

Nouveautés en antalgie

8 mars 2007

Dr David GUIGOU

Neuropathies: diagnostic

- Les éléments diagnostics traditionnels
- Les insuffisances de diagnostic
- La grille DN4

Les différentes douleurs -2

	Nociceptives	Neuropathiques
Mécanisme	Excès de stimulation des nocicepteurs	Lésion d'un nerf
Topographie	Loco-régionale	Dermatomes: racines plexus, troncs
Irradiation		Trajet des nerfs atteints
horaires	Fond: mécanique et/ou inflammatoire Surajoutées: incidentes, récurrentes, paroxystiques	Fond +/- permanent avec fulgurances inopinées

Les différentes douleurs -3

	Nociceptives	Neuropathiques
Caractère	Torsion, écrasement, compression, hématome, coup, pesanteur, déchirure, poignard, broiement, arrachement.	Fond: brûlure, striction Fulgurances: éclairs, arcs électriques, piqûres d'aiguille.
Examen neurologique	Hyperesthésie élargie	Paresthésie Allodynie, hyperesthésie, hyperpathie. Hypo- anesthésie, anomalie des réflexes ou de la motricité
Traitements	Antalgiques classiques OMS	Antiépileptiques Antidépresseurs, TENS, neurochirurgie

Neuropathies: diagnostic

- Brûlure
- Sensation de froid douloureux
- Décharges électriques
- Fourmillement
- Picotement
- Engourdissement
- Démangeaison
- Hypoesthésie au tact
- Hypoesthésie à la piqueure
- Le frottement

4 sur 10 est la
valeur seuil
de ce
questionnaire

Neurontin

Neurontin

- Indication

- Douleur post zostérienne de l'adulte
- Épilepsie partielle

Ne pas interrompre brutalement en raison du risque de rebond épileptique

- Galénique:

- Gélules : 100mg, 300 mg, 400 mg
- Comprimés: 600 mg, 800 mg

- Posologie

900 à 3600 mg/j en 3 prises

Incrémentation progressive par pallier de 300mg/3 tous les 3 jours selon le schéma: soir soir matin, soir matin midi

Neurontin : précautions

- Précaution d'emploi en cas d'allaitement
A ne pas interrompre en cas de grossesse

Effets secondaires

Somnolence, ataxie, vertiges, nervosité, insomnie, nystagmus, paresthésie

Agitation, irritabilité

Asthénie, céphalées,

Prise de poids

Nausée, anorexie

Rares réactions de cytolyse hépatique

Diplopie en cas de surdosage (qui peut être massif (49 g/j)

Neurontin : Pharmacologie

$\frac{1}{2}$ vie = 5 heures

=> prise toutes les 8 heures

Pas e liaison aux protéines plasmatiques

Élimination rénale pure

Non métabolisée

Lyrical

Lyrica

Indications:

- Épilepsie
- Douleur neuropathique (post zostérienne et diabète)
- Crise anxieuse généralisée

Galénique

gélules à 25, 50, 75, 100, 150, 200 et 300 milligrammes

Contre indication

aucune

Pharmacologie

pas de métabolisme. Elimination rénale pure

pas de liaison protéique, n'inhibe pas les autres médicaments

Dialysable par hémofiltration

Lyrica: initiation

Vidal :

débuter à 75 mg/j matin et soir.

augmentation à 300 mg/j en 2 prise à J7

maximum de 600 mg/j

Expérience personnelle:

débuter à doses inférieures car associée à mauvaise tolérance

=> 50 mg x2/j voire 25 mg le soir pendant 2 j puis matin et soir si âgé ou insuffisance rénale

augmentation par paliers adjacent soir puis matin-soir tous les 7 jours

Arrêt dès que le palier thérapeutique est atteint

Lyrica: effets secondaires

Souvent à l'origine d'un arrêt d'observance thérapeutique

Étourdissement, somnolence, vertiges, Tb de la marche

Ébriété, asthénie, oedèmes périphérique,

Ataxie, trouble de la coordination, tremblements, Tb de mémoire et de l'attention

Euphorie, confusion, irritabilité

Augmentation de l'appétit, prise de poids

Vision trouble, diplopie

Dyspnée, sécheresse nasale, xérostomie

Vomissement, constipation

Lyrica: sevrage

Insomnie, céphalées, Sd grippal, diarrhée, nervosité dépression, douleurs diffuses, sudation, étourdissement

Il convient de ne pas arrêter le traitement brutalement mais de baisser les posologies aux palier antérieur tous les 2 jours. Le Vidal° conseille un arrêt progressif sur 7 jours

Trileptal

Trileptal

Indication:

crise d'épilepsie partielle

Douleur neuropathique = Hors AMM alors que le Tégrétol°
à l'AMM pour les N5

Galénique

Comprimés à 150, 300 et 600 mg sécables

Sol. buv à 60 mg/ml pipette graduée par ml

Contre indication

allergie à la carbamazépine

Trileptal: pharmacologie

Absorption digestive complète

Métabolisme hépatique. Seul le métabolite (DMH) est actif

Élimination rénale du métabolite : $\frac{1}{2}$ vie = 9,3 heures

Liaison protidique = 40%, à l'albumine

Action :

 blocage des canaux sodiques voltage dépendants

 ↑ conductance du K⁺

 modulation des canaux Ca⁺⁺ voltage dépendants

!!! Si insuffisance rénale => diminution des poso; Quand Cl = 30ml/min $\frac{1}{2}$ vie augmente à 19 heures

!!! Personne âgée => diminuer les posologies

Trileptal: mise en place

Chez adulte :

paliers de 300 mg à augmenter selon le schéma « Soir puis matin et soir » tous le 5 jours

Chez p. âgée ou ins rénal : début à demi dose. Palier demi dose.

Chez l'enfant : 10 mg/kg/j. Paliers de 10 mg/kg de poids

Augmenter jusqu'à la poso efficace, répartie en 2 prises quotidiennes

Poso max

2400 mg/j chez l'adulte,

46 mg/kg de poids/j chez enfant

Surveillance: iono sang, bilan hépatique et NFS
à l'initiation, à J21, J60 et J90

Trileptal: effets secondaires

Ils sont importants et justifient une augmentation progressive et le consentement du patient

Très fréquent

somnolence: **elle disparaît spontanément au bout de 5 jours**

céphalées, vertiges, asthénie

diplopie

nausées vomissements

Fréquents

hyponatrémie (réversible à la diminution de poso)

confusion, dé »pression, agitation,

Ataxie, tremblement, amnésie, Tb attention, nystagmus

Vertiges

Diarrhée, constipation

acnée

Rare:

leucopénie, thrombopénie

↑Ez hépatiques

Actiq

Fentanyl par dispositif
d'application transmuqueux

Actiq

Dispositif d'administration transmuqueux de fentanyl

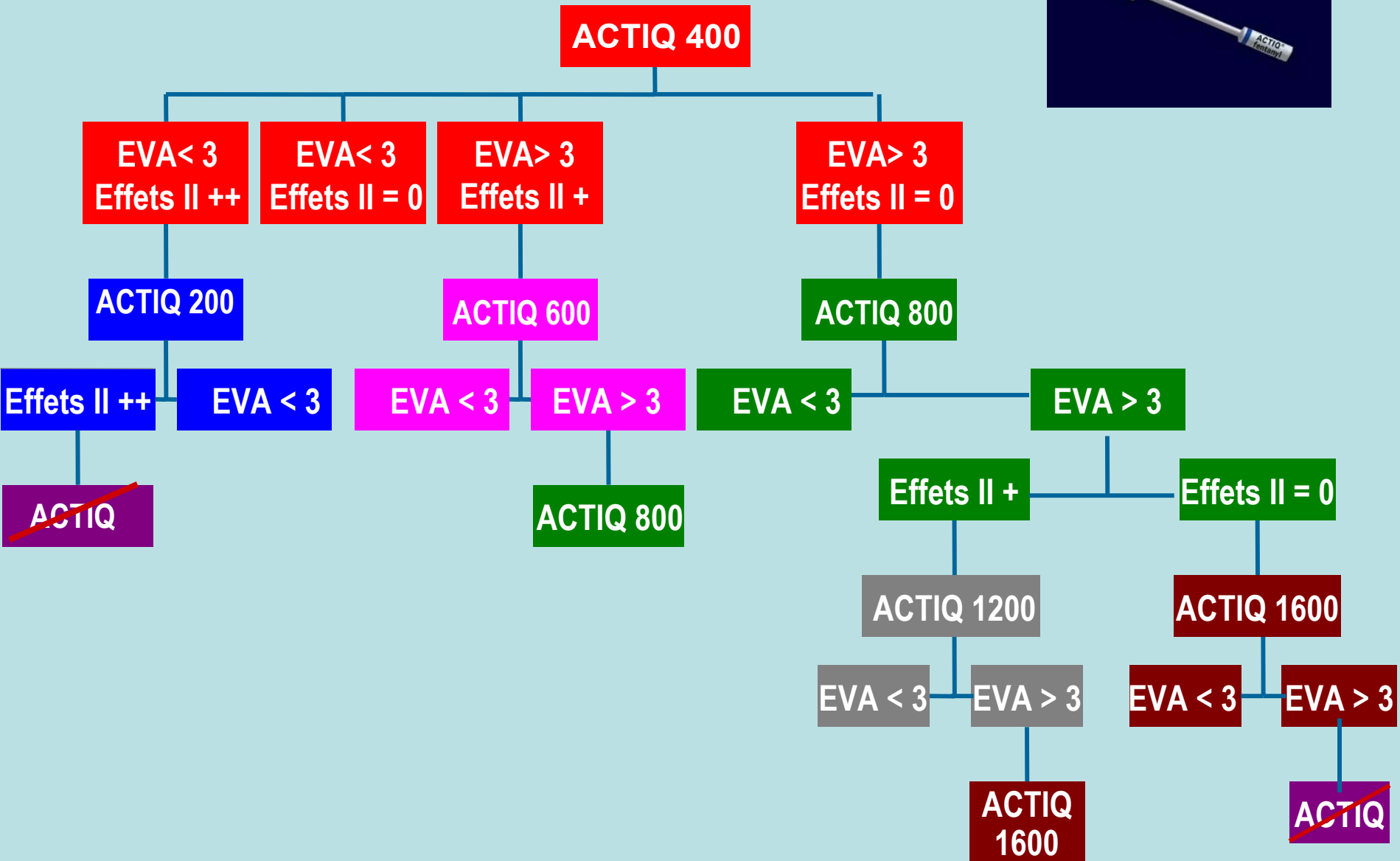
Indication: douleurs paroxystiques cancéreuses ben association avec un traitement de fond

Posologies 200 400, 600, 800 et 1600 μ grammes

Mode d'administration:

Application par frottement sur la face interne de la joue jusqu'à dissolution du composé galénique

Il n'existe aucune corrélation entre le traitement de fond et la posologie des interdoses => titration obligatoire. Surveillance par un professionnel de santé.



Actiq:

Adaptation du traitement de fond

au dessus de 4 ADP (soit $ID > 4/j$), il convient d'augmenter la posologie de fond

Pharmacologie

- Molécule très lipophile, 80% de liaison aux prot. sériques. Séquestre premier des organes puis des muscles et tissus adipeux
- Absorption rapide par la muqueuse buccale (=25%), lente par la muqueuse intestinale avec premier passage hépatique important (=75%). => 50% de biodisponibilité par chacune des 2 voies d'absorption
- Métabolisme hépatique => pas d'action antalgique des métabolite => !!! Si insuffisance hépatique
- Élimination rénale des métabolites

Actiq:

Précaution d'emploi

enfant : posologie initiale non testée

personne âgée: élimination + lente => accumulation

grossesse: risque de sevrage c/o le nouveau né

Associations:

- ↑ biodispo: jus de pamplemousse, ritonavir, macrolides, kétonazole
- Attention aux dépresseurs du SNC (respiration)

E2:

céphalées, asthénies

nausées, vomissements

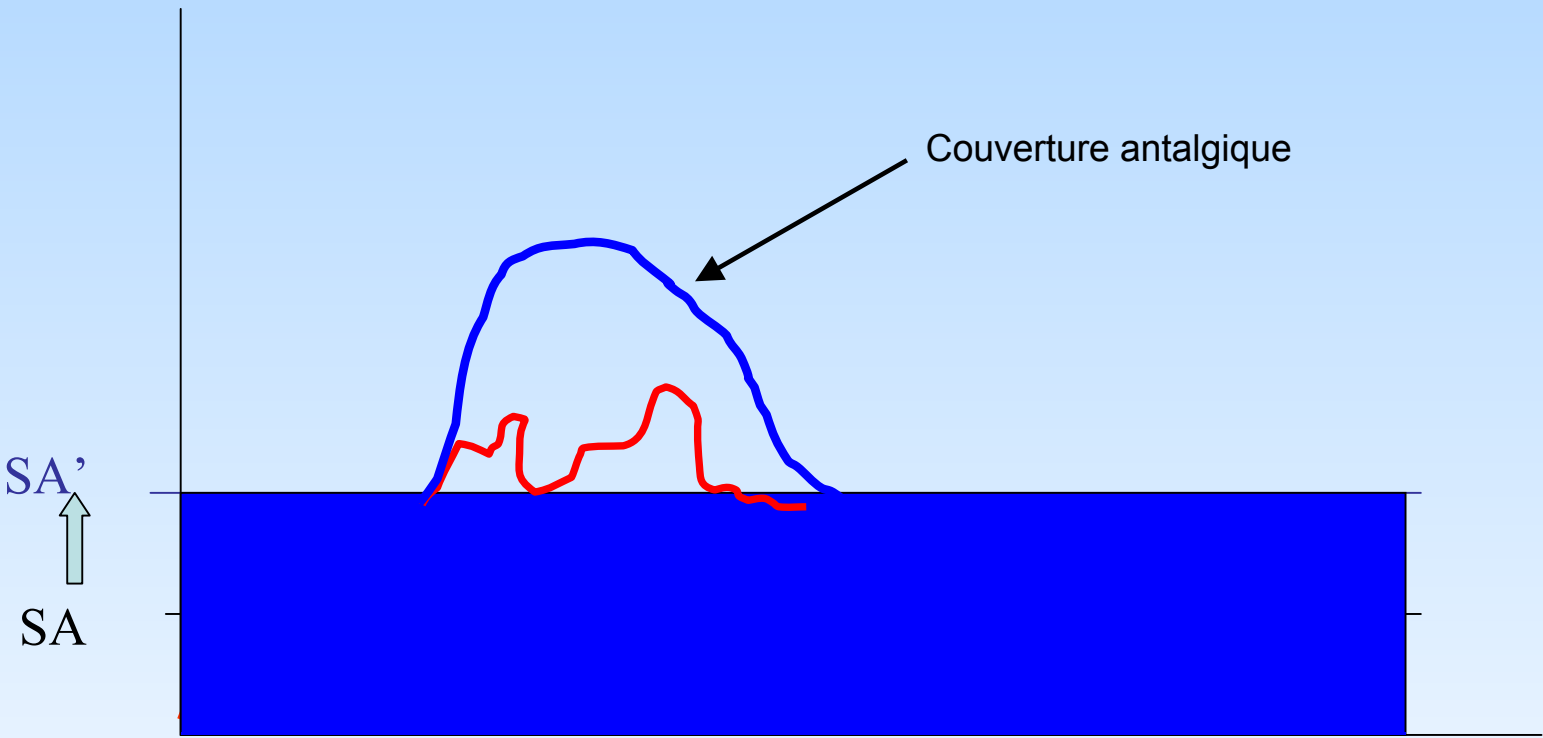
constipation

anxiété, confusion, vertiges, xérostomie

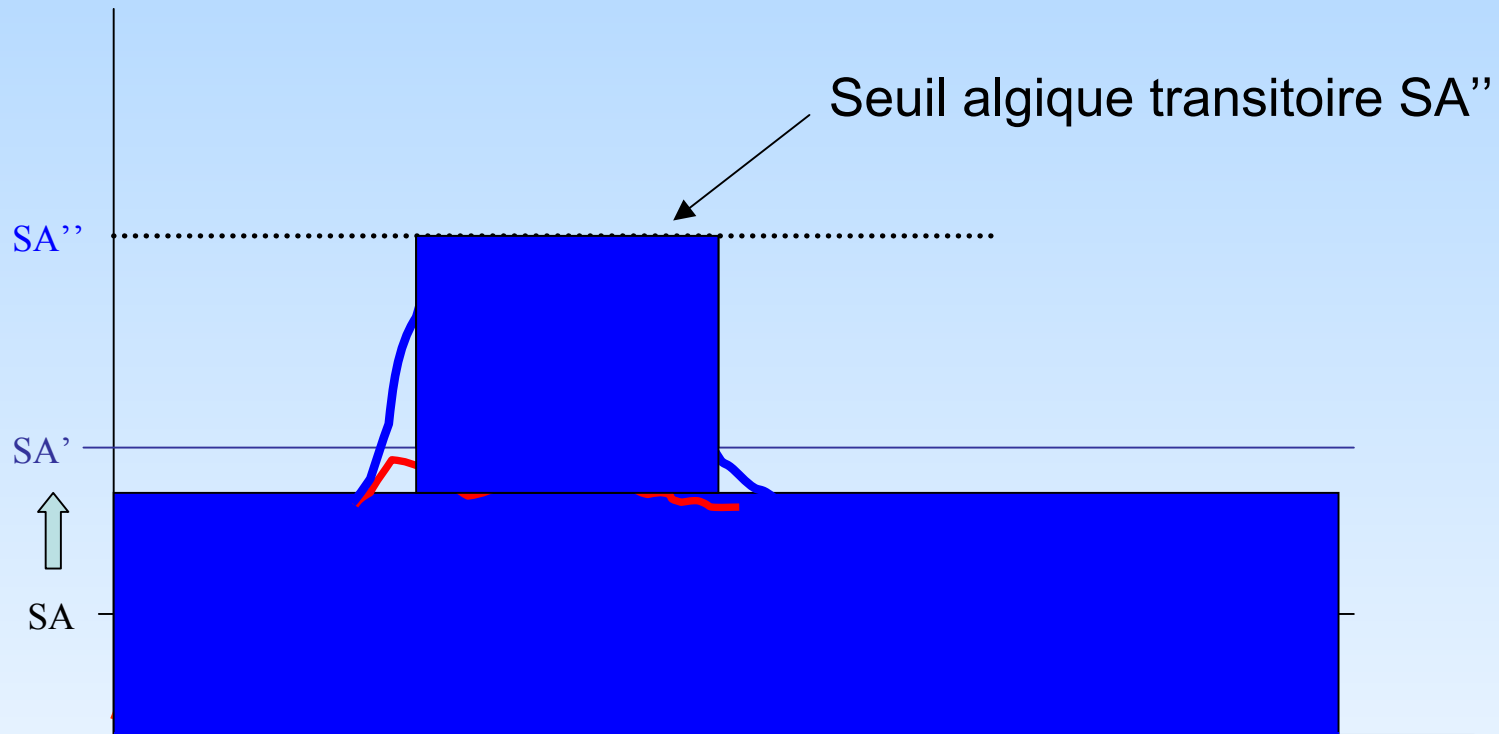
prurit, sueurs, troubles de la vision

PCA

Objectif du traitement morphinique L'interdose classique à LI



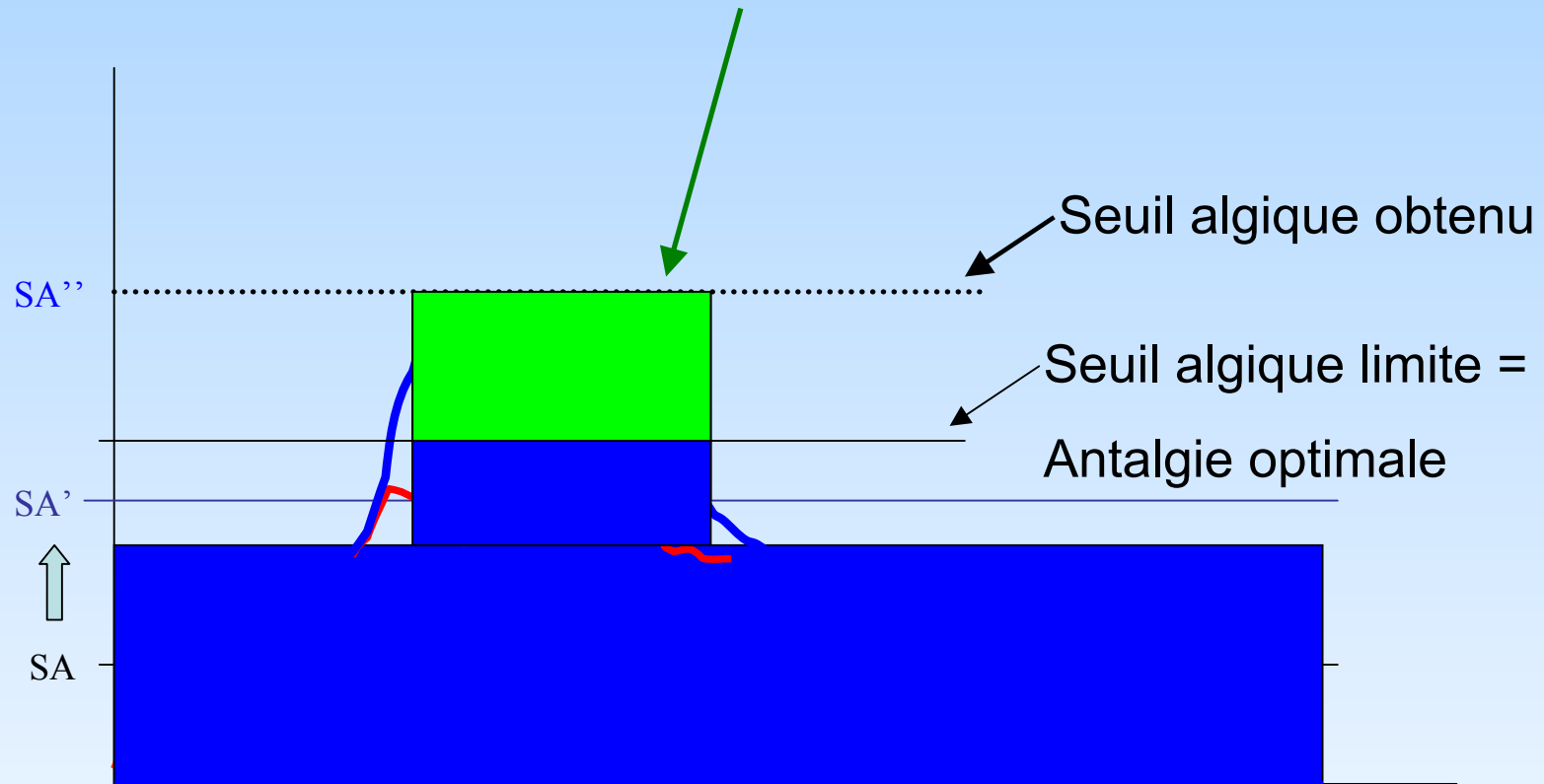
Les limites de l'interdose classique : la tolérance



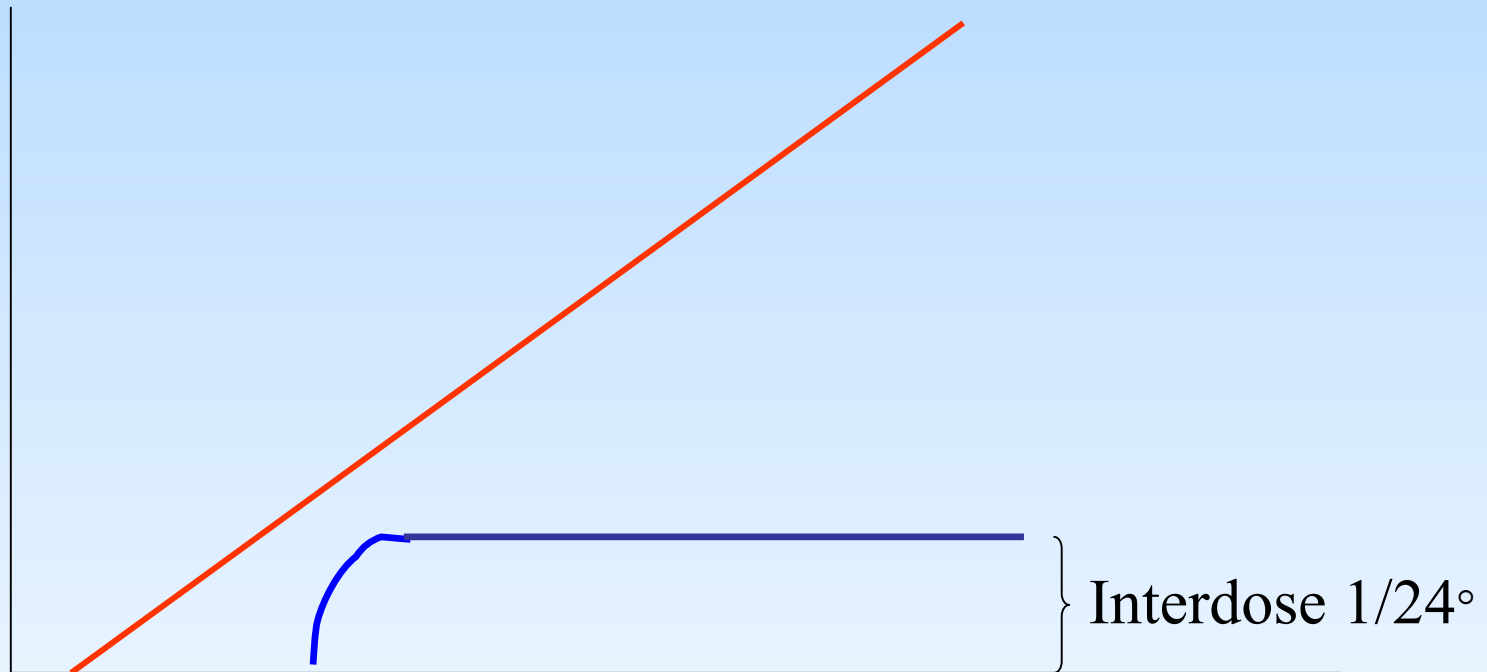
Objectif du traitement morphinique

:

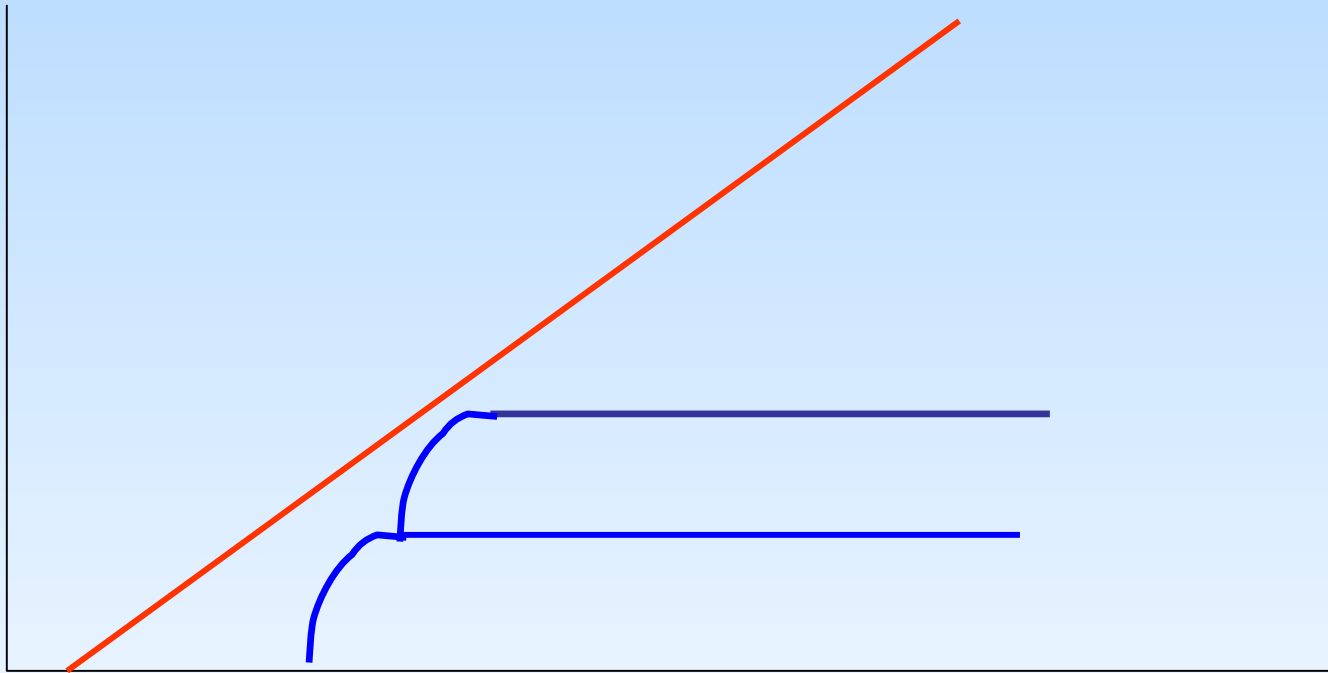
un excédent



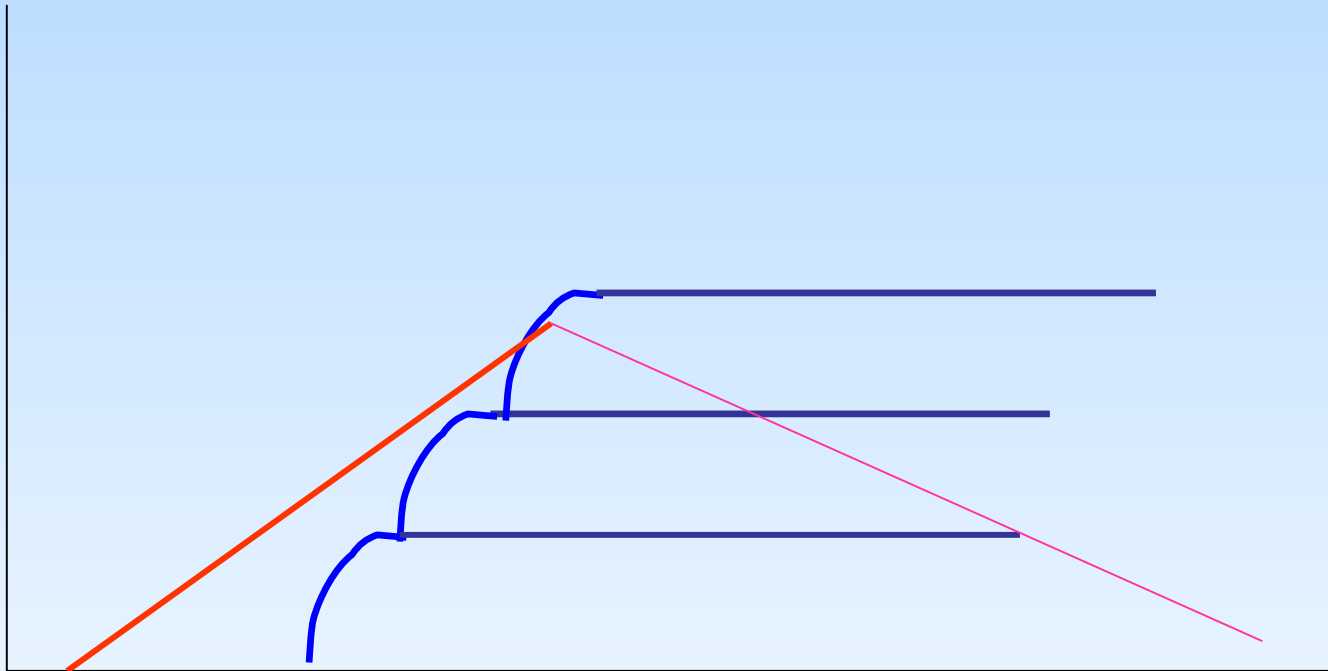
L'interdose auto-administrée



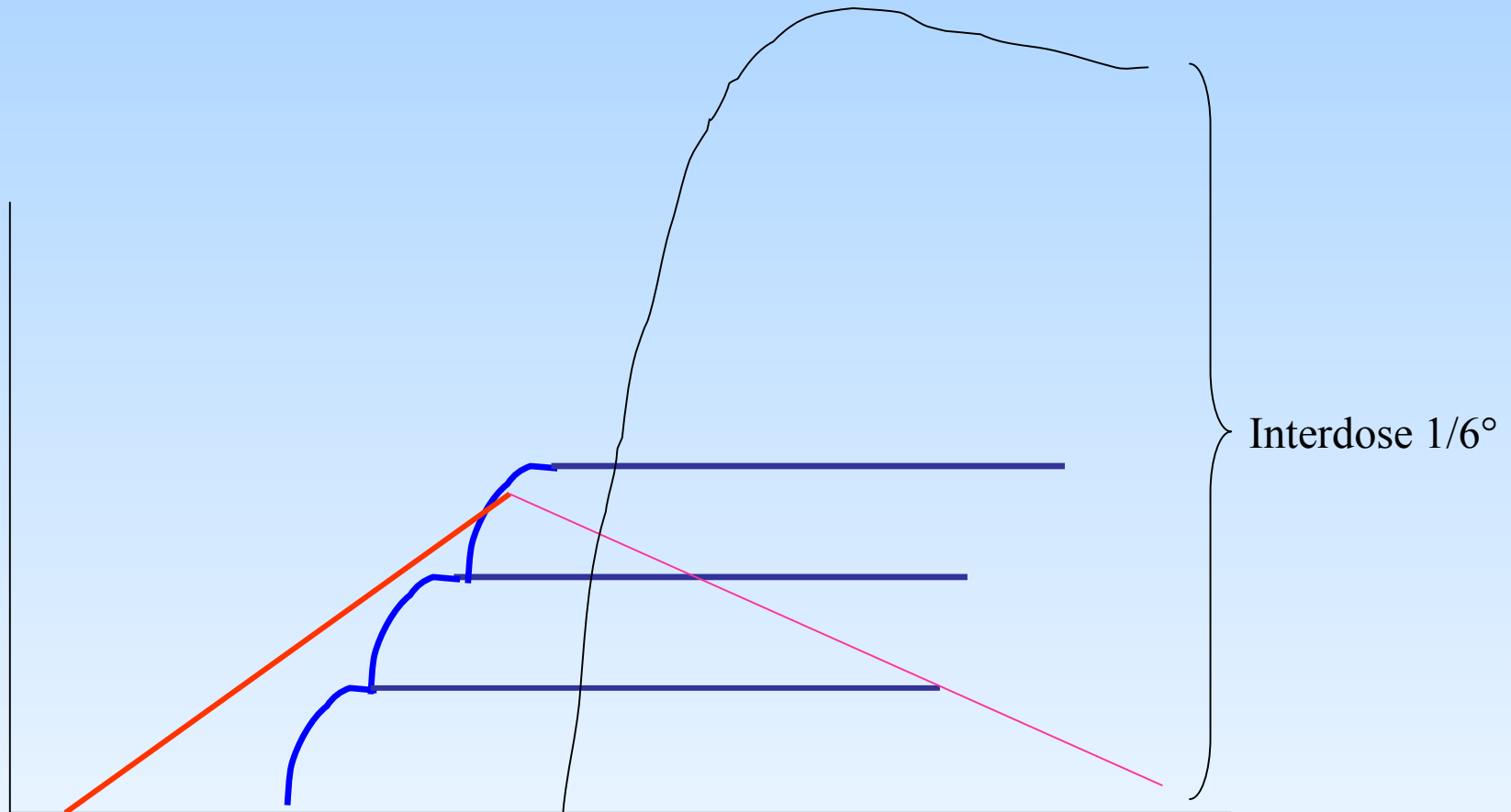
L'interdose auto-administrée



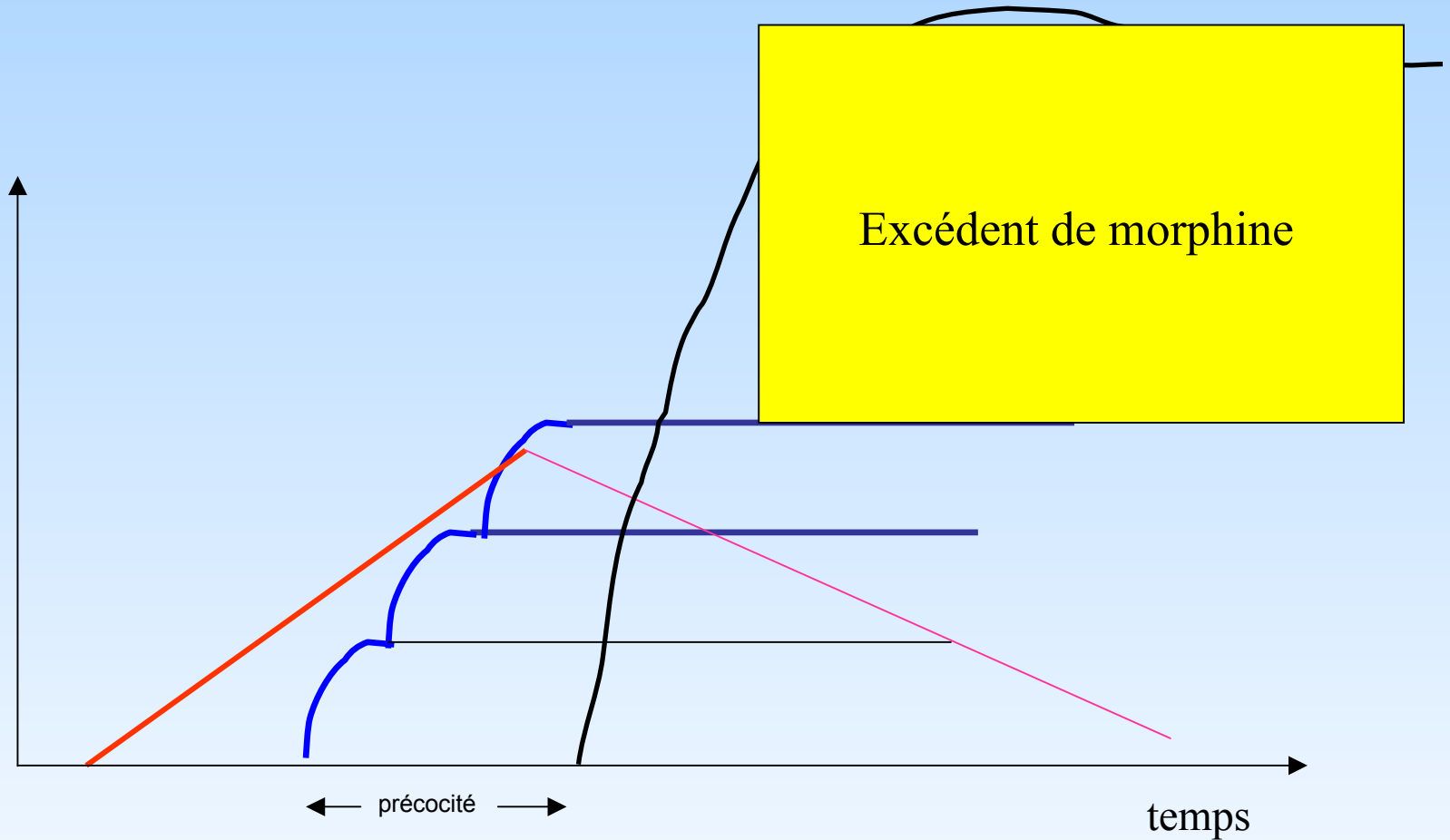
L'interdose auto-administrée



L'interdose : par bolus vs par un tiers



L'interdose : par bolus vs par un tiers



Prescription de la morphine par PCA

- Esprit: prescription médicale, réalisation infirmière, facilitation par une prescription anticipée
- Partie 1: Réalisation du réservoir
- Partie 2: prescription des paramètres de programmation
 - Immédiat
 - Anticipés à l'augmentation si persistance Dlr de fond
 - Anticipés à la baisse si effets secondaires

Etiquette du patient

Prescription de PCA

Date de prescription
Médecin prescripteur
signature**prescription du réservoir**

Produit utilisé morphine (en mg)
ou fentanyl (en µg)
Quantité mg ou µg
Concentration mg/ml ou µg/ml
Volume de la cassette ml

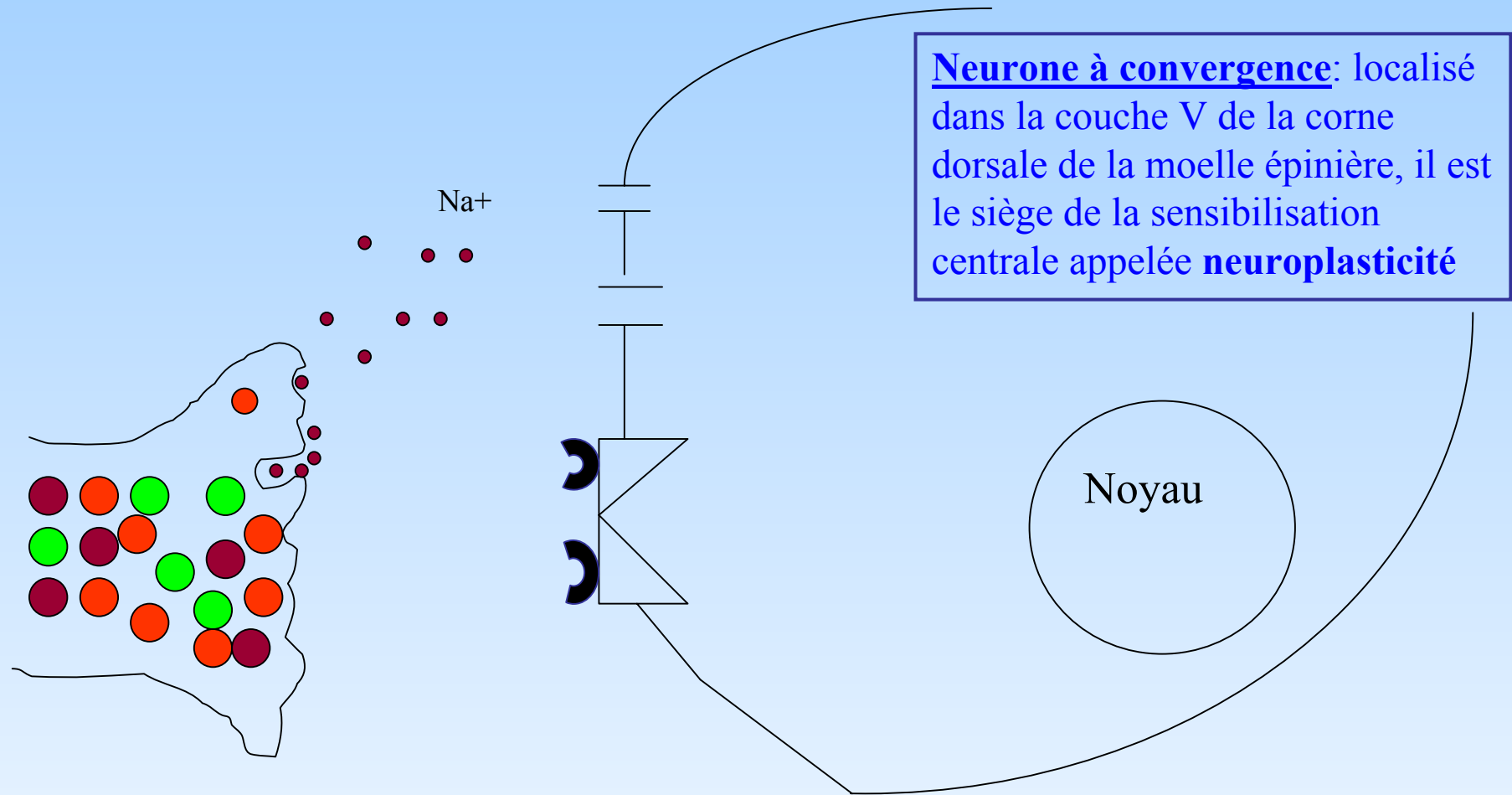
Prescription de la programmation

	Prescription initiale	Prescriptions anticipées	
		Augmentation	Diminution
Date de début du traitement Signature du médecin	Pour <i>lancer</i> la prescription, dater et signer	Pour <i>changer</i> la prescription, dater et signer	Pour <i>changer</i> la prescription, dater et signer
Débit horaire (en mg/h)	1/24 ^o de la poso quotidienne	+ 10 %	- 10 %
Posologie du bolus (en mg)	1/24 ^o de la poso quotidienne	+ 10 %	- 10 %
Période réfractaire (en minute)	15 min si voie IV 30 min si voie SC	Idem	Idem
Nombre de bolus max.	3 si voie IV 2 si voie SC	idem	idem

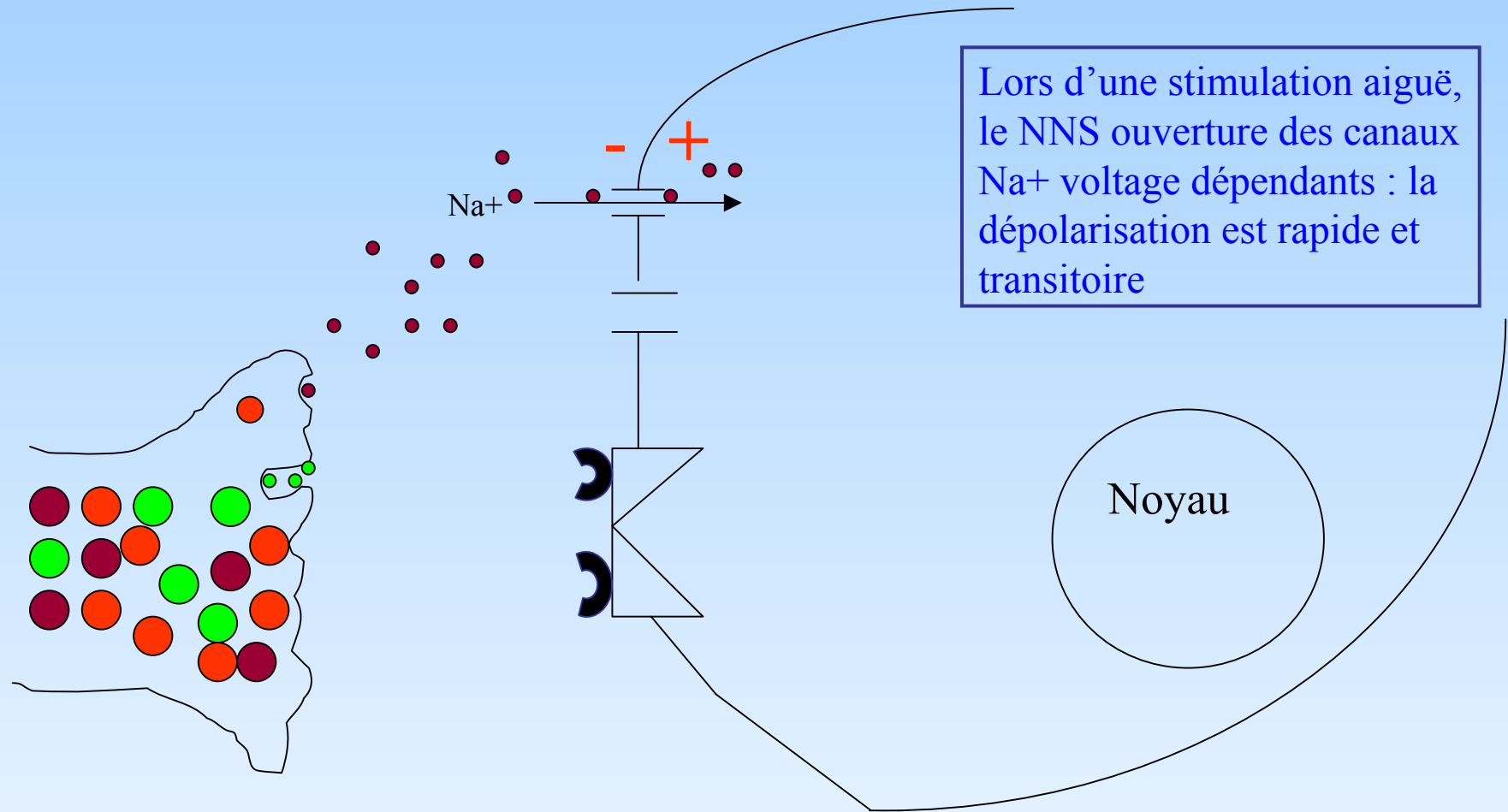
La Méthadone

La sensibilisation centrale - 1

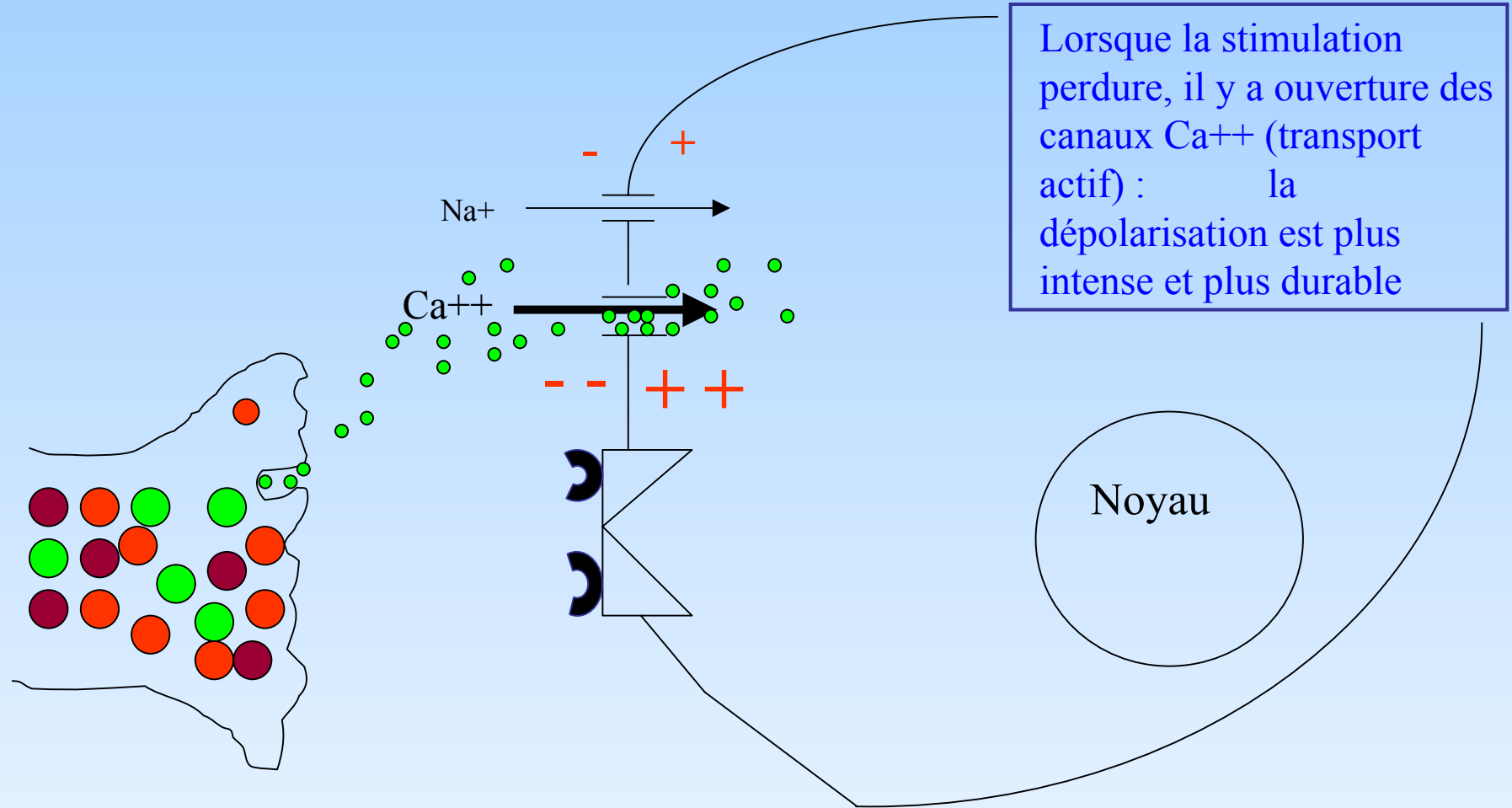
Neurone à convergence: localisé dans la couche V de la corne dorsale de la moelle épinière, il est le siège de la sensibilisation centrale appelée **neuroplasticité**



La sensibilisation centrale - 2

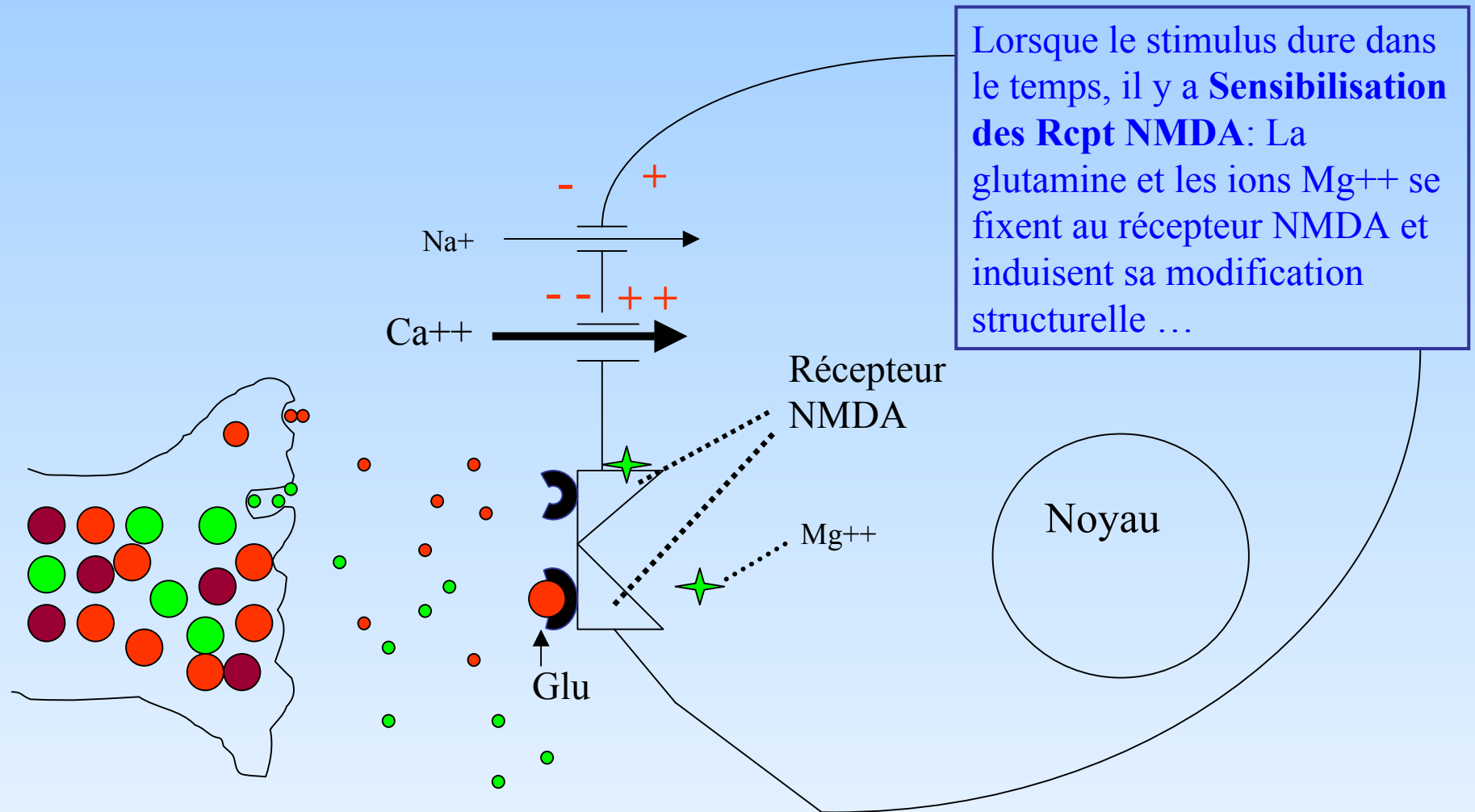


La sensibilisation centrale - 3

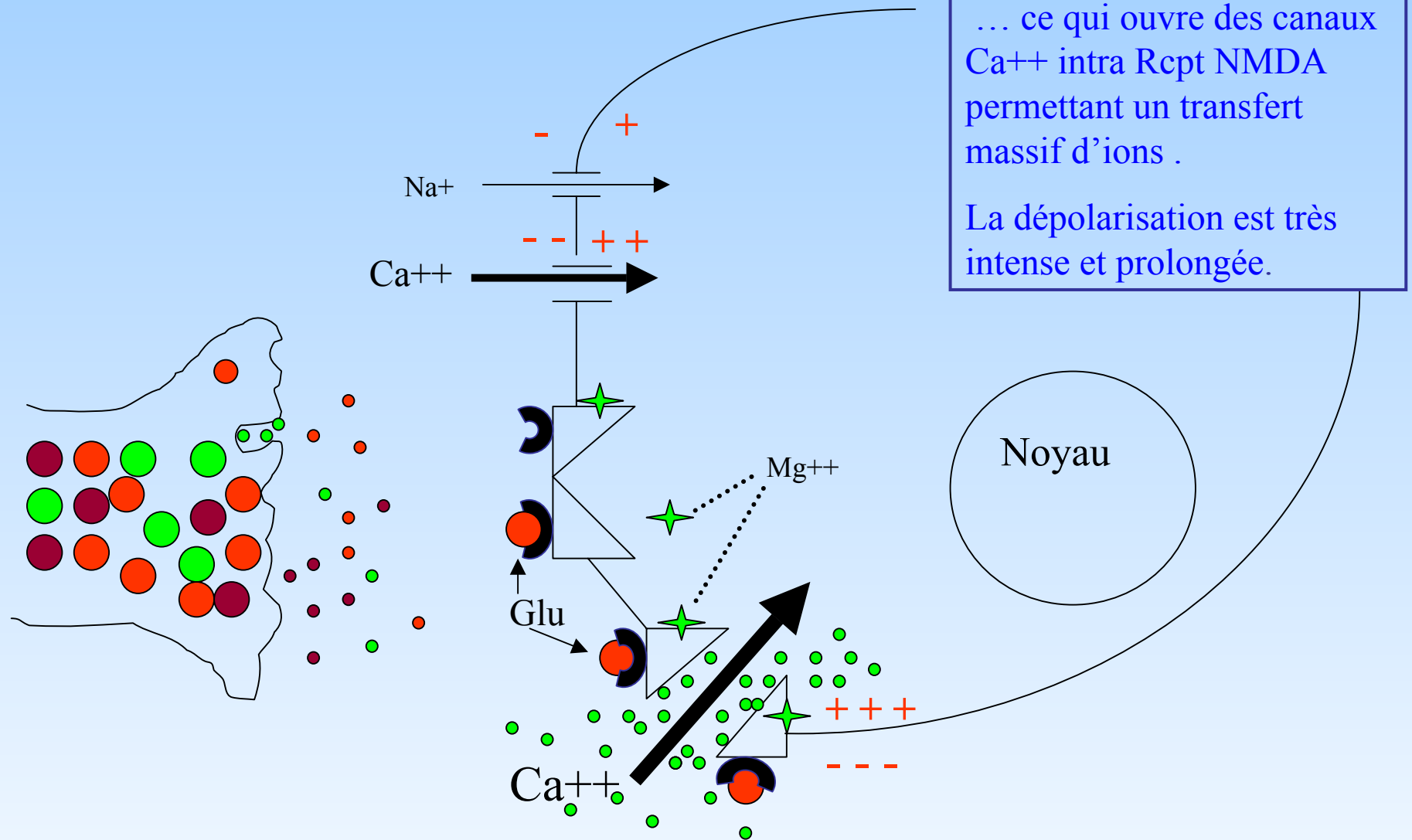


La sensibilisation centrale - 4

Lorsque le stimulus dure dans le temps, il y a **Sensibilisation des Rcpt NMDA**: La glutamine et les ions Mg^{++} se fixent au récepteur NMDA et induisent sa modification structurelle ...

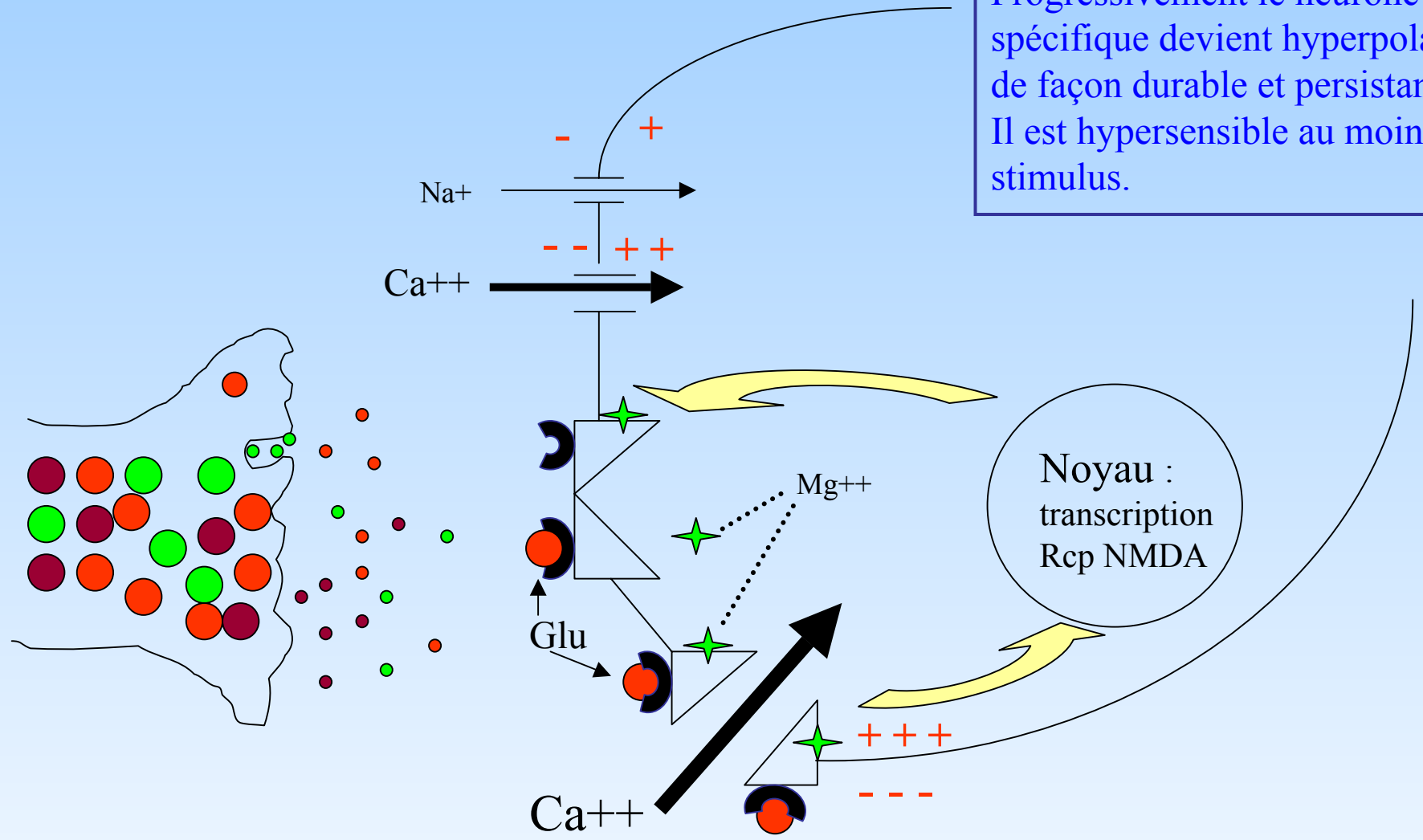


La sensibilisation centrale - 5



La sensibilisation centrale - 6

Progressivement le neurone non spécifique devient hyperpolarisé de façon durable et persistante. Il est hypersensible au moindre stimulus.



La méthadone

- Indication
 - AMM: Substitution de toxicomanie opiacée
 - Hors AMM: Antalgie.
- Agoniste morphinique pur: action privilégiée sur les récepteurs μ . Elle présente en plus la propriété de bloquer les récepteurs NMDA, s'opposant ainsi à la neuroplasticité médullaire, qui est un support de la sensibilisation centrale
- Solution buvable: méthadone AP-HP
 - Poso:
 - 5 mg/3,5 ml → 4 grammes de glucose
 - 10 mg/7 ml → 9 grammes
 - 20mg/15 ml → 14 grammes
 - 60 mg/15 ml → 14 grammes

L'excipient contient du glucose et de l'alcool

La méthadone

- Effets secondaires
 - Euphorie, céphalées, agitations insomnies
 - Vertiges, flush facial, diminution de la libido, somnolences,
 - Effets classiques des morphiniques
- Pharmacologie
 - Absorption digestive
 - Bonne liposolubilité
 - => important séquestre dans les adipocytes
 - Fixation protidique sérique et tissulaire importante (60 à 90%)
 - => effet cumulatif = relargage diffusé
 - $\frac{1}{2}$ vie: \uparrow avec la chronicité de la prise (20 à 47 heures)
 - Métabolisme hépatique => métabolites inactifs
 - Élimination lente: principalement urinaire dose dépendante partiellement biliaire

La méthadone

Condition de prescription:

Mise en place hospitalière par équipe spécialisée. Reconduction par médecin traitant

Dispensation pour 14 jours sur prescription stupéfiants

Contre indications

age < 15 ans

intolérance au fructose

Sd de malabsorption du glucose

déficit en sucrase iso maltase

Associations déconseillées

agoniste antagoniste

IRS purs (Citalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Serbutaline)

Carbamazépine, phénobarbital, Rifamicine, Rifabutine, ac.fusidique,

Efavirenz, Névirapine, Ritonavir,

antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques (risperdal)

antifongiques

- benzodiazépines

La méthadone: utilisation

avec l'aimable autorisation du Dr JM Lassaunière

1. Ratio de conversion (selon morphine équivalent orale) :
 - 4:1 entre 30 et 90 mg/j
 - 6:1 entre 90 et 300 mg/j
 - 8:1 > 300 mg/j
2. Répartir la méthadone en 3 prises quotidiennes sans dépasser 30mg/prise
3. Diminuer de 50% l'opioïde remplacé à J1 puis de nouveau à J2 puis arrêt
4. Si douleur J1 à J3 : possibilité de 3ID supplémentaires
5. J4-J5: Y a-t-il surdosage? (sommolence+++). Adapter la poso selon efficacité et tolérance.

La méthadone: utilisation

avec l'aimable autorisation du Dr JM Lassaunière

A la sortie de l'hôpital:

- prévenir le pharmacien d'officine de la prescription
- donner un numéro de téléphone au patient
- surveiller le patient au domicile

Toutes les informations doivent être consignées dans le dossier du patient, en particulier

- la motivation de ce choix d'antalgie
- La titration
- L'adaptation du traitement
- L'efficacité et la tolérance.

Le futur proche

L'électrotransfert

Le futur proche: l'électrotransfert

2 mécanismes

- Iontophorèse = courant électrique faible et continu employé comme force motrice
- Électroporation = courant bref et intense perméabilisant les cellules (pores aqueux)

Le passage transcutané dépend du gradient électrique

Le futur proche: ionsys^o

Patch de la taille d'une carte de crédit,

A appliquer (adhésion) sur une peau rasée, non excoriée, dégraissée à l'alcool, sur les bras ou le torse. Pas de tubulure ni de fil

Comprend

- un réservoir de fentanyl ionisé

- une pile reliée à un interrupteur, une anode , une cathode

- un signal lumineux et sonore (décompte des bolus, signal d'administration, alarme)

Le futur proche: ionsys^o

Fonctionnement

La double pression en moins de 3 secondes, provoque l'émission d'un courant électrique de faible intensité qui délivre 40 µg de fentanyl en 10 minutes (période réfractaire).

La délivrance maximale est de 6 bolus / heures (soit 240 µg/h), donc de 80 bolus/j (3200µg/j)

Le futur proche: ionsys^o

Indication

antalgie post interventionnelle

Contre indication

allergie au fentanyl

insuffisance respiratoire majeure

Effets secondaires

ceux des opiacés

érythème modéré à type de coup de soleil