

DOULEURS REBELLES DU CANCER CHANGEMENT D'OPIOÏDES

DU NOUVEAU EN 2020-2021 ?



**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



www.clinique-psv.fr

DR ROMAIN CHIQUET
DOULEUR & SOINS DE SUPPORT ONCOLOGIQUES
CENTRE BOURGOGNE – HÔPITAL PRIVÉ LE BOIS - LILLE

Lien d'intérêts :



QUELQUES CHIFFRES :

- 2018 : 382000 nouveaux cas en France, et 157400 décès
- Hommes : prostate > poumon > colorectal
Femmes : sein > colorectal > poumon
- 63,5% des patients guéris ou en rémission présentent des séquelles du cancer ou des traitements

DOULEURS ET CANCER :

- 40 à 80% des patients ont des douleurs modérées à sévères (EPIC 2007)
- Enquête INCa (2010) :
 - Douleur chez > 50% des personnes interrogées
 - Douleur chronique (plus de 3 mois) > 30%
 - Douleur en rémission 25%
 - Douleur sévère 28%
 - Douleur neuropathique 36%
- Meuser (2001) : 10 à 15% des patients douloureux cancéreux ne sont pas soulagés de manière suffisante ou présentent des EIND +++ aux traitements.



(1) Institut national du Cancer (INCA) (2012) Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer.

(2) Meuser T, et al: Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines; a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain , 2001, 93 247-257

Instructions DGOS / INCa 2017

4 SOINS DE SUPPORT « SOCLES » :

- Douleur – Nutrition – PEC psycho – PEC sociale

5 SOINS DE SUPPORT « COMPLÉMENTAIRES »

- APA – Hygiène de vie (tabac) – Soutien proches et aidants – Fertilité – Sexualité

2 TECHNIQUES SPÉCIALISÉES DANS LA DOULEUR (ARS):

- Hypnoalgésie
- Analgésie Intrathécale => reco régionales et nationales (SFETD) en cours

DERNIÈRES RECOMMANDATIONS :

SOR (STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS) :

Traitement antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte (2002)

AFFSAPS (ANSM) : RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE :

Douleurs rebelles en situation palliative avancée. Modalité d'utilisation, notamment hors AMM, de certains médicaments (2010)

AFSOS (ASSOCIATION FRANCOPHONE DES SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT) :

Prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte (2012)

Prise en charge de la douleur cancéreuse : Antalgie intrathécale (2014)

SFAR / SFETD : RECOMMANDATION FORMALISÉES D'EXPERTS :

Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique (2013)

DERNIÈRES RECOMMANDATIONS :

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

**Antalgie des douleurs rebelles et
pratiques sédatives chez l'adulte :
prise en charge médicamenteuse
en situations palliatives
jusqu'en fin de vie**

DÉFINITIONS :

- **Traitement antalgique efficace si :**
 - Douleur de fond absente ou d'intensité faible
 - Moins de 4 accès douloureux par jour
 - Soulagement des accès douloureux à au moins 50%
 - Maintien des activités habituelles
 - Sommeil conservé
 - EIND des traitements tolérables
- **Douleur rebelle :**
 - Thérapeutiques antalgiques de première intention insuffisantes
 - Ou présence d'EIND invalidants

DOULEUR REBELLE, OUI MAIS :

- **REVOIR LE PROCESSUS PHYSIOPATHOLOGIQUE (AUTRE ATCD DE SYNDROME DOULOUREUX ?)**
 - nociceptif / neuropathique / nociplastique / psychogène (souffrance existentielle)
= souvent mixte !!
- **RESPECT DES RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION ?**
- **PHARMACOLOGIE / INTERACTION MÉDICAMENTEUSES +++**
 - Tramadol / codéine / oxycodone (CYP2D6)
 - IRSNa / tricycliques
 - Hormonothérapie / immunothérapie
- **MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES DUES AUX TRAITEMENTS ≠ ÉVOLUTION CLINIQUE ?**
- **RAPPORT BÉNÉFICES / RISQUES DES TRAITEMENTS**
 - objectif réel ≠ zéro douleur ? Pronostic ?

TECHNIQUES MÉDICAMENTEUSES : QUOI DE « NEUF » DANS LES RECOS ?

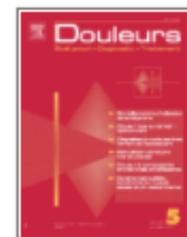
- Changement d'opioïdes
- Méthadone
- Traitements Anesthésiques (Kétamine / Lidocaïne)
- Douleurs induites / provoquées





Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement

Volume 20, Issue 5, October 2019, Pages 211-215



Recommandations

Douleur due au cancer : changement d'opioïde fort ou de voie d'administration

Philippe Poulain ^a  , Nathalie Michenot ^b, Sylvie Rostaing ^c, Elisabeth Collin ^d, Thierry Delorme ^e, Laurent Baron ^f, Sébastien Faure ^g, Philippe Hubault ^h, Christian Minello ⁱ, Marylène Filbet ^j, Didier Ammar ^{k, 1}, Claire Delorme ^l, Gisèle Chvetzoff ^m, Nicolas Jovenin ⁿ, Ivan Krakowski ^o

Journal of Pain Research

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

Practical management of opioid rotation and equianalgesia

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research

Erwan Treillet¹
Sophie Laurent²
Yacine Hadjiat³

¹AP-HP, Médecine de la Douleur et Médecine Palliative, Hôpital Lariboisière, Paris, France; ²Institut de Cancérologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ³Mundipharma France, Paris, France

Purpose: To review the recent literature on opioid rotation (ie, switching from one opioid drug to another or changing an opioid's administration route) in cancer patients experiencing severe pain and to develop a novel equianalgesia table for use in routine clinical practice.

Methods: The MEDLINE database was searched with terms "cancer pain," "opioid rotation," "opioid switching," "opioid ratio," "opioid conversion ratio," and "opioid equianalgesia" for the major opioids (morphine, oxycodone, fentanyl, and hydromorphone) and the intravenous, subcutaneous, oral, and transdermal administration routes. Selected articles were assessed for the calculated or cited opioid dose ratio, bidirectionality, and use of the oral morphine equivalent daily dose or a direct drug-to-drug ratio.

CHANGEMENT D'OPIOÏDES

Passage d'un opioïde à un autre
pour obtenir une meilleure balance bénéfices / EIND

Peut être proposé si :

- Douleurs insuffisamment contrôlées
- Effets indésirables marqués
- Tolérance / hyperalgésie / mésusage

NB La « rotation » d'opioïdes régulière et systématique n'est pas recommandée

CHANGEMENT D'OPIOÏDES

QUIZ 1

Votre patient, aux antécédents de néoplasie de prostate métastatique au niveau osseux et ganglionnaire, présente des douleurs rachidiennes équilibrées sous SKENAN 60 mg matin et soir + 2 interdoses d'ACTISKENAN 20 mg par jour.

Il présente une poussée d'insuffisance rénale avec clairance passée de 75 à 30 ml/min. Ses douleurs restent stables mais vous êtes appelé pour adapter son traitement antalgique.

CHANGEMENT D'OPIOÏDES

QUIZ 1

Quel est votre premier choix ?

1. Vous changez de voie galénique (morphine intraveineuse)
2. Vous changez d'opioïde (fentanyl patch)
3. Vous changez d'opioïde et de galénique (sufentanil)
4. Vous espacez les prises et/ou diminuez les posologies

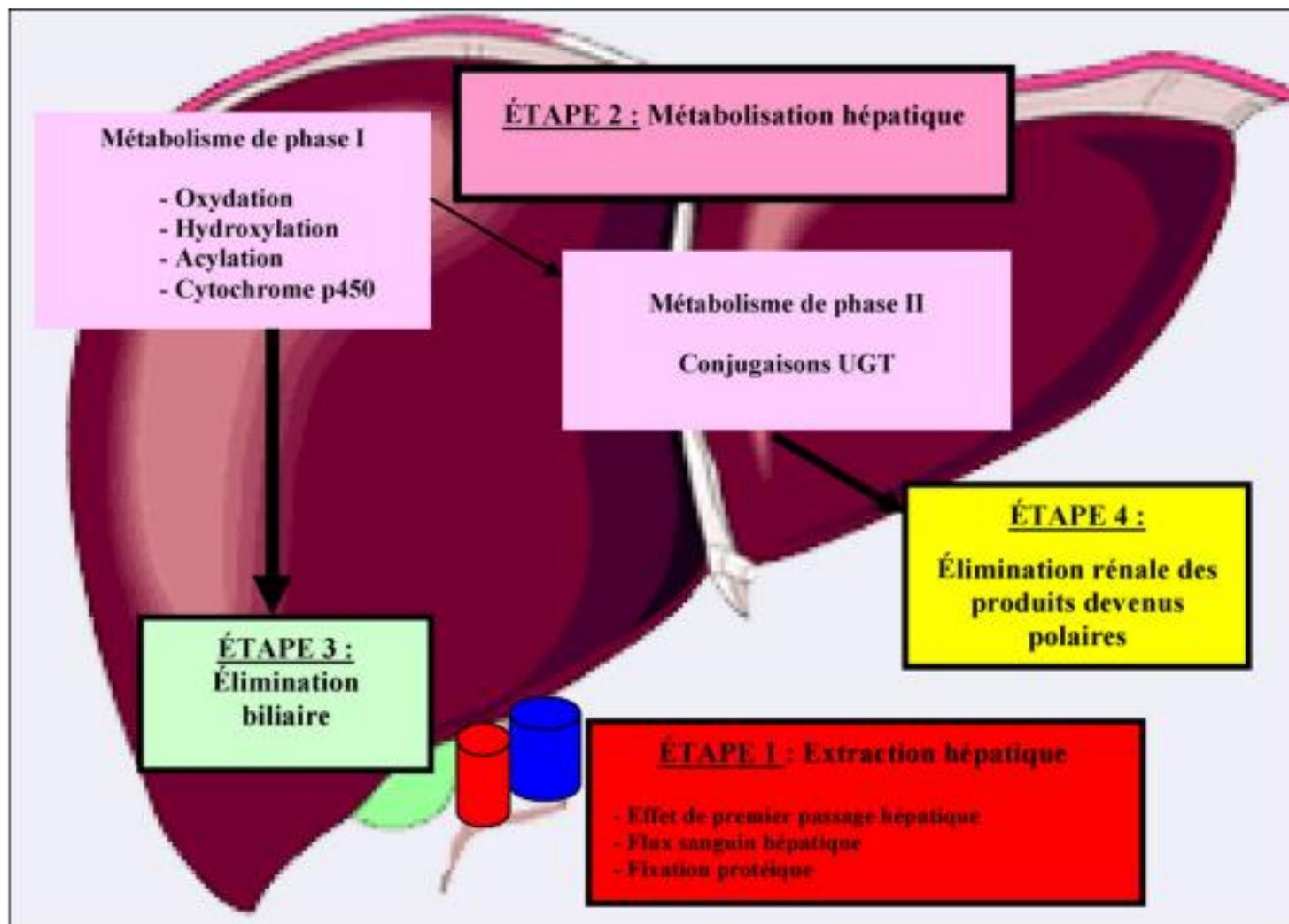


Figure 1 Métabolisme hépatique des médicaments. Représentation schématique.

CHANGEMENT D'OPIOÏDES – PHARMACOCINÉTIQUE :

Morphine

- Demi-vie de 2h à 6h
- Pas de métabolisme par les cytochromes
- Glucoronoconjuguée au niveau hépatique
- 2 métabolites principaux : M3G inactif et M6G actif
- Élimination urinaire

- Effet de premier passage hépatique
=> biodisponibilité réduite de 20 à 40% (sujets sains)
- Si insuffisance hépatique (child B ou C)
=> biodisponibilité augmente jusque 100 % et demi vie d'élimination x2
- Si insuffisance rénale
=> accumulation M6G => risque majoration EIND, notamment sédatif

CHANGEMENT D'OPIOÏDES – PHARMACOCINÉTIQUE :

Oxycodone

- Demi-vie de 4h à 5h
- Métabolisme hépatique via CYP2D6 => oxymorphone (puissant analgésique) et CYP3A4 => noroxycodone (pas d'activité antalgique)
- Élimination urinaire

- Si insuffisance hépatique
=> augmentation concentration molécule mère, diminution de la concentration du métabolite actif, allongement de la demi vie
- Si insuffisance rénale
=> accumulation et augmentation des EIND si IR sévère

CHANGEMENT D'OPIOÏDES – PHARMACOCINÉTIQUE :

Fentanyl

- Demi vie de 2h à 4h (IV), 17h (patch)
- Métabolisé via CYP3A4 => métabolites inactifs
- Élimination urinaire

- Si insuffisance hépatique
=> augmentation concentration plasmatique (patch), pas d'influence en IV
- Si insuffisance rénale
=> peu d'accumulation des métabolites inactifs, peu d'impact sur la demi vie.

CHANGEMENT D'OPIOÏDES

QUIZ 2

Votre patient insuffisant rénal est finalement sous Fentanyl patch 37 microgrammes/h changé toutes les 72 heures.

Il fait de la fièvre à 39,5° (probable infection sur PAC).

CHANGEMENT D'OPIOÏDES

QUIZ 2

Que faites-vous ?

1. Vous diminuez la posologie de Fentanyl patch
2. Vous augmentez la posologie de Fentanyl patch
3. Vous passez au sufentanil IV
4. Vous changez pour un autre opioïde

CHANGEMENT D'OPIOÏDES – PHARMACOCINÉTIQUE :

Fentanyl

- Demi vie de 2h à 4h (IV), 17h (patch)
- Métabolisé via CYP3A4 => métabolites inactifs
- Élimination urinaire

- Si insuffisance hépatique
=> augmentation concentration plasmatique (patch), pas d'influence en IV
- Si insuffisance rénale
=> peu d'accumulation des métabolites inactifs, peu d'impact sur la demi vie.
- **Si modification cutanée (augmentation de la température, cachexie)
=> risque d'augmentation de l'absorption de 25% environ (G. Laval, SFAP 2009)**

CHANGEMENT D'OPIOÏDES – PHARMACOCINÉTIQUE :

Hydromorphone (similaire morphine)

- Forme LP uniquement,
- Glucoronoconjugaison,
- augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'IH, accumulation en cas d'IR

Méthadone

- Métabolisée par les cytochromes => métabolites inactifs
- Faiblement éliminée par les reins
- Peu d'accumulation en cas d'IR

CHANGEMENT D'OPIOÏDES – PHARMACOCINÉTIQUE :

Buprenorphine

- Agoniste partiel et antagoniste
- Métabolisme hépatique (mixte)
- Élimination dans les fèces (bile 80%), urinaire 20%
- Peu d'accumulation en cas d'IR
- Mais non recommandé (effet plafond)

Sufentanil

- Pas d'AMM, utilisé en PCA dans les situations terminales (risque dépressif respiratoire)

Tapentadol

- Pas d'AMM

EN CAS D'INSUFFISANCE HEPATIQUE MODEREE à SEVERE CHILD B C

Analgésiques	Métabolisme normal	Modifications en cas d'insuffisance hépatique et/ou implications cliniques	Adaptations thérapeutiques à envisager
Paracétamol	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie 4 h • Glucuronoconjugaison (60%) • Sulfoconjugaison (30%) • Oxydation (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie x2 • Hépatotoxicité directe 	<ul style="list-style-type: none"> • Max 2-3 g par jour
AINS	<ul style="list-style-type: none"> • Glucuronoconjugaison • Oxydation 	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité directe • Risque de complications 	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indiqués
Morphine	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 20-40% • Demi-vie 2-4 h • Glucuronoconjugaison • Oxydation (CYP2D6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité x2 • Demi-vie x2 	<ul style="list-style-type: none"> • En IV: doubler l'intervalle • En PO: doubler l'intervalle et diminuer les doses
Codéine	<ul style="list-style-type: none"> • Oxydation par CYP3A4 et CYP2D6 (transformation en morphine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Transformation en morphine diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> • Probablement pas efficace
Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 68% • Demi-vie 6 h • Oxydation par CYP2B6, 3A4, 2D6 (formation métabolite actif sur récepteurs mu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrations x3 • Demi-vie x2 • Risque d'un syndrome sérotoninergique 	<ul style="list-style-type: none"> • Probablement moins efficace • Réduire les doses • Doubler l'intervalle
Oxycodone	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 60-87% • Demi-vie 3-4 h • Oxydation (3A4, 2D6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrations x 1,5 à x3 • Demi-vie allongée 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire les doses • Augmenter l'intervalle
Hydromorphone	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie 2-3 h • Glucuronoconjugaison 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrations x4 • Demi-vie inchangée 	<ul style="list-style-type: none"> • En PO: réduire les doses • Augmenter l'intervalle (atteinte hépatique sévère)
Buprénorphine	<ul style="list-style-type: none"> • Glucuronoconjugaison • Partiellement oxydation par CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de données 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire les doses? • Surveillance étroite
Fentanyl	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie (patch): 17-27 h • Oxydation par CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> • En IV pas de changement • En patch: augmentation des concentrations 	<ul style="list-style-type: none"> • En IV: pas de modification • En patch: à éviter

EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE

Antalgiques	Dosage habituel (per os)	< 30 ml/min	30-60 ml/min	> 60ml/min
Codéine	15-120 mg toutes les 4-6 heures Max 240 mg/j	50%	75%	100%
Tramadol	50-100 mg toutes les 4-6 heures max 400 mg/j	50-100 mg toutes les 12 heures Max 200 mg/j		100%
Morphine	5-120 mg toutes les 4-6 heures	50% en dose unique	75%	100%
Oxycodone	2,5-5 mg toutes les 6 heures	50% en dose unique	75%	100%
Méthadone	2,5-10 mg toutes les 6-8 heures	Toutes les 12-24 heures	Toutes les 8-12 heures	100%
Fentanyl	25-50 µg selon patch	100%	100%	100%
Buprénorphine	0,3 mg toutes les 6-8 heures	100%	100%	100%

DÉRIVES ET EIND – RAPPELS :

MÉSUSAGE: tout 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...)

ABUS: utilisation d'une substance dans un but **non** thérapeutique

- pour obtenir un effet psychotrope (euphorie, sédation, anxiolyse)

ADDICTION: comportement caractérisé par une envie irrésistible de consommer (craving)

- en dehors des effets antalgiques et malgré les conséquences délétères
- avec une perte de contrôle
- Souvent (mais pas toujours) associée à la dépendance (sevrage)

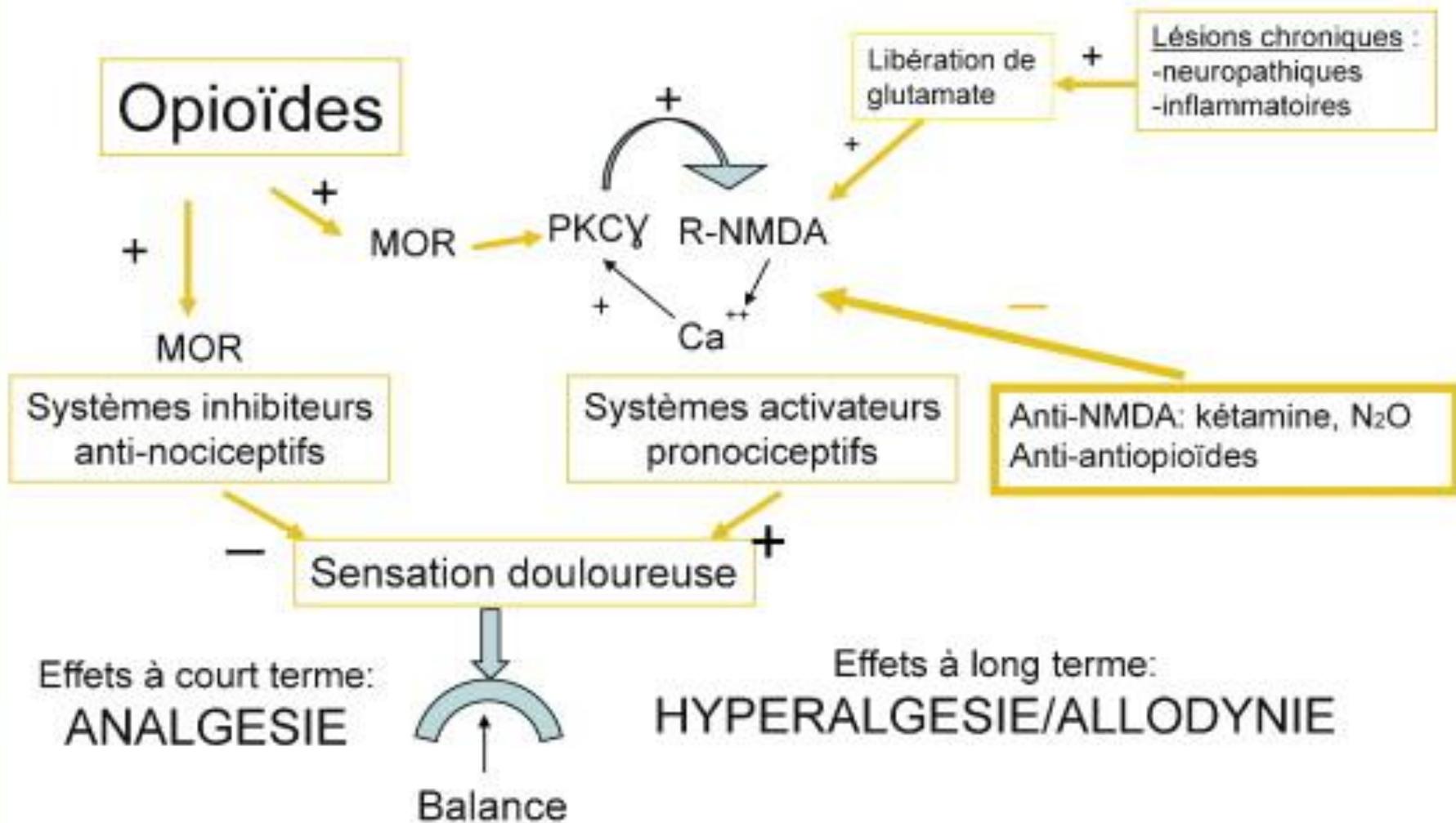
=> Plus rares mais possible aussi chez le patient cancéreux !

DÉRIVÉS ET EIND – RAPPELS :

DÉPENDANCE : quasi inévitable même chez le patient cancéreux et douloureux (\neq addiction, \neq toxicomanie)

TOLÉRANCE : exposition répétée aux opioïdes entraîne un effet thérapeutique diminué de l'opioïde et donc une nécessité d'augmentation régulière des doses pour retrouver l'effet thérapeutique recherché

HYPERALGÉSIE : hypersensibilisation paradoxale aux opioïdes, entraînant des douleurs provoquée, diffuses, avec un tableau souvent bien différent des douleurs de base



CHANGEMENT D'OPIOÏDES

QUIZ 3

Vous diagnostiquez un tableau d'hyperalgésie aux opioïdes chez votre patient. Que faites vous en première intention ?

1. J'augmente la posologie des opioïdes
2. Je diminue les posologies d'opioïdes
3. J'utilise des coantalgiques
4. Je prescris un antihyperalgésiant (ketamine, metadone...)

TOLÉRANCE VS HYPERALGÉSIE

- Pharmacologiquement, 2 phénomènes distincts
- Tolérance = Désensibilisation voies antinociceptives
 - Douleur contrôlée par augmentation de la dose d'opioïdes mais temporairement
 - En pratique : Il ne faut plus augmenter, utiliser les co antalgiques
 - Voire faire un changement d'opioïdes
- Hyperalgésie = Sensibilisation voies pronociceptives
 - Aggravée par augmentation de la dose d'opioïdes
 - Il faut réduire les doses, utiliser les co antalgiques
 - Voire faire un changement d'opioïdes

CHANGEMENT D'OPIOÏDES

Accords d'experts :

- Possibilité de réaliser un changement d'opioïdes entre tous les agonistes purs
- Pas de critères de choix validés pour privilégier tel opioïde en dehors des précautions d'emploi et contre indications propres à chaque molécule et à chaque patient
- Quelque soit le changement, on privilégie le STOP AND GO

(Poulain et al., Douleur due au cancer : changement d'opioïde fort ou de voie d'administration, Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement, Volume 20, Issue 5, 2019, Pages 211-215, ISSN 1624-5687,)

CHANGEMENT D'OPIOÏDES : PAS SIMPLE !

- Circonstances différentes des indications théoriques
 - Besoin de changer la galénique (per os impossible, orga RAD..)
 - Modification de la situation clinique
- Grandes variabilités interindividuelles avec les cytochromes
 - Pas tous égaux devant l'oxycodone, le tramadol...
 - Polymédication et interactions médicamenteuses (IRSNa !)
- Ratios : très variables selon les études / unidirectionnels
 - Equianalgésie = utopie ?

Table 5 Ratios for use in routine clinical practice

To: From:	Mpo	Msc	Miv	Msu	HMpo	HMsc	HMiv	OXpo	OXsc	OXiv	Ftd	Fsc	Fiv
Mpo		2:1*	1:0.31	1:1	5:1 (range 1.33–16.67:1)			1.3 to 1.5:1 ^a			70:1 to 78:1 ^a	85.4:1 (range 65– 112.5)	100:1*
Msc	1:2*			1:2.4		5:1 (range 1.33–16.67:1)			1.2:1 (±0.4)			66:1	
Miv	1:3*										28:1 (lower dose Miv) to 48:1 (higher dose Miv)		
Msu	1:1	2.4:1											
HMpo	1:3.7 (range 1.35–5)							1:4.13					
HMsc		1:3.7 (range 1.35–5)							0.5(±0.4):1				
HMiv	1:11				1:2.5 (range 2.14–2.75)			1:8.06					
OXpo	1:1.5				4.13:1					1:0.70			
OXsc		1:1.2 (±0.4)				1:0.5 (±0.4)							
OXiv								0.70:1					
Ftd	1:70 to 1:78 ^a												1:1
Fsc	1:85.4 (range 65– 112.5)	1:66											
Fiv	1:100*										1:1		

CHANGEMENT D'OPIOÏDES

QUIZ 4

Dans le cadre d'un changement d'opioïde, dans votre pratique quotidienne, vous vous aidez :

1. Calcul mental / Calculatrice
2. Tableaux d'équianalgésie
3. Application Opioconvert
4. Je ne fais quasiment jamais de changement d'opioïde

Accueil



OPIOCONVERT

L'application est éditée par les trois sociétés savantes :



Un groupe de travail issu de ces Sociétés a établi des recommandations concernant les ratios de changement d'opioïdes ou de voie d'administration des opioïdes.

N'oublions pas que les modalités d'administration du nouvel opioïde doivent prendre en compte le motif du changement (inefficacité ou intolérance), la pharmacocinétique de la molécule en question, la cinétique de libération de la forme galénique utilisée, l'état métabolique du patient et les éventuelles interactions médicamenteuses.



Calculatrice

Molécule de départ

1

2

3

4

Choisir une molécule

MORPHINE

OXYCODONE

FENTANYL

HYDROMORPHONE

METHADONE



CHANGEMENT D'OPIOÏDES

QUIZ 5

Quand vous faites votre conversion sur Opiocconvert pour un patient déjà soulagé :

1. Vous prescrivez la posologie fournie par l'application
2. Vous arrondissez à la fourchette basse
3. Vous arrondissez à la fourchette haute
4. Vous ne faites pas confiance en cette application

OPIOICONVERT — PERSPECTIVES ?

(P. POULAIN, SFETD 2021)

- Meilleure visibilité sur les moteurs de recherche (pour l'instant recherchée surtout via les sites SFAP / SFETD / AFSOS)
- Meilleure ergonomie
- Application mobile (Android et Apple)
- Elargie à l'international
- Nouvelles molécules : sufentanil, buprenorphine, tapentadol, coedine, tramadol... ?

TECHNIQUES MÉDICAMENTEUSES : QUOI DE « NEUF » DANS LES RECOS ?

- Changement d'opioïdes
- Méthadone
- Traitements Anesthésiques (Kétamine / Lidocaïne)
- Douleurs induites / provoquées



MÉTHADONE :

ZORYON®

AMM (grade C) per os pour les douleurs intenses liées au cancer, après échec d'au moins un traitement opioïde bien conduit

Agoniste morphinique et antagoniste NMDA

Grande variabilité interindividuelle :

- Biodisponibilité très variable
- Lipophile +++ : grande volume de distribution puis relargage à 4 – 7 jours
- Pic de 1 à 4h, demi vie de 15 à 60h

Instauration en milieu hospitalier

Surveillance des risque de surdosage pendant au moins 7 jours (sommolence, bradypnée)

Stop and Go, chevauchement ou coantalgie

KÉTAMINE :

Anesthésique général d'action rapide

Antalgique à doses inférieures (hors AMM)

Agoniste NMDA : blocage des récepteurs NMDA



Efficacité démontrée :

- Co-antalgique (potentialisateur morphinique)
- Contrôle de l'hyperalgésie primaire et secondaire (notamment induite par les opioïdes)
- Certaines douleurs neuropathiques résistantes : algohallucinoïse, SDRC, zona
- Syndrome dépressif (plus de preuve scientifiques que comme antalgique)

Chiquet R, Lemaire A, Balossier A. Traitements spécifiques des douleurs cancéreuses rebelles – Manuel de Soins Palliatifs – DUNOT – 2020

Lemaire A, Plançon M, Bubrovsky M. Kétamine et dépression : vers de nouvelles perspectives thérapeutiques en soins de support ? Psycho-Oncol. (2014)

KÉTAMINE :

Instauration : pas de consensus

- Privilégier voie intraveineuse continue (possible SC)
- Dose initiale 0,15 mg/kg/jour
- Augmentation progressive jusque 0,5-1 mg/kg/jour selon l'efficacité
- > 2 mg/kg/jour : effet anesthésiant, risque iatrogénie, pas plus d'efficacité antalgique



Efficacité évaluée à 7 jours

Effet rémanent donc prescriptions régulières

Perfusions rapides (flash) : pas d'effet antalgique mais antidépresseur

EIND : dose antalgique souvent bien tolérée

- Risque cardiovasculaire (ECG, TA), céphalées, risques hépatique et rénal (long cours)
- Risque psychodysléptique (agitation, confusion, hallucinations = bad trip) variable => benzo
- EIND opioïdes (potentialisateur !)

LIDOCAÏNE :

Anesthésique local ; propriété antalgique par voie systémique

Modes d'action :

- Périphérique => augmentation du seuil d'excitabilité des fibres A δ et C et blocage des canaux sodiques
- Central => agoniste NMDA

Recommandée en dernière intention, hors AMM

- Douleurs intenses et rebelles aux autres traitements médicamenteux
- Si forte composante neuropathique ou viscérale

Instauration : voie IV, continu, dose initiale 5 mg/kg/jour, max 8 mg/kg/jour

EIND / CI :

- Gout de métal, bouffées de chaleur
- cardiaques (dysrythmique et IC – ECG voire télémétrie / Avis cardio)
- Epilepsie

TECHNIQUES MÉDICAMENTEUSES : QUOI DE « NEUF » DANS LES RECOS ?

- Changement d'opioïdes
- Méthadone
- Traitements Anesthésiques (Kétamine / Lidocaïne)
- Douleurs induites / provoquées



DOULEUR PROVOQUÉES / INDUITES :

MEOPA (MELANGE EQUIMOLAIRE OXYGÈNE ET PROTOXYDE D'AZOTE)

- Recommandé en cas de douleur induites par les soins
- CI : oxygène dépendance sévère / altération de la conscience
- Prudence si insuffisance respiratoire / traumatisme facial, confusion / angoisse / comitialité

OPIOÏDES EN INTERDOSE : VOIE IV LARGEMENT RECOMMANDÉE

- NB : Fentanyl d'Action Rapide : OUI mais NON recommandés...
- Nouvelle définition des ADP : inclut les douleurs induites chez le patient cancéreux

KÉTAMINE EN INTERDOSE (IV) :

- 0,5 mg/kg + midazolam 0,05 mg/kg (effet « sédatif » plus q



TECHNIQUES INTERVENTIONNELLES : NOMBREUSES, À PRIORISER ?

BLOCS PÉRIPHÉRIQUES

- Anesthésique ou neurolytique

ACTION DIRECTE SUR LA LÉSION

- Radiothérapie, radiologie, chirurgie

ANALGÉSIE PÉRIMÉDULLAIRE

- Intrathécale ou péridurale

TECHNIQUES NEUROCHIRURGICALES

- Lésionnelle
- Neuromodulation



BLOC ANALGÉSIQUE PÉRIPHÉRIQUE :

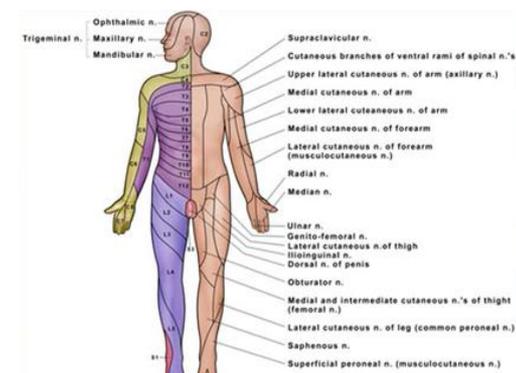
- Interruption de la transmission de la douleur au sein du système nerveux périphérique, vers les voies centrales de la douleur.
- Geste simple, au lit du malade, sous asepsie stricte, par anesthésiste
- Injection d'un anesthésique local
 - Lidocaïne, ropivacaïne, bupivacaïne,
 - en continu et/ou en bolus,
 - au niveau périnerveux,
 - via un cathéter, qui peut être tunnélisé ou relié à un site implanté sous cutané

Blocage de l'influx nerveux vers les centres de la douleur

Blocage des canaux sodiques et donc de la formation du potentiel d'action

BLOC ANALGÉSIQUE PÉRIPHÉRIQUE :

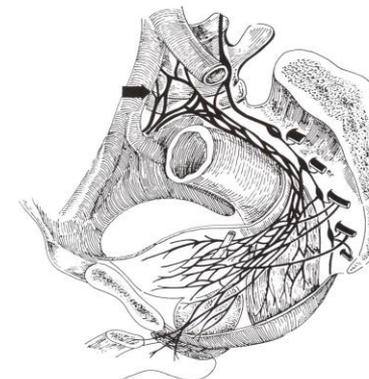
- Douleurs rebelles périphériques :
 - ischémie de membre,
 - envahissement tumoral (pancoast-tobias, adénopathies, sarcome...)
- Douleurs neuropathiques :
 - algohallucinoïse, SDRC (algodystrophie), etc.
- Douleurs pelvi-périnéales
- Douleurs craniofaciales





Efficacité TEMPORAIRE

BLOCS NEUROLYTIQUES :



- Alcoolisation, phénolisation,
- Indication dans certaines douleurs cancéreuses (SFAR 2013) :
 - Bloc splanchnique ou plexus coeliaque (cancer du pancréas)
 - Bloc du plexus hypogastrique (cancer avec envahissement du petit bassin)
 - Autres blocs (lombaires, thoraciques) : pas de preuves suffisantes

H. Beloeil, É. Viel, M.-L. Navez, D. Fletcher, D. Peronnet. Recommandations formalisées d'experts Sfar-SFETD. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. Douleur Analg, 26 (2013),

TECHNIQUES CENTRÉES SUR LA LÉSION :

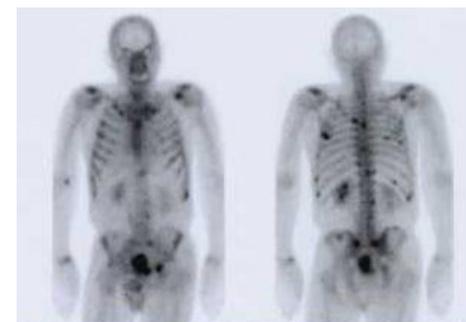
Pas uniquement réservées aux PEC curatives !

RADIOTHÉRAPIE ANTALGIQUE :

- CENTRÉE (plusieurs séances, parfois flash) : antalgique et préventive des lésions osseuses
- MÉTABOLIQUE (QUADRAMET®) : irradiation de cellules tumorales de petites tailles et disséminées avec traitement IV radioactif (métastases osseuses ostéoblastiques)

RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE :

- Radiofréquence, cryothérapie
- Chimioembolisation, alcoolisation tumorale,
- Consolidation : cimentoplastie (+ radiothérapie)



CHIRURGIE DE STABILISATION (OSTÉOSYNTHÈSE)

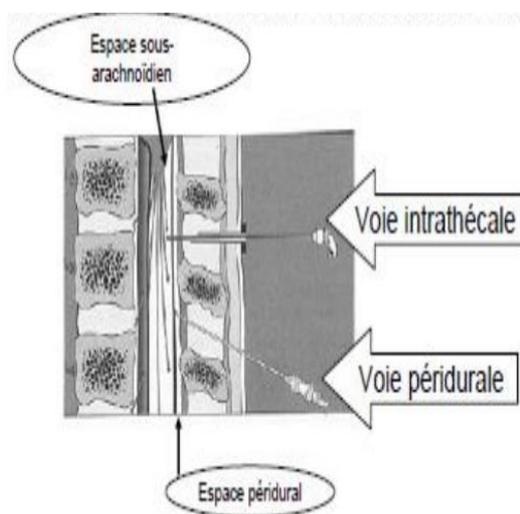
ANALGÉSIE PÉRI MÉDULLAIRE :

Administration des traitements antalgiques et anesthésiques au contact de l'espace péri-dural ou intrathécal

RECOMMANDATIONS :

- Y penser quand le patient n'est plus soulagé à partir de 300 mg d'EMO
- Ou EIND incontrôlés malgré changement d'opioïdes
- Précocité ++ dans certains cancers :
 - pelviens, pancréas, Sd PT, sarcomes, membres inférieurs
- Espérance de vie estimée à au moins 3 mois (intrathécale)
- Indication posée suite à RCP orientée douleur / cancer et/ou de manière collégiale

ANALGÉSIE PÉRI MÉDULLAIRE



Doses équianalgésiques de Morphine

Per os : 300 mg

Intra veineux : 100mg

Péridural : 10mg

Intrathécal : 1mg



ANALGÉSIE PÉRIDURALE :

Injection dans l'espace épidural
 = entre le canal rachidien et la duremère

Matériel :

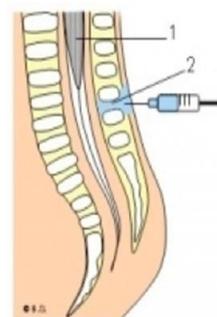
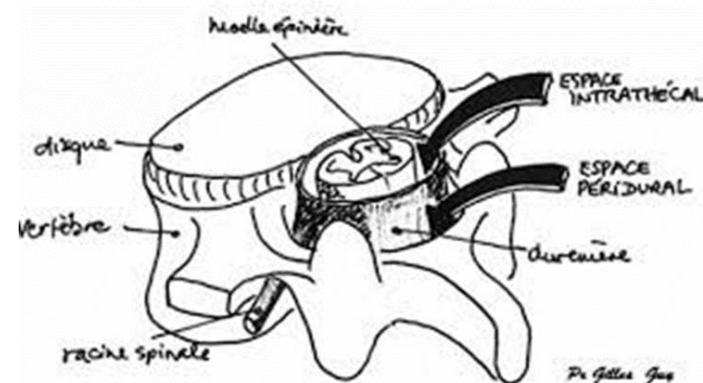
- cathéter ou chambre implantable
- Relié à une pompe externe

Avantages :

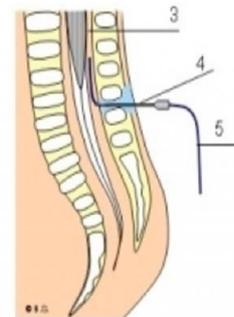
- Sous AL
- rapide, faible cout
- Envisageable en phase terminale

Inconvénients :

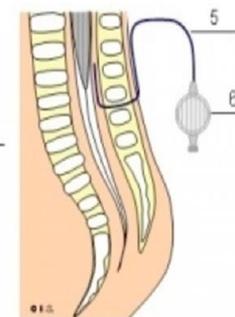
- Pas de pompe interne
- Perte d'autonomie
- Risque infectieux
- Fibrose et perte de diffusion



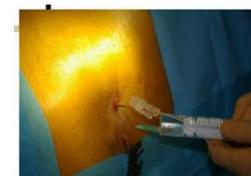
1 - Moelle épinière
2 - Anesthésie locale



3 - Espace péridural
4 - Aiguille pour repérer l'espace péridural
5 - Cathéter mis dans l'espace péridural

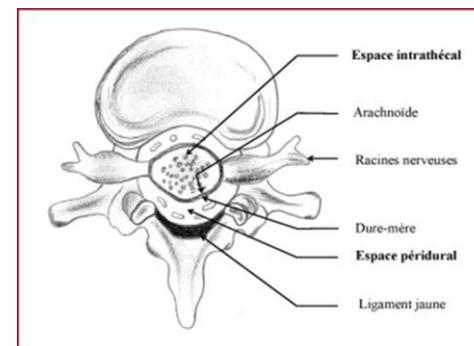


6 - Filtre antibactérien



ANALGÉSIE INTRATHÉCALE :

- Administration des traitements antalgiques et anesthésiques dans l'espace intrathécal (= sous arachnoïdien, dans le LCR) directement au contact des récepteurs médullaires (corne dorsale de la moelle)
- Geste anesthésique ou neurochirurgical
- Technique :
Cathéter mis en place par PL, tunnélisé sous la peau, et relié à un réservoir (pompe interne) situé en sous cutané (flanc droit)



Molécules disponibles :

Morphine (1/100^{ème} de la dose IV)

- Première fois en 1977 (récepteurs médullaires)
- Diffusion : Péridurale : structure lipidique, très vascularisée
 LCR : structure acqueuse, peu de mouvements



Ropivacaïne (hors AMM, seul anesthésique dispo en France), bupivacaïne :

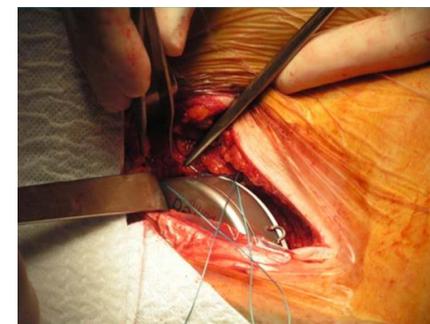
- Blocage des canaux sodiques et synergie avec morphiniques
- Action rapide (péridurale => 15 min, LCR => 3 min) - Stabilité du produit > 40 jours

Ziconotide PRIALT® (recommandé dans les douleurs neuropathiques) :

- Blocage des canaux calciques voltages dépendants et diminution sécrétion du glutamate
- Découvert dans venin d'escargot marin (Conus Magnus)

Association recommandées

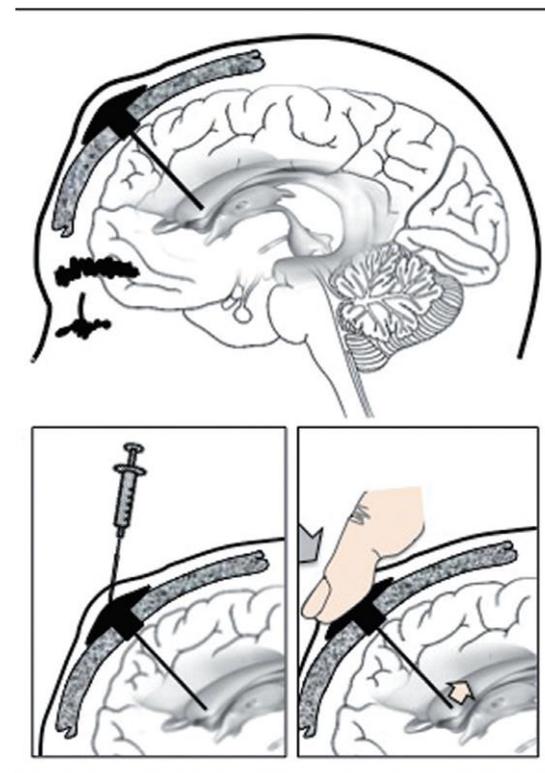
Administration en continu,
 possibilités de bolus déclenchés par le patient
 (télécommande)



TECHNIQUES NEUROCHIRURGICALES : RARES

Morphinothérapie intracérébroventriculaire :

- Fixation sur les récepteurs morphiniques périventriculaires
- Effet puissant +++
- Néoplasies sphère ORL, Sd PT, thoraciques
- Métastases osseuses diffuses
- Méningite K



NEUROCHIRURGIE LÉSIONNELLE :

Lésion sélective des voies de la nociception

1. Drezotomie

=> lésion corne dorsale (au niveau cervical => douleurs du plexus brachial)

2. Myélotomie commissurale

=> lésion lors de la décussation dans les cordons postérieurs (douleurs pelviennes) : pratique stoppée vu les thérapies IT

3. Cordotomie antéro-latérale

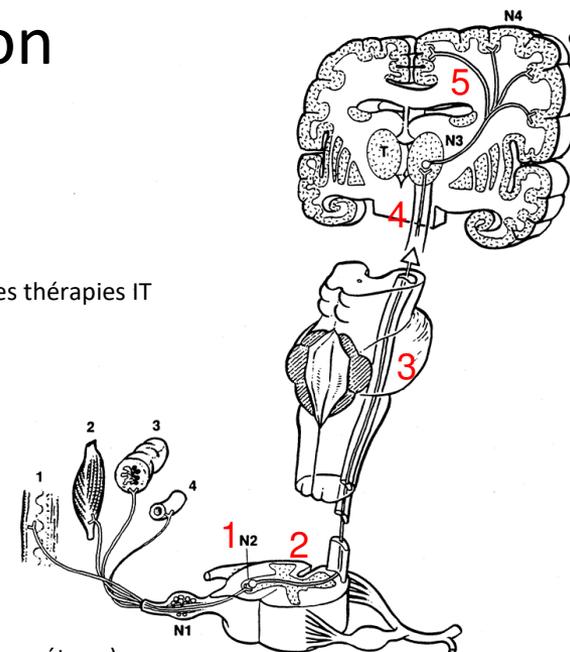
=> lésion spinothalamique antérolatérale (cervical pour douleurs hémicorporelles cervico-thoraciques ou thoracique pour les douleurs des membres inférieurs)

4. Tractotomie mésencéphalique

=> lésion au niveau du mésencéphale (douleurs cervico-faciales controlatérales)

5. Hypophysyolyse radiochirurgicale

=> lésion de l'hypophyse pour stopper croissance des tumeurs hormonodépendante (à l'étude => douleurs méta os)



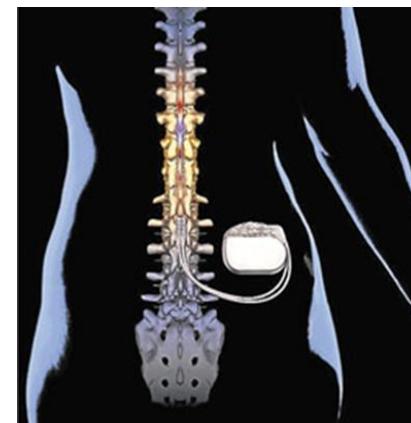
TECHNIQUES DE NEUROMODULATION :

Rares lors d'un cancer actif ou en phase palliative

Parfois pour douleurs neuropathiques séquellaires

- Lésion tumorale, chirurgie
- Traitements (chimio / radiothérapie)

- TENS (NEUROSTIMULATION TRANSCUTANÉE)
- NEUROSTIMULATION MÉDULLAIRE
- rTMS (Stimulation magnétique trans-cranienne réplétive)



THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES :

- Peuvent agir sur certains aspects de la douleur (composantes affective, émotionnelle, cognitive)
- Validation scientifique insuffisante et hétérogène
- Il est établi que le traitement des douleurs complexes repose sur la médecine conventionnelle
 - Le terme de **médecine alternative** doit être écarté
 - Seule l'ASSOCIATION des thérapies complémentaires aux traitements de première intention peut apporter un bénéfice
 - Attention aux approches ciblées comme dérives thérapeutiques et pratiques sectaires
- 4 pratiques reconnues en France :
 - homéopathie, ostéopathie, acupuncture, mésothérapie



THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES :

- MÉDECINES PSYCHOCORPORELLES :
 - **hypnose**, méditation, **sophrologie**, **musicothérapie**, **biofeedback**
- THÉRAPIES PHYSIQUES :
 - **exercice**, **physiothérapie**, **traitements manuels** (kiné, ostéopathie, chiropractie)
- THÉRAPIES ÉNERGÉTIQUES :
 - Qi Gong, Tai-Chi, Yoga, **toucher thérapeutique**,
- AUTRES PRATIQUES ET APPROCHES DE LA SANTÉ :
 - médecines traditionnelles (chinoise, ayurvédique), **homéopathie**, **naturopathie**,
- TRAITEMENTS BIOLOGIQUES NATURELS :
 - **phytothérapie**, **probiotiques**.



CANNABINOÏDES = PERSPECTIVE ?

Études Israéliennes (en soins palliatifs)

- Amélioration de la plainte douloureuse
- **Mais surtout amélioration de la qualité de vie et des EIND aux traitements**

Efficacité du THC (≠ CBD) DONC PAS LE CANNABIDIOL



Plusieurs études négatives :

- Essai clinique à grande échelle (UK) : cannabis VS placebo
=> pas de différence (Johnson et al. 2010, Portenoy et al. 2012)
- Aucune étude de qualité ne permet de statuer définitivement sur le potentiel thérapeutique du cannabis dans la douleur du cancer
- **Etudes en cours en France : soins palliatifs / douleurs neuropathiques / spasticité MARS 2021**

Quality of life was assessed prior to and six months after initiation of cannabis treatment. Bar-Lev Schleider et al., 2018
Portenoy RK, et al.. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. J Pain. 2012 May;13(5):438-49.

Conclusion :

- Nombreuses techniques et alternatives innovantes dans le traitements des douleurs cancéreuses
- MAIS utilisées rarement => difficultés d'accès, timing, peu d'équipes spécialisées et centres de référence douleur / cancer
- Nécessité études scientifiques randomisées pour déterminer la place de chaque thérapeutique

Douleur REFRACTAIRE :

- Quand elle ne répond plus à aucune des ressources thérapeutiques possibles
- Ou que les différents traitements ne sont plus envisageables
- En cas de situation terminale et de pronostic de vie réduit à COURT terme se posera collégialement la question des **pratiques sédatives**.