

Colloque des Ardennes 2023

7 octobre 2023

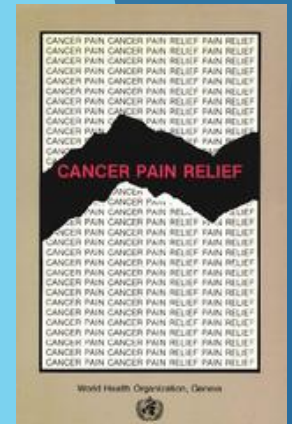
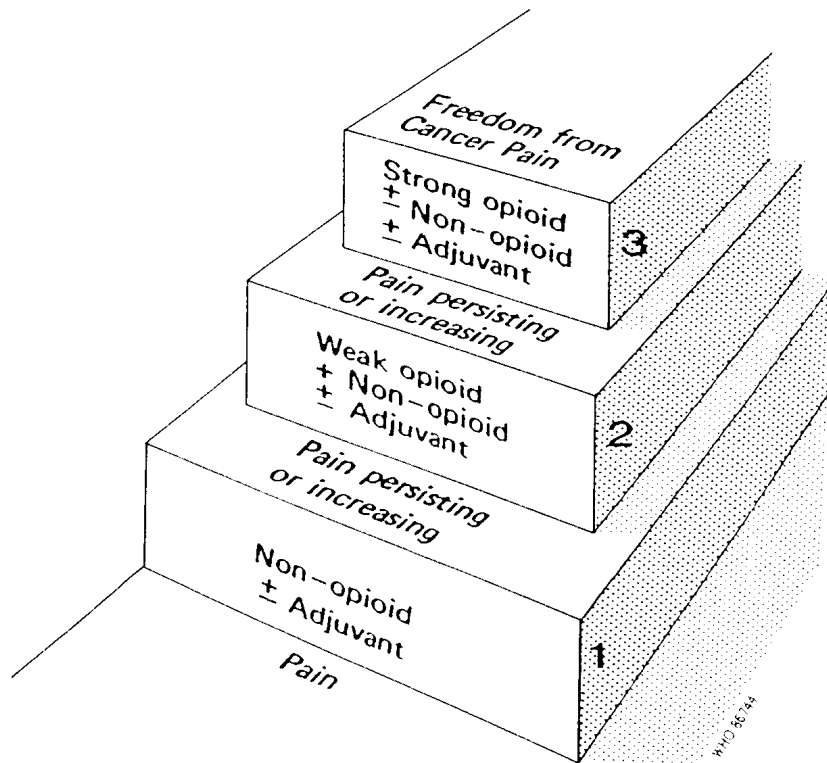
Quelle est la place des opioïdes et des cannabinoïdes en 2023 ?



Dr Michel DANGOISSE,
1 CMTDC GHdC

Approche graduelle de la douleur

Comprehensive cancer pain management



- ▶ « The studies available provide valuable information on the course of cancer pain and its treatment.
 - ▶ However, the evidence they provide is insufficient to estimate confidently the effectiveness of the WHO analgesic ladder for the management of cancer pain ».
- (. A. Jadad; JAMA. 1995;274:1870-1873)

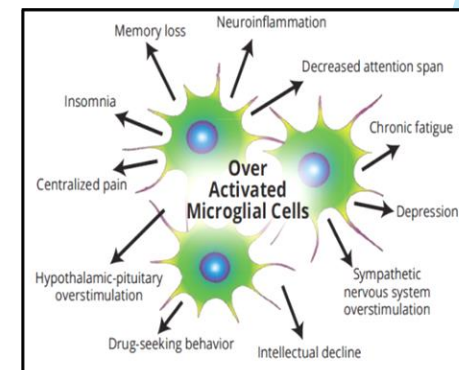
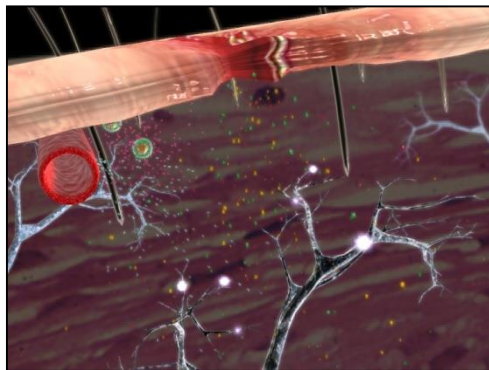
L'échelle de l'OMS est proposée pour les douleurs cancéreuses par excès de nociception.

=> Ne peut être extrapolée à d'autres contexte.

(A. Eschalier, Médecine de la douleur pour le praticien, Médecine de la douleur pour le praticien, 67-76, Elsevier Masson)

Approche thérapeutique orientée mécanismes

Nociplastic pain : from “**nociceptive plasticity**,” to reflect change in function of nociceptive pathways



Traitements orientés mécanismes

- ▶ Douleurs par excès de nociception & inflammatoire
 - ▶ Analgésiques conventionnels
 - ▶ Antiinflammatoires
 - ▶ Paracétamol
 - ▶ Morphine



Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial

Caitlin M P Jones, Richard O Day, Bart W Koes, Jane Latimer, Chris G Maher, Andrew J McLachlan, Laurent Billot, Sana Shan, Chung-Wei Christine Lin, on behalf of the OPAL Investigators and Coordinators*

Summary

Background Opioid analgesics are commonly used for acute low back pain and neck pain, but supporting efficacy data are scarce. We aimed to investigate the efficacy and safety of a judicious short course of an opioid analgesic for acute low back pain and neck pain.

Methods OPAL was a triple-blinded, placebo-controlled randomised trial that recruited adults (aged ≥ 18 years)

Findings Between Feb 29, 2016, and March 10, 2022, 347 participants were recruited (174 to the opioid group and 173 to the placebo group). 170 (49%) of 346 participants were female and 176 (51%) were male. 33 (19%) of 174 participants in the opioid group and 25 (15%) of 172 in the placebo group had discontinued from the trial by week 6, due to loss to follow-up and participant withdrawals. 151 participants in the opioid group and 159 in the placebo group were included in the primary analysis. Mean pain score at 6 weeks was 2.78 (SE 0.20) in the opioid group versus 2.25 (0.19) in the placebo group (adjusted mean difference 0.53, 95% CI -0.00 to 1.07, $p=0.051$). 61 (35%) of 174 participants in the opioid group reported at least one adverse event versus 51 (30%) of 172 in the placebo group ($p=0.30$), but more people in the opioid group reported opioid-related adverse events (eg, 13 [7.5%] of 174 participants in the opioid group reported constipation vs six [3.5%] of 173 in the placebo group).

Interpretation Opioids should not be recommended for acute non-specific low back pain or neck pain given that we found no significant difference in pain severity compared with placebo. This finding calls for a change in the frequent use of opioids for these conditions.

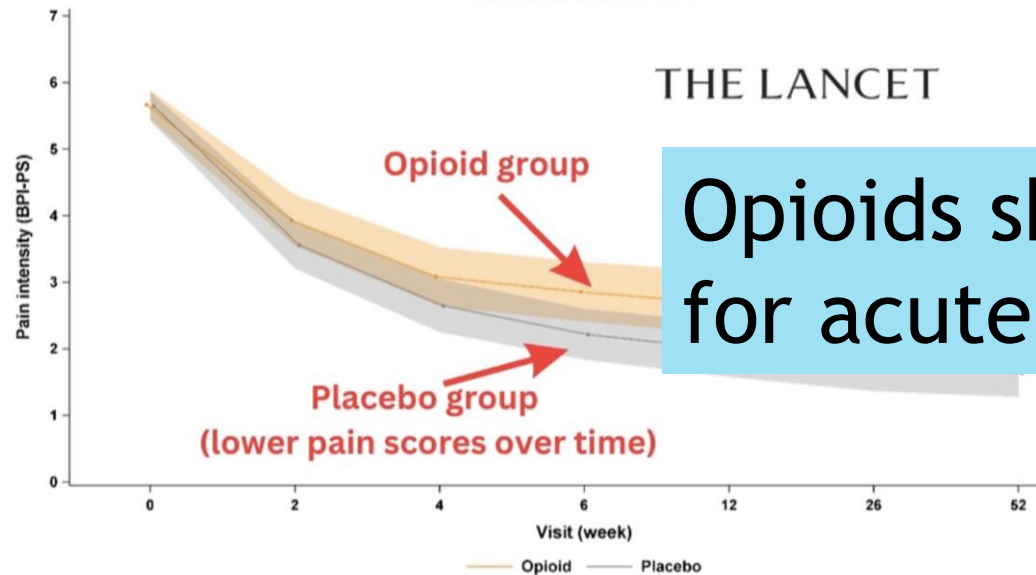
Funding National Health and Medical Research Council, University of Sydney Faculty of Medicine and Health, and SafeWork SA.

Copyright © 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Published Online
June 28, 2023
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00404-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00404-X)
See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00671-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00671-2)
*Members listed in the appendix (pp 2-3)
Sydney Musculoskeletal Health (C M P Jones PhD, Prof J Latimer PhD, Prof C G Maher DMedSc, Prof C-W C Lin PhD) and Sydney Pharmacy School (Prof A J McLachlan PhD), Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; The Institute for Musculoskeletal Health, Sydney Local Health District, Sydney, NSW, Australia (C M P Jones, Prof J Latimer, Prof C G Maher, Prof C-W C Lin); Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, St Vincent's Hospital Sydney and St Vincent's Clinical Campus (Prof R O Day MD) and The George Institute for Global Health (Prof L Billot MRes, S Shan MSc), Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; Department of General Practice, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands (Prof B W Koes PhD); Center for Muscle and Joint Health,

Opioids not effective for acute back and neck pain

Mean Plot over time and 95% CI

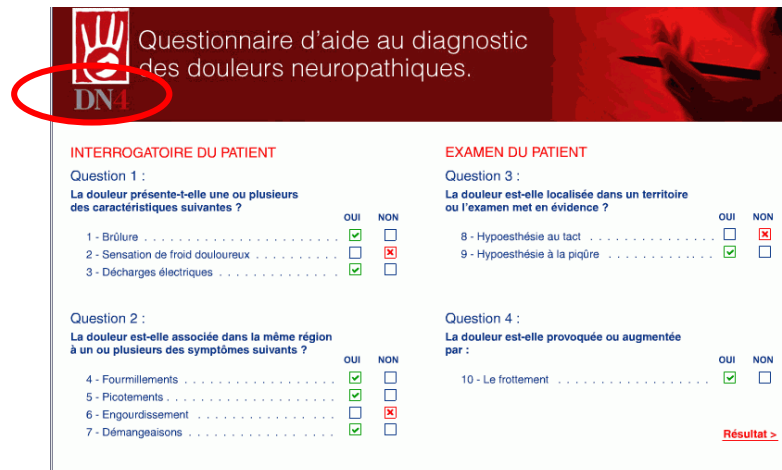


Opioids should not be recommended for acute non-specific low back pain

Number of patients :	0	2	4	6	12	26	52
Opioid	174	136	127	132	124	121	123
Placebo	171	140	122	138	129	126	128

Traitements orientés mécanismes

- ▶ Douleurs neuropathiques
 - ▶ Analgésiques non conventionnels
 - ▶ Antidépresseurs, antiépileptiques
 - ▶ Adjuvants



Questionnaire d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1 :
La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	OUI	NON
1 - Brûlure	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3 - Décharges électriques	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 - Picotements	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 - Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>
9 - Hypoesthésie à la piqure	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4 :
La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

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

[Résultat >](#)

Douleur Neuropathique (DN)

DN périphérique localisée

Autre DN périphérique ou centrale

1^{ère} ligne

Emplâtres de lidocaïne
(1-3 emplâtres, 12h/j)
TENS (≥ 30 minutes/j)

ou

IRSNA (Duloxétine (60-120mg/j) ou
Venlafaxine (150-225mg/j))
Gabapentine (1200-3600mg/j)
Antidépresseurs tricycliques (10-150mg/j)

2^e ligne

Patchs de capsaïcine 8%
(1-4 patchs/ 3 mois)
Toxine botulique A
(50-300 unités/ 3 mois)

ou

Prégabaline (150-600mg/j)
Tramadol (100-400mg/j)
Association de traitements
(antidépresseurs + gabapentinoïdes)

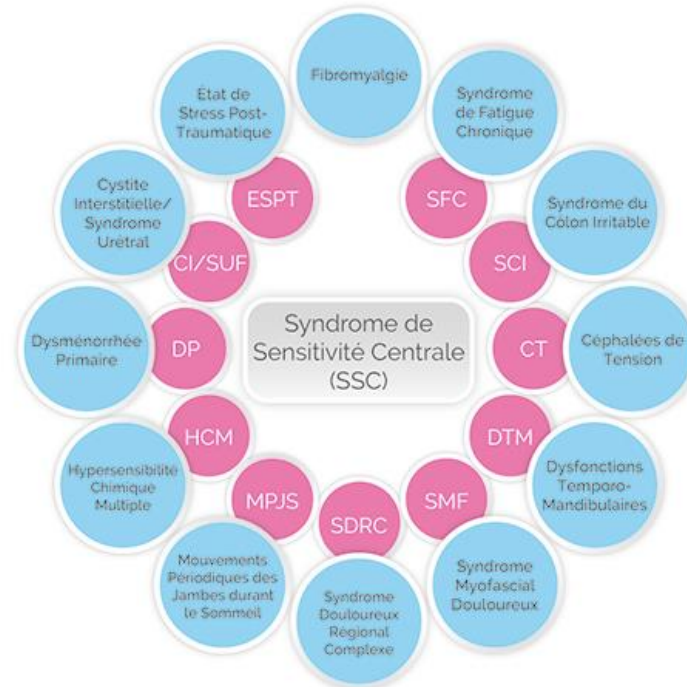
3^e ligne

rTMS de M1 (>5Hz, >1200 impulsions/séance)
Stimulation médullaire (FBSS et polyneuropathie diabétique)
Opioides forts seuls ou en association (en l'absence
d'alternative, <150MME/jour, après évaluation du risque d'abus)


Psychothérapie

Traitements orientés mécanismes

- ▶ Douleurs nociplastiques ou dysfonctionnelles
 - ▶ Approche pluridisciplinaire et multimodale
 - ▶ Antihyperalgésiques



Traitement pharmacologique selon le type de douleur

Douleur nociceptive	Douleur neuropathique	Douleur nociplastique
Paracétamol	Antidépresseurs	Antidépresseurs
AINS	Antiépileptiques	Antiépileptiques
Opiacés faibles (codéine, tramadol), forts	Opiacés ?	

Syndrome sensibilisation centrale

- ▶ Etudes cliniques et études longitudinales
 - ▶ **PAS d'évidence d'efficacité opiacés dans la FM**
 - ▶ Patients FM sous opioïdes ont symptômes plus sévères, travaillent moins souvent, ont **moins d'adhérence** à l'activité physique
 - ▶ **Hyperalgésie induite par les opiacés renforce(raite) la sensibilisation centrale**

Sensibilisation à la douleur!

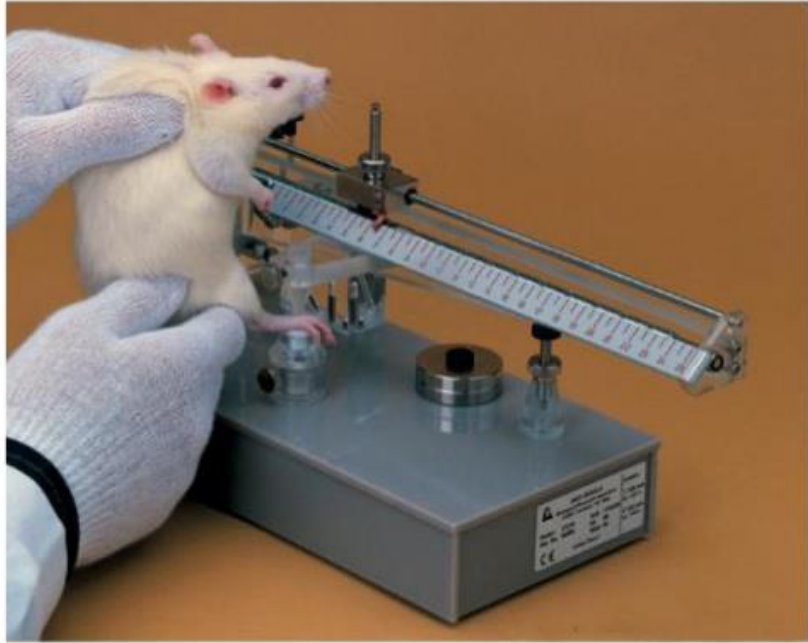
- ▶ Hyperalgésie induite par les opiacés
- ▶ = *augmentation paradoxale de la douleur avec l'administration d'opiacés!*

Mécanismes d'hyperalgésie induite

The background of the slide is white with abstract, overlapping geometric shapes in various shades of blue (light blue, medium blue, and dark blue) on the right side, creating a modern, clean aesthetic.

Application aux opiacés

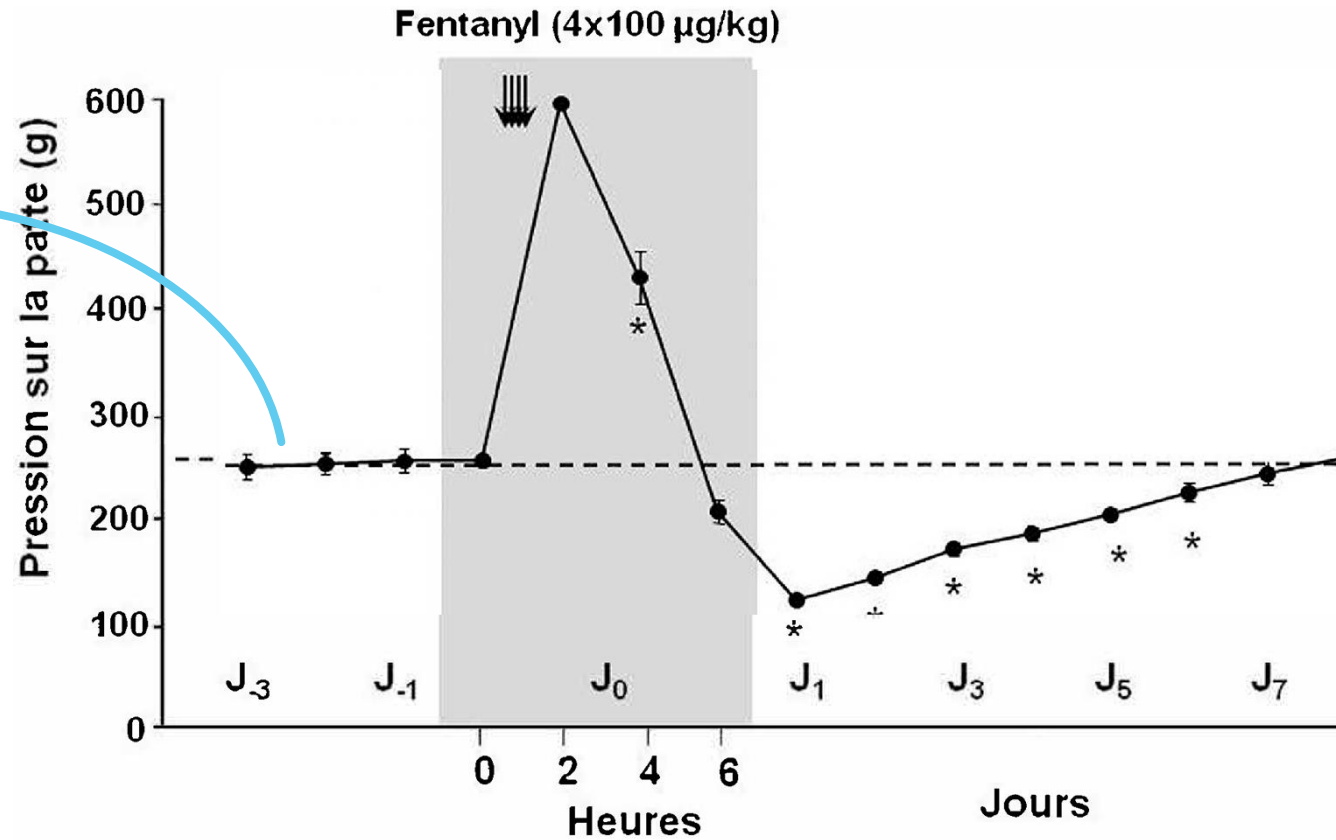
Paw-pressure vocalization test



- ▶ Le seuil nociceptif
 - ▶ = évocation d'un cri de l'animal en réponse à une compression mécanique progressive d'une patte entre deux pointeaux
 - ▶ valeur = poids (en grammes) de la charge exercée sur la patte

Effet biphasique des opiacés

Seuil
nociceptif



= Analgésie
=> ↑ seuil nociceptif

= Allodynie
/hyperalgésie

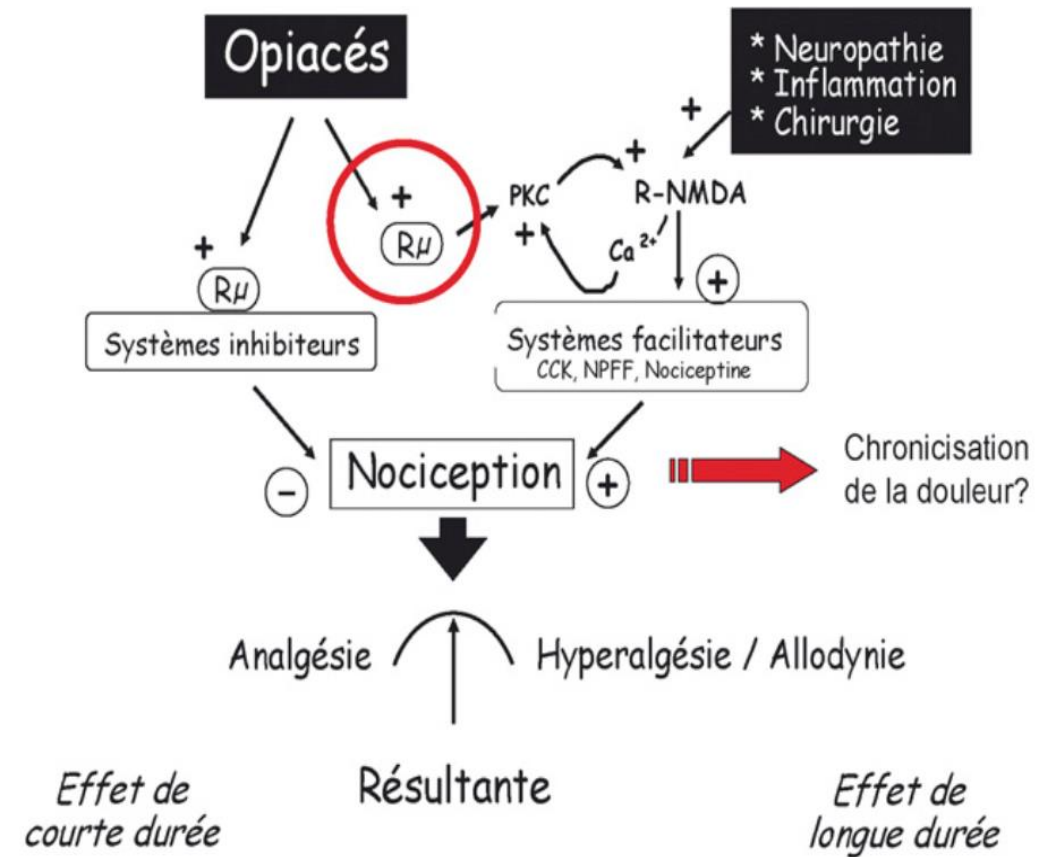
Fentanyl => augmentation brutale du seuil nociceptif (h), suivie par longue (jours) période d'hypersensibilité à la douleur (abaissement durable du seuil nociceptif)

Hyperalgésie opio-induite

- ▶ Dose supplémentaire Morphine => aggravation de la douleur!

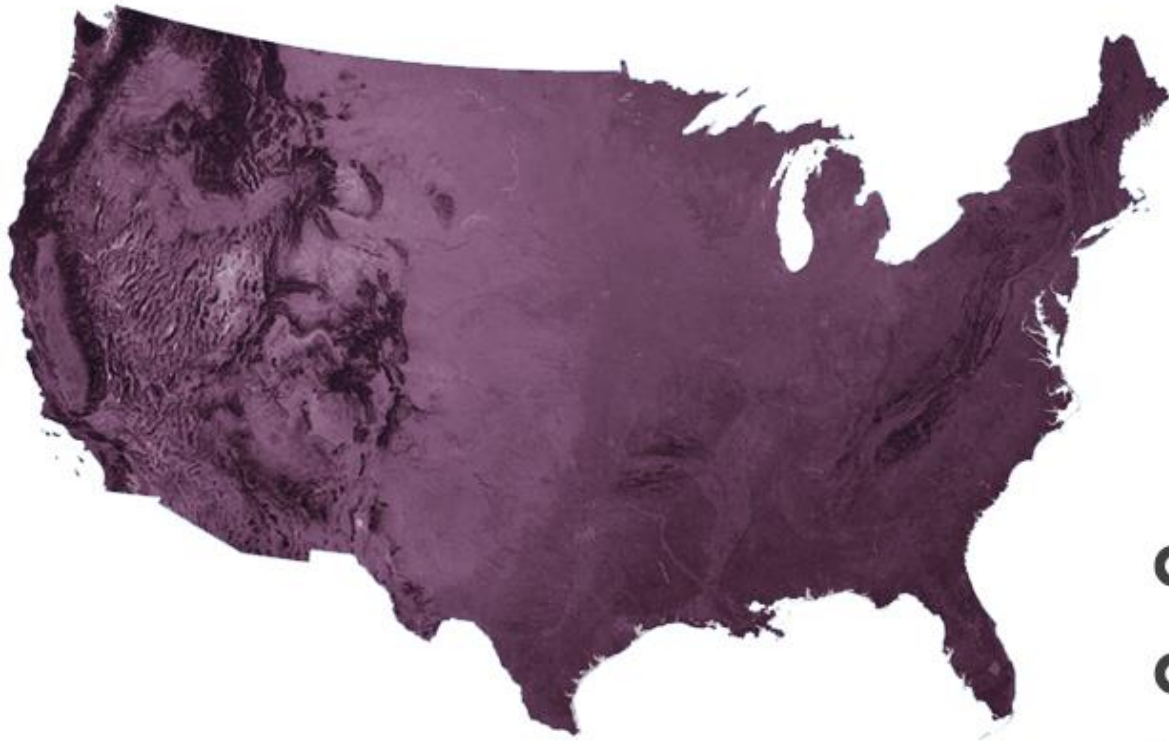
- ▶ Antinociceptif
- ▶ État pronociceptif durable (sensibilisation)

- ▶ Altération processus sensoriel (QST) avec allodynie et hyperalgésie au delà du site lésé => « hyperalgésie généralisée/étendue »



Les opiacés... une réputation
usurpée?...

Crise des opiacés aux USA



**die every day from
an opioid overdose**
(including Rx and illicit opioids).

Sept 2020

Genèse

- ▶ Fin des années 1990, réassurance (délibérée?) par les compagnies pharmaceutiques de la communauté médicale que les patients ne deviendraient pas dépendants des prescriptions d'opiacés

=> ↑ prescriptions => ↑ overdoses aux opiacés

- ▶ 2017:
 - ▶ > 47000 décès par overdoses
 - ▶ Opiacés « médicaux », héroïne, fentanyl illicitement manufacturé
 - ▶ 1,7 million addiction opiacés médicaux
 - ▶ 652.000 addiction héroïne

Genèse

- ▶ Fin des années 1990, réassurance (délibérée?) par les compagnies pharmaceutiques de la communauté médicale que les patients ne deviendraient pas dépendants des prescriptions d'opiacés

=> ↑ pr

*Disponibilité accrue =>
augmentation potentielle des
conséquences négatives d'une
utilisation inappropriée*

- ▶ 2017:
 - ▶ > 47000
 - ▶ Opiacés « médicaux », héroïne, fentanyl illicitement manufacturé
 - ▶ 1,7 million addiction opiacés médicaux
 - ▶ 652.000 addiction héroïne

Analyse

- ▶ 21 à 29 % des patients sous opiacés pour douleur chronique: « misuse* »
 - ▶ 8 à 12 % développent une addiction
 - ▶ 4 à 6% des « misused » => passage à l'héroïne

80% héroïnomanes ont commencé avec un « mésusage » des opiacés *médicaux*

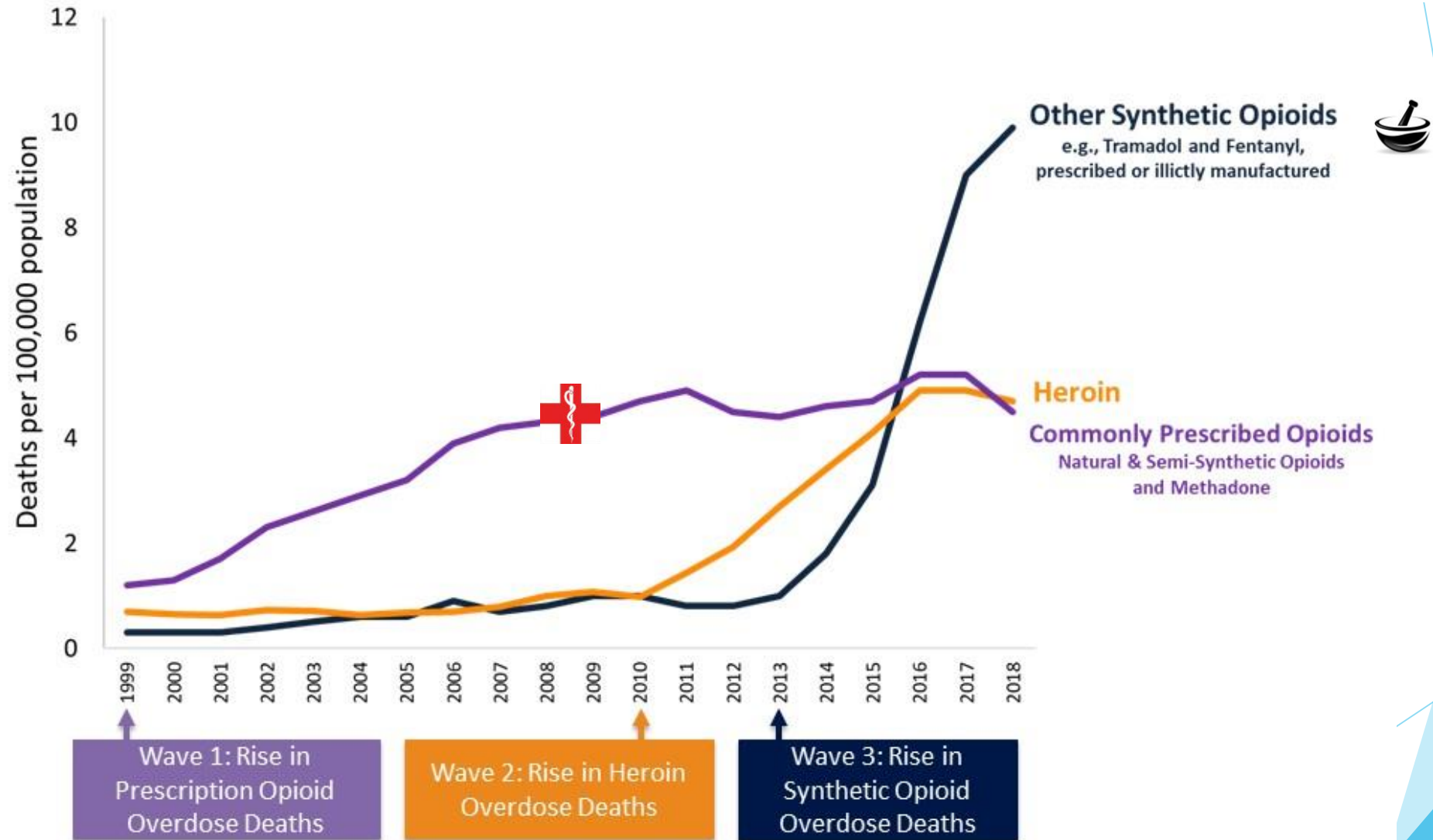
- ▶ Overdoses ↑ de 30% entre 07/2016 et 09/2017
 - ▶ Grandes villes ↑ 54%

*Usage en dehors de l'autorisation de mise sur le marché
- du prescripteur (en dehors de l'indication...)
- du patient (recherche effet psychotrope non antalgique...)

3 Waves of the Rise in Opioid Overdose Deaths



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™



SOURCE: National Vital Statistics System Mortality File.

United States

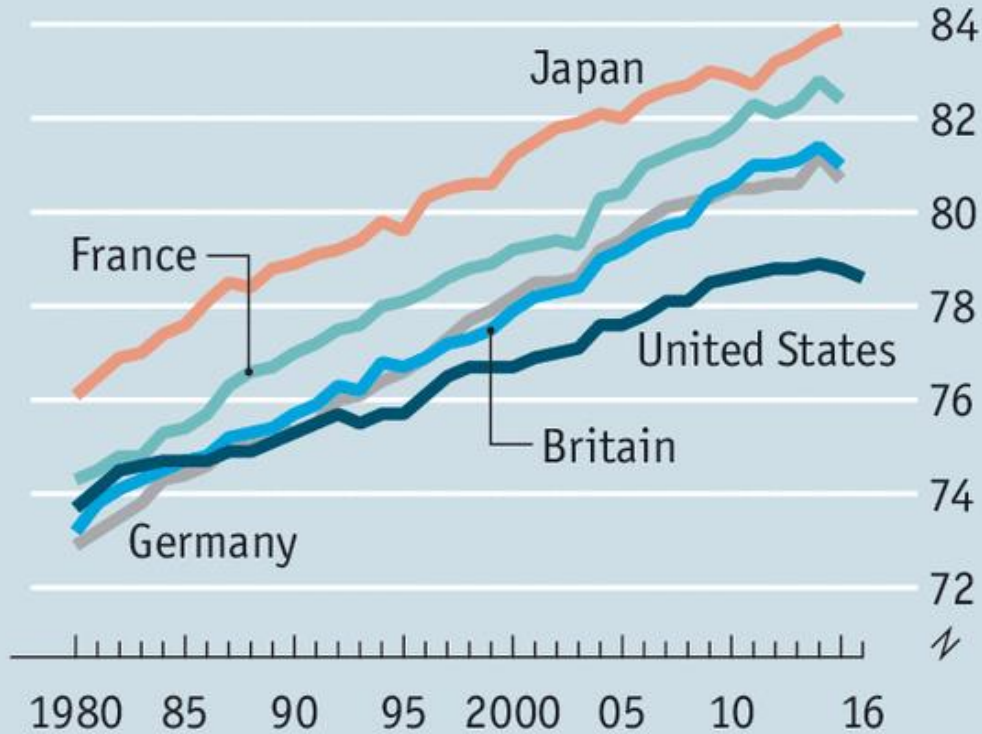
Jan 4th 2018 edition >

Not great, again

Life expectancy in America has declined for two years in a row

Wrong turn

Average life expectancy at birth, years



Sources: OECD; CDC

Usages, mésusages...

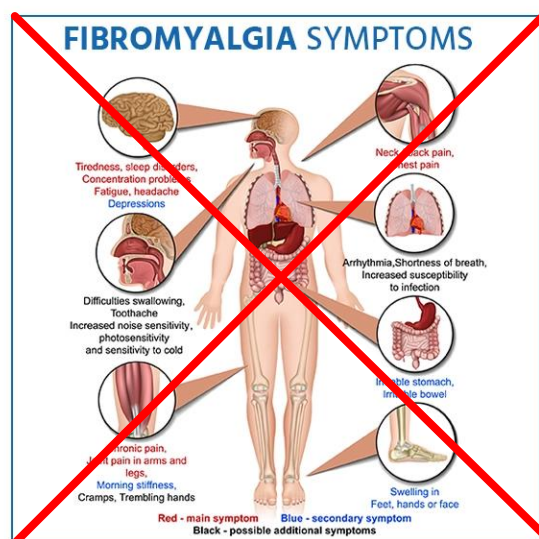
La douleur ne protège pas contre le développement de l'addiction aux médicaments opioïdes...

Opiacés

- ▶ R/ Post-opératoire
 - ▶ Plus de 75 % de patients reçoivent une prescription de morphine à la sortie de l'hôpital
 - ▶ Risque de prédisposer le patient à usage à long terme de morphiniques!
- ▶ Risque de « mésusage » augmente de 44 % pour chaque semaine de prescription renouvelée après la décharge
- ▶ ... **duration of the prescription rather than dosage is more strongly associated with ultimate misuse** ».

Réunion de consensus – 6 décembre 2018

L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique



- ▶ Privilégier l'approche bio-psycho-sociale
- ▶ Éviter en douleur non-cancéreuse
- ▶ Traitements non médicamenteux et non opioïdes en 1er lieu
- ▶ Si opioïde: durée la plus courte & dosage le plus faible possible
- ▶ *Il n'existe pratiquement aucune recherche dans la littérature qui évalue l'utilisation à long terme des opioïdes.*

Alternative? Cannabinoïdes



Utilisations

- ▶ Le cannabis contient des substances actives = **cannabinoïdes**
 - ▶ consommées à des fins récréatives
 - ▶ présentant un intérêt thérapeutique.

Médicaments à base de cannabinoïdes

▶ 1964

▶ Identification THC

▶ = ingrédient psychoactif primaire du cannabis (extrait du Hashish)

▶ Isolement de > 100 composés propres au cannabis = cannabinoïdes

▶ 1980

▶ Médicaments basés sur le THC:

▶ Dronabinol (THC synthétique)

▶ Nabilone (analogue synthétique THC)

▶ => Anxiété, nausée, anorexie, douleur

▶ 1990

▶ Découverte récepteurs cannabinoïdes, couplés à la protéine G de type 1 et 2
=> réc. CB1 et CB2

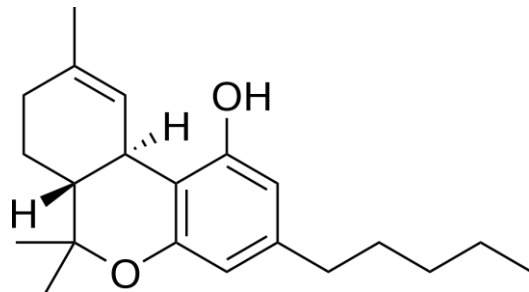
Systeme endocannabinoide

- ▶ Rôle physiologique de la modulation de différentes fonctions immunologiques et neurologiques
 - ▶ douleur, mémoire, motricité, nausées-vomissements, système immunitaire
- ▶ ⇔ rationnel pour le développement de médicaments cannabinoïdes
- ▶ Promu par les patients !!
 - ▶ Anxiété, insomnie, nausées, perte d'appétit, douleur, spasticité

THC

Delta⁹-Tetrahydrocannabinol

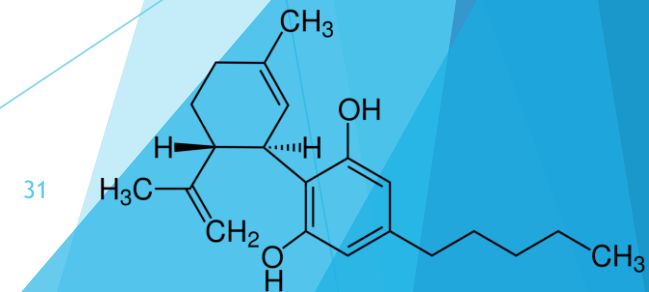
- ▶ Agoniste partiel CB1 +++ & CB2 +
 - ▶ Effet **psychoactif**
 - ▶ Analgésie
 - ▶ Augmentation de l'appétit
 - ▶ Anti-émétique
 - ▶ (Effet antitumoral ?)



CBD

Cannabidiol

- ▶ Pas d'action directe sur CB2 & CB1
 - ▶ **Action modulatrice**
 - ▶ Sur l'action du syst. cannabinoïde (THC)
 - ▶ Diminution effets secondaires
 - ▶ Potentialisation effets bénéfiques
- ▶ Agoniste 5-HT_{1A}
 - ▶ Antidépresseur, anxiolytique, anti-émétique et analgésiant
- ▶ Agoniste $\alpha 2_{\alpha}$
 - ▶ Vasodilatation coronarienne
- ▶ Agoniste PPAR-c
 - ▶ Anti-inflammatoire
- ▶ Antagoniste indirecte NMDA
 - ▶ Analgésie



▶ Activation des récepteurs CB =>:

- ▶ sédation
- ▶ sensation d'euphorie (“high”)
- ▶ vertiges
- ▶ augmentation de l'appétit
- ▶ effets antiinflammatoires
- ▶ effets immunomodulateurs
- ▶ effets antinociceptifs

16 indications potentielles

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde mai 2019



Il s'agit des indications suivantes:

1. Affections accompagnées de spasticité douloureuse (sclérose en plaques, lésion médullaire)
2. Douleur chronique (en particulier neurogène)
3. Nausées et vomissements (liés à la chimiothérapie ou la radiothérapie en cas de cancer, en cas de traitement combiné contre le VIH et en cas de traitement médicamenteux dans une infection à l'hépatite C)
4. Traitement palliatif du cancer et du sida (pour stimuler l'appétit et diminuer la douleur, les nausées et la perte de poids)
5. Syndrome de Gilles de la Tourette
6. Glaucome réfractaire
7. Épilepsie ou syndromes épileptiques (même chez les enfants)
8. Maladie de Crohn
9. Colite ulcéreuse
10. Prurit
11. Migraine
12. Affections rhumatismales
13. TDAH
14. Trouble de stress post-traumatique (TSPT)
15. Agitation dans la maladie d'Alzheimer
16. Traumatisme crânien

Cannabinoïdes

- ▶ Propriétés analgésiques
 - ▶ Palier II
- ▶ Effets sur le sommeil

- ▶ Guidelines canadiens recommandent utilisation de cannabinoïde pharmacologique surtout pour les **troubles du sommeil**.

- ▶ Les guidelines allemands et européens déconseillent l'utilisation des cannabinoïdes et plaident pour des **recherches sur la sécurité des cannabinoïdes dans SSC...**



Expérimentation

▶ Objectifs:

- ▶ « Cette expérimentation est particulière, car ce n'est pas une étude de recherche classique sur l'efficacité du produit. Cette étude vise plutôt à tester la faisabilité de ce traitement en termes de fabrication, de transport, de prescription par le médecin, de délivrance par la pharmacie, de sécurité en termes d'effets indésirables ou de dépendance, ou encore de relais en ville »,

▶ Indications:

- ▶ douleurs neuropathiques réfractaires
- ▶ effets indirects de la chimiothérapie comme les nausées et la perte d'appétit
- ▶ épilepsie réfractaire
- ▶ soins palliatifs
- ▶ sclérose en plaque.

Ratio	Concentration
CBD Dominant	20mg/ml CBD - 1mg/ml THC 0,01% THC m/v
Équilibré	25mg/ml - 25mg/ml 2,5% THC m/v
THC Dominant	25mg/ml THC - 0mg/ml CBD 2,5% THC m/v
CBD Dominant	12% CBD - <1% THC
Équilibré	8% THC - 8% CBD
THC Dominant	20% THC - <1% CBD

Cannabinoids for fibromyalgia (Review)

Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W

▶ NABILONE:

- ▶ « Ne soulage pas de manière convaincante les symptômes de la FM (douleur, sommeil, fatigue) »
- ▶ Pas mieux que placebo & amitryptiline
 - ▶ Mais + ES

▶ Authors' conclusions

We found **no convincing, unbiased, high quality evidence** suggesting that nabilone is of value **in treating people with fibromyalgia**. The tolerability of nabilone was low in people with fibromyalgia.



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

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

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

▶ « There is a lack of good evidence that any cannabis-derived product works for any chronic neuropathic pain. »

March 2018

International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement

IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia

Due to the lack of high-quality clinical evidence IASP does not currently endorse general use of cannabis and cannabinoids for pain relief.

European Pain Federation (EFIC) position



The quantity and quality of evidence are such that cannabis-based medicines may be reasonably considered for chronic neuropathic pain.

Pourquoi mettre en garde contre l'utilisation du cannabis à usage médical?



© MIGUEL MEDINA - AFP

14 juin 2019 à 16:17 · 2 min

"Le cannabis n'est pas la solution à la douleur chronique"



Effets indésirables à long terme

- ▶ Peu de données scientifiques
 - ▶ comparables aux effets à court terme.
- ▶ Certains effets nocifs observés en cas d'usage récréatif prolongé de cannabis peuvent également apparaître en cas d'usage médical chronique.
 - ▶ *Dépendance*, apathie, capacité de concentration et de jugement réduites, symptômes psychotiques. < **THC**
- ▶ Fréquence?
 - ▶ absence d'études de bonne qualité
 - ▶ risque influencé par d'autres facteurs (type de préparation/produit, façon de l'utiliser).

Confusion

- ▶ « Experts »...?!
- ▶ Débats: émotionnels, idéologues, complotistes, scientifiques...
- ▶ Débats politiques
 - ▶ Paradoxes
 - ▶ Santé publique
 - ▶ Recettes
- ▶ Cannabis médical
 - ▶ Scission entre récréatif & thérapeutique!
 - ▶ Approvisionnement strictement en pharmacie!
 - ▶ Quelle plus-value thérapeutique?
 - ▶ Coût-bénéfice



Expérience clinique personnelle

- ▶ Demande du patient
- ▶ Souhait du praticien
 - ▶ « *se faire une idée* »
- ▶ Quel patient?
 - ▶ Syndromes nociplastiques
 - ▶ Douleurs neuropathiques
 - ▶ Sevrage opiacés??
- ▶ Biais:
 - ▶ 3-4^e intention...
 - ▶ « Quand rien ne marche »
 - ▶ Posologie « prudente »
- ▶ NNT 3-6
 - ▶ Besoin nouvelles molécules!
 - ▶ Besoin d'EVIDENCES...
- ▶ Infos patients:
 - ▶ Cannabidiol vs THC vs cannabis
 - ▶ Peu ES vs décompensations psychotiques
 - ▶ Intérêt scientifique
 - ▶ Conclusions prématurées

Algologie

Au-delà de la molécule...

Le modèle bio-psycho-social

Take home messages

Opiacés

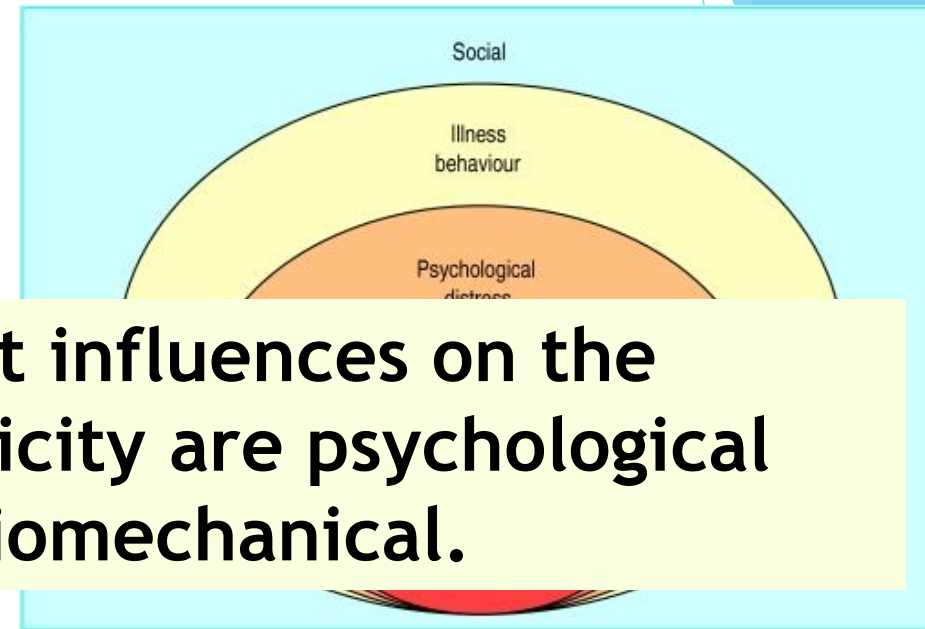
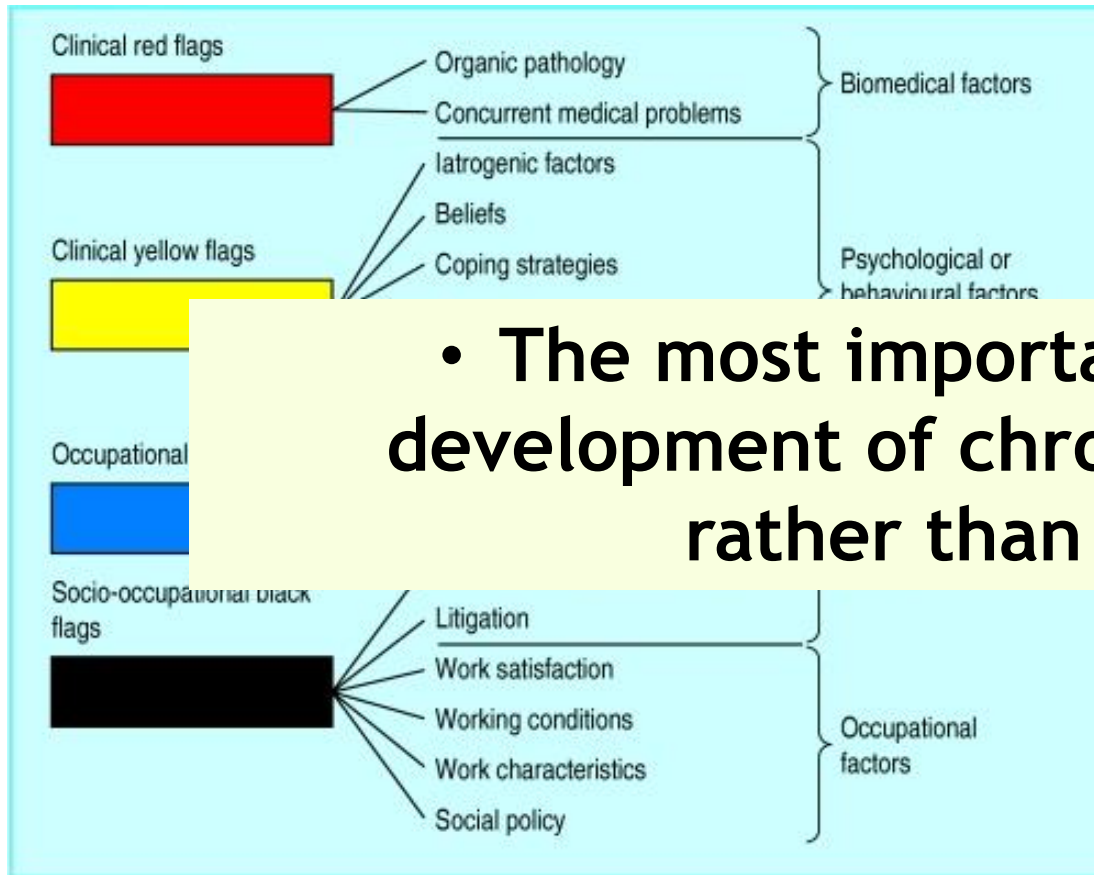
- ▶ Hyperalgésie opio-induite
- ▶ Douleur cancéreuse
- ▶ Douleur non cancéreuse
 - ▶ Pas en 1^{ère} intention
 - ▶ ! Renouvellement des prescriptions
 - ▶ CI syndromes nociplastiques

Cannabinoïdes

- ▶ Lequel?
 - ▶ ! THC
- ▶ Etudes nécessaires
 - ▶ Analgésique < Relaxation
- ▶ Syndromes neuropathiques & nociplastiques?
- ▶ Message équilibré
 - ▶ Risques - bénéfices théoriques
 - ▶ Thérapeutique vs récréatif
- ▶ Approvisionnement en pharmacie

Take home messages
Objectif(s)?

Facteurs de risque de chronicisation



• The most important influences on the development of chronicity are psychological rather than biomechanical.

Yellow Flags indicate psychosocial barriers to recovery!

Algologie

- ▶ Résister à l'attrait du bio-mécanique strict
- ▶ Objectif décentré du symptôme douleur
- ▶ Education...

Aiguë

- ▶ Traitement symptomatique
 - ▶ Etiologique
- ▶ Antalgiques
 - ▶ Morphiniques(?)
 - ▶ Courte durée
- ▶ Repos



Chronique

- ▶ Approche globale
 - ▶ Bio-psycho-sociale
- ▶ Antalgiques
 - ▶ Morphiniques « contre-indiqués »!
- ▶ Repos => MOVE!
 - ▶ Contre-indiqué



Accompagner sans s'égarer

▶ Objectif thérapeutique

- ▶ Axé sur le fonctionnement
- ▶ Co-construit
 - ▶ Réponse à problématique du patient

▶ Temporalité...

- ▶ « *Modelling habit formation in the real world* »

Lally P, van Jaarsveld CHM, Potts HWW, Wardle J. How are habits formed: modelling habit formation in the real world. Eur J Soc Psychol 2010;40:998–1009.

