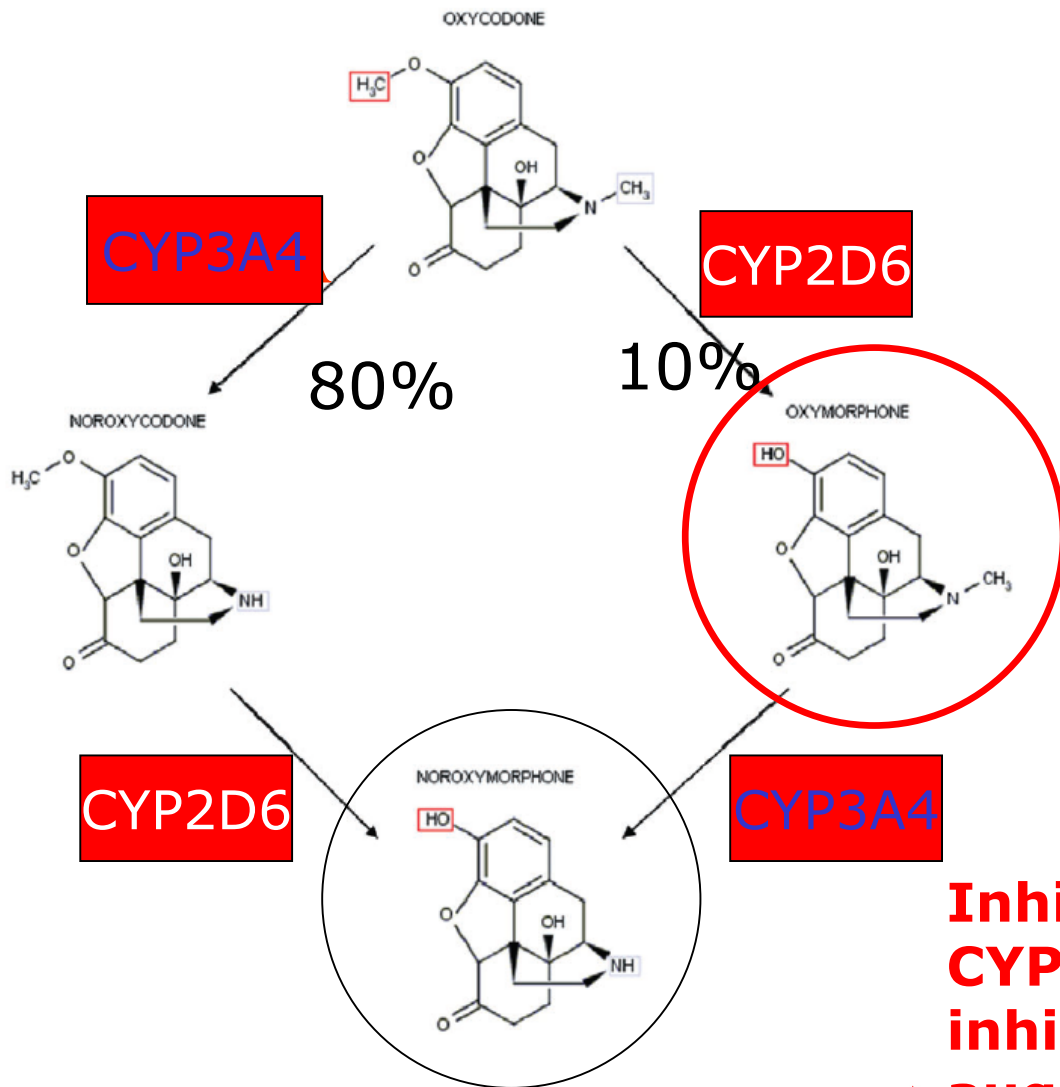
2. interaction médicamenteuse



Métabolisation hépatique des opioïdes

Molécule	Métabolisme hépatique	Métabolite actif
Buprénorphine	CYP3A4 Glucuronidation UGT1A1, UGT2B7	Norbuprenorphine
Codéine	CYP3A4 CYP2D6 Glucuronidation UGT2B7, UGT 2B4	Morphine
Fentanyl	CYP3A4	
Hydromorphone	Glucuronidation UGT2B7	
Méthadone	CYP2B6, CYP3A4 CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6	
Morphine	Glucuronidation UGT2B7	Morphine-6-glucuronique
Oxycodone	CYP3A4 CYP2D6	(Noroxycodone) Oxymorphone
Tapentadol	Glucuronidation UGT1A9, UGT12B7	
Tramadol	CYP2B6, CYP3A4 CYP2D6	M1

Interaction



Inhibition CYP2D6: peu d'impact clinique

Inhibition CYP3A4 : augmentation analgésie et EI

Induction CYP3A: diminution analgésie



**Inhibition simultanée CYP2D6 et 3A4 ou inhibition CYP3A4 chez PM 2D6
→ augmentation of oxycodone**

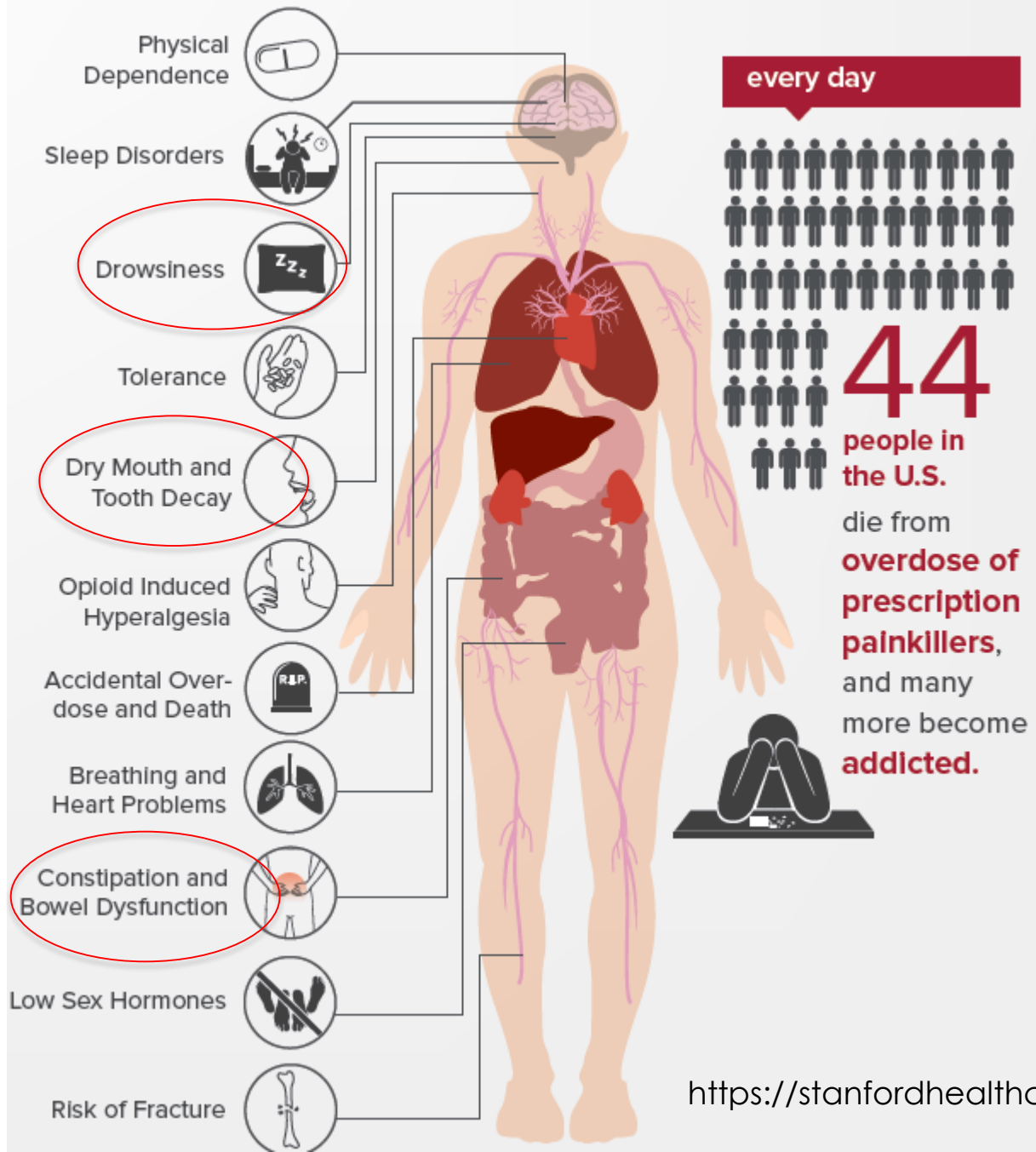
3. Effets indésirables



Janaburson

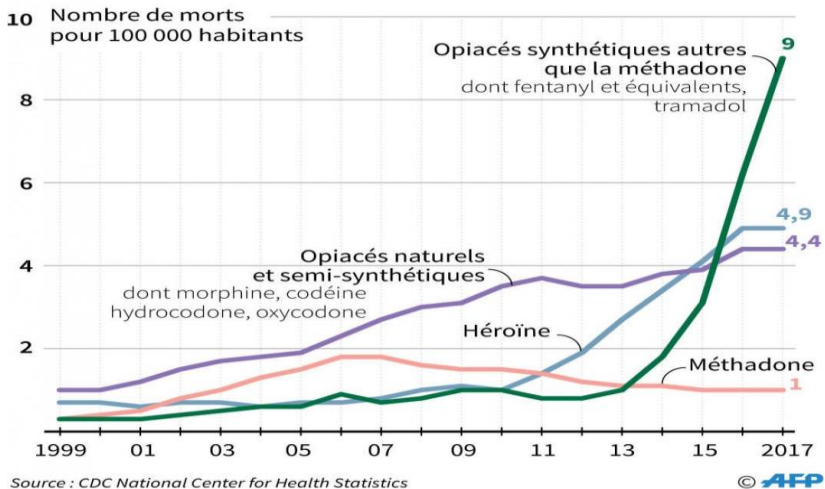
Side effects of long-term opioid use

Environ 80%
des patients
présentent un
ou des effets
indésirables



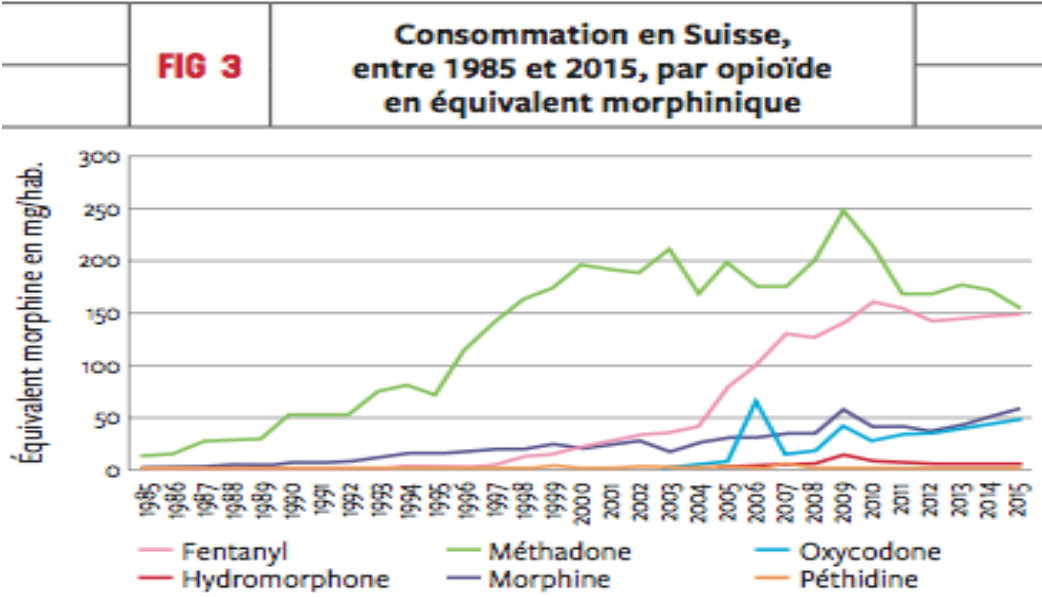
Les morts par overdose aux États-Unis

Taux de mortalité annuel, par type d'opiacés



<https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db294.htm>

McKinsey Advised Purdue Pharma How to 'Turbocharge' Opioid Sales, Lawsuit Says

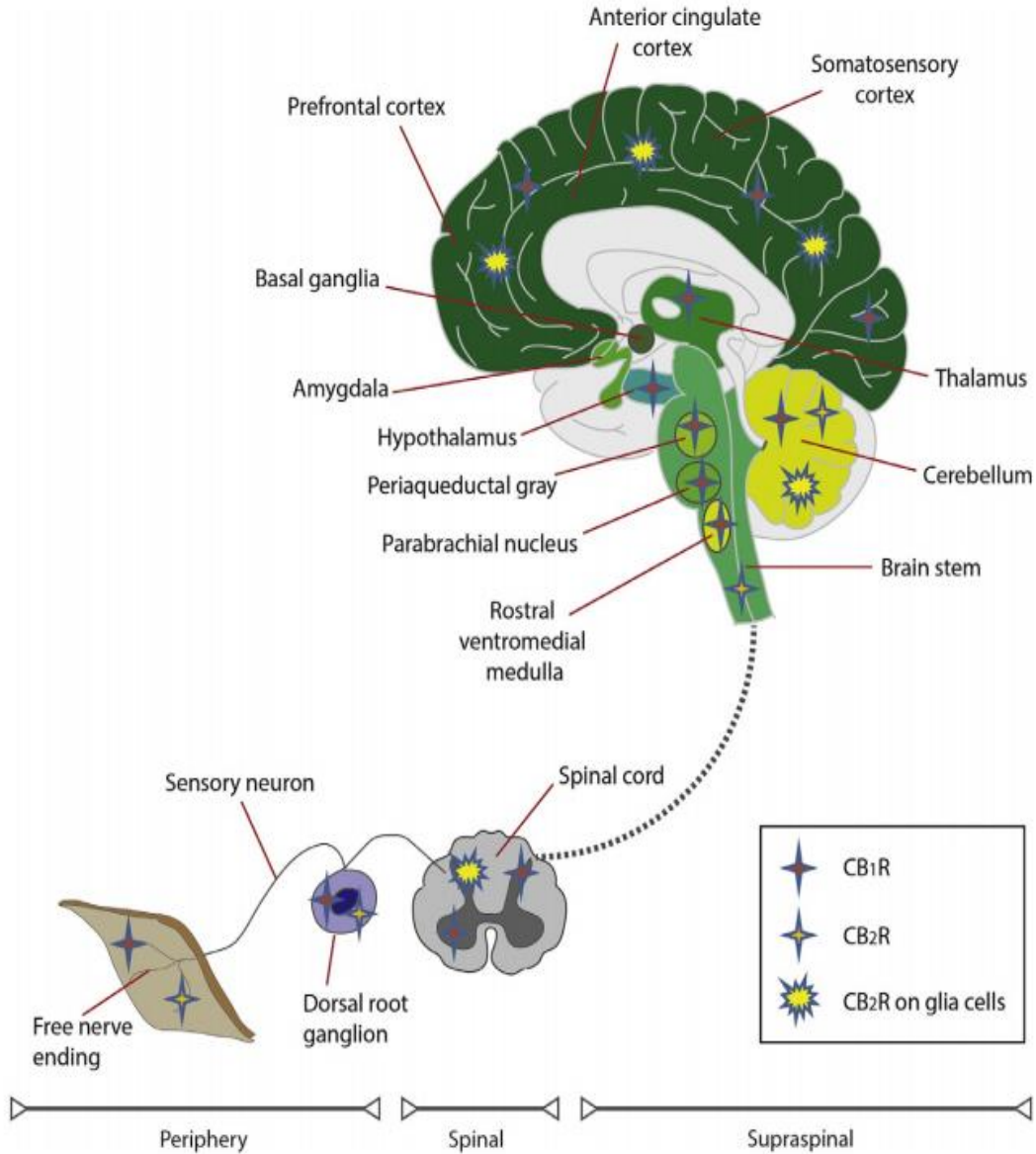


Ruchat D et al. Rev Med Suisse 2018

Guidelines de prescription lors de douleurs chroniques primaires et secondaires

- Optimiser les approches non médicamenteuses et médicamenteuses sans opioïdes
- Stabiliser d'abord les problèmes psychiatriques
- Éviter si abus (médicaments, OH, drogues...)
- Faire un essai avec un opioïde : évaluation douleur ET activité et humeur. Stop si pas d'amélioration
- Éviter doses >90mg équivalent morphine/j

Localisation des récepteurs sur les voies et sites nociceptifs



Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies

Emily Stockings^{a,*}, Gabrielle Campbell^a, Wayne D. Hall^{b,c}, Suzanne Nielsen^a, Dino Zagic^a, Rakin Rahman^a, Bridin Murnion^{d,e}, Michael Farrell^a, Megan Weier^a, Louisa Degenhardt^a

Table 6

Summary of key statistics on the effectiveness of cannabinoids for chronic noncancer pain in randomised controlled trials.

Outcome	Pooled odds ratio (95% CI)	Pooled event rate (%), cannabinoid vs placebo	Number needed to treat to benefit (NNTB) (95% CI)
Pain outcomes			
30% reduction in pain	1.46 (1.16-1.84)	29.0% vs 25.9%	24 (15-61)
50% reduction in pain	1.43 (0.97-2.11)	18.2% vs 14.4%	*
Patient global impression of change			
Perceived "much" to "very much" improved	1.62 (1.34-1.96)	18.9% vs 11.8%	38 (27-62)
	Pooled odds ratio (95% CI)	Pooled event rate (%), cannabinoid vs placebo	Number needed to treat to harm (NNTH) (95% CI)
Adverse events			
All-cause adverse events	2.33 (1.88-2.89)	81.2% vs 66.2%	6 (5-8)
Study withdrawals—adverse events	3.47 (2.64-4.56)	15.8% vs 4.6%	40 (35-49)

Bold font indicates a statistically significant result. Only categorical outcomes with a moderate or higher GRADE rating are reported here.

* Number needed to treat to benefit unable to be calculated as the pooled odds ratio crossed the line of no effect.

CI confidence interval

Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review)

Douleurs neuropathiques

Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W

Cannabis-based medicines compared with placebo for chronic neuropathic pain

Patient or population: adults with chronic neuropathic pain

Settings: outpatient study centres and hospitals in Europe and North America

Intervention: cannabis-based medicines (smoked cannabis; oral plant-based (dronabinol) or synthetic tetrahydrocannabinol (THC) (nabilone); oromucosal spray of THC and cannabidiol (CBD))

Comparison: placebo

Outcomes	Probable outcome with intervention 95% CI	Probable outcome with placebo	Relative effect Risk difference (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Participant-reported pain relief of 50% or greater	209 per 1000 (196 to 222)	173 per 1000	0.05 (0.00 to 0.09)	1001 (8 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	NNTB 20 (11 to 100)
Patient Global Impression of Change much or very much improved	261 per 1000 (246 to 276)	211 per 1000	0.09 (0.01 to 0.17)	1092 (6 studies)	⊕○○○ very low ^{1,3,4}	NNTB 11 (6 to 100)
Withdrawals due to adverse events	104 per 1000 (99 to 107)	47 per 1000	0.04 (0.02 to 0.07)	1848 (13 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	NNTH 25 (16 to 50)
Serious adverse events	66 per 1000 (63 to 69)	52 per 1000	0.01 (-0.01 to 0.03)	1876 (13 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	NNTH not calculated
Participant-reported pain relief of 30% or greater	377 per 1000 (358 to 396)	304 per 1000	0.09 (0.03 to 0.15)	1586 (10 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	NNTB 11 (7 to 33)

15 RCT (N=1750 participants)

EFIC position: chronic pain

Key point: Cannabis-based medicines can be considered as third-line therapy for chronic neuropathic pain.

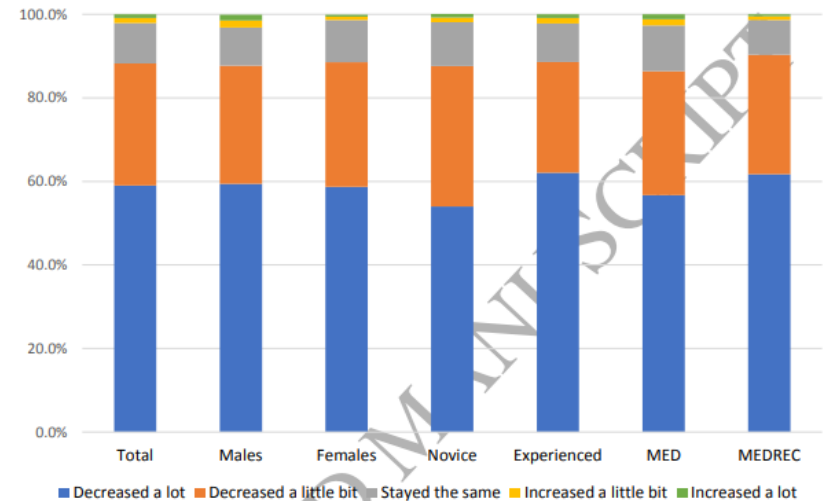
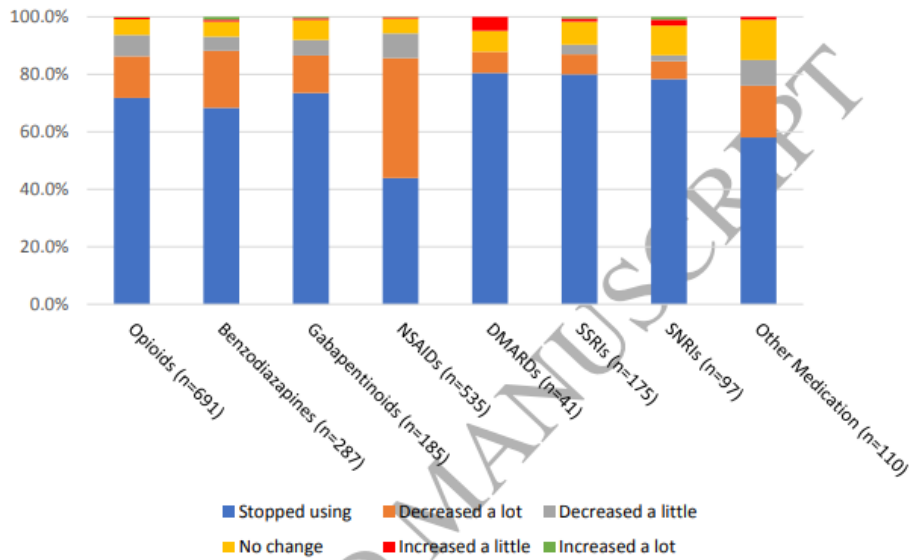
Key point: Nabiximols oromucosal spray can be considered as part of an add-on individual therapeutic trial * for cancer pain without sufficient relief from opioids or other established analgesics.1*

Key point: In exceptional cases, cannabis-based medicines can be considered as an individual therapeutic trial, if all established treatments have failed and after careful analyses and multidisciplinary assessment.

Dans la réalité

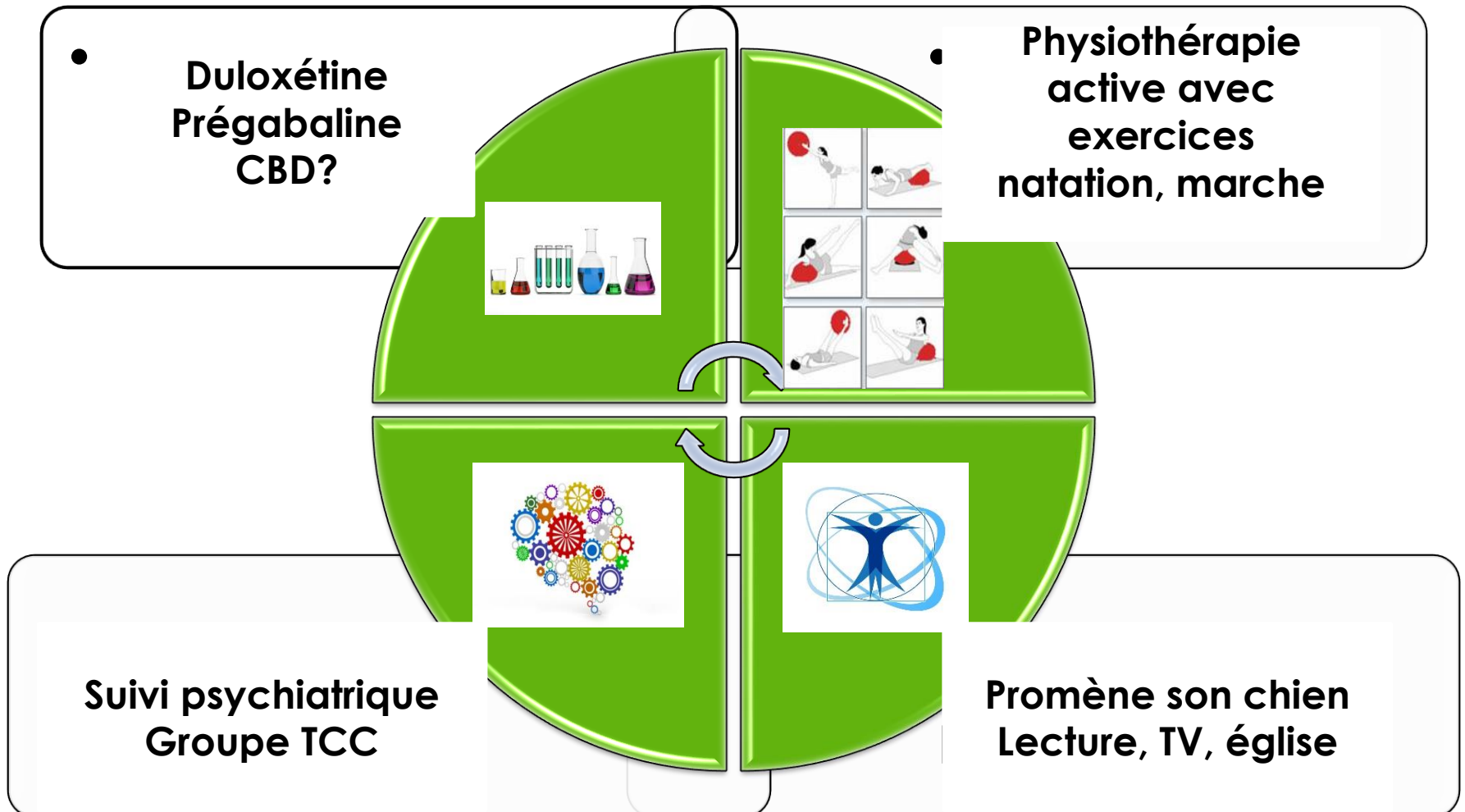
- Selon plusieurs études, les utilisateurs de cannabis médical aux US, Canada et Israël souffrant de douleurs chroniques rapportent une diminution d'environ 50% des opioïdes (voire substitution), moins d'EI et une meilleure qualité de vie.
- Questionnaire online: pour quels symptômes; quelles modifications; pour quelles raisons substitution pour médicaments ou autres substances (OH...)
- 1,321 participants ; 37% utilisation de cannabis >1 an; 52% uniquement cannabis médical; 16% opioïdes
- 80% pour substitution : deux raisons: meilleure gestion des symptômes et réduction des EI

Substitution et évolution des douleurs



Il faut des études prospectives longitudinales ...

Approche multimodale des douleurs chroniques



Merci de votre attention

