

GOLF 2014



Beth Israel Deaconess
Medical Center



A teaching hospital of
Harvard Medical School

Apport du Médecin spécialiste dans le contrôle de la douleur GOLF 2014

Christine Peeters-Asdourian, M.D.

Pas de conflit d'intérêt



Prévalence de la douleur en cancérologie

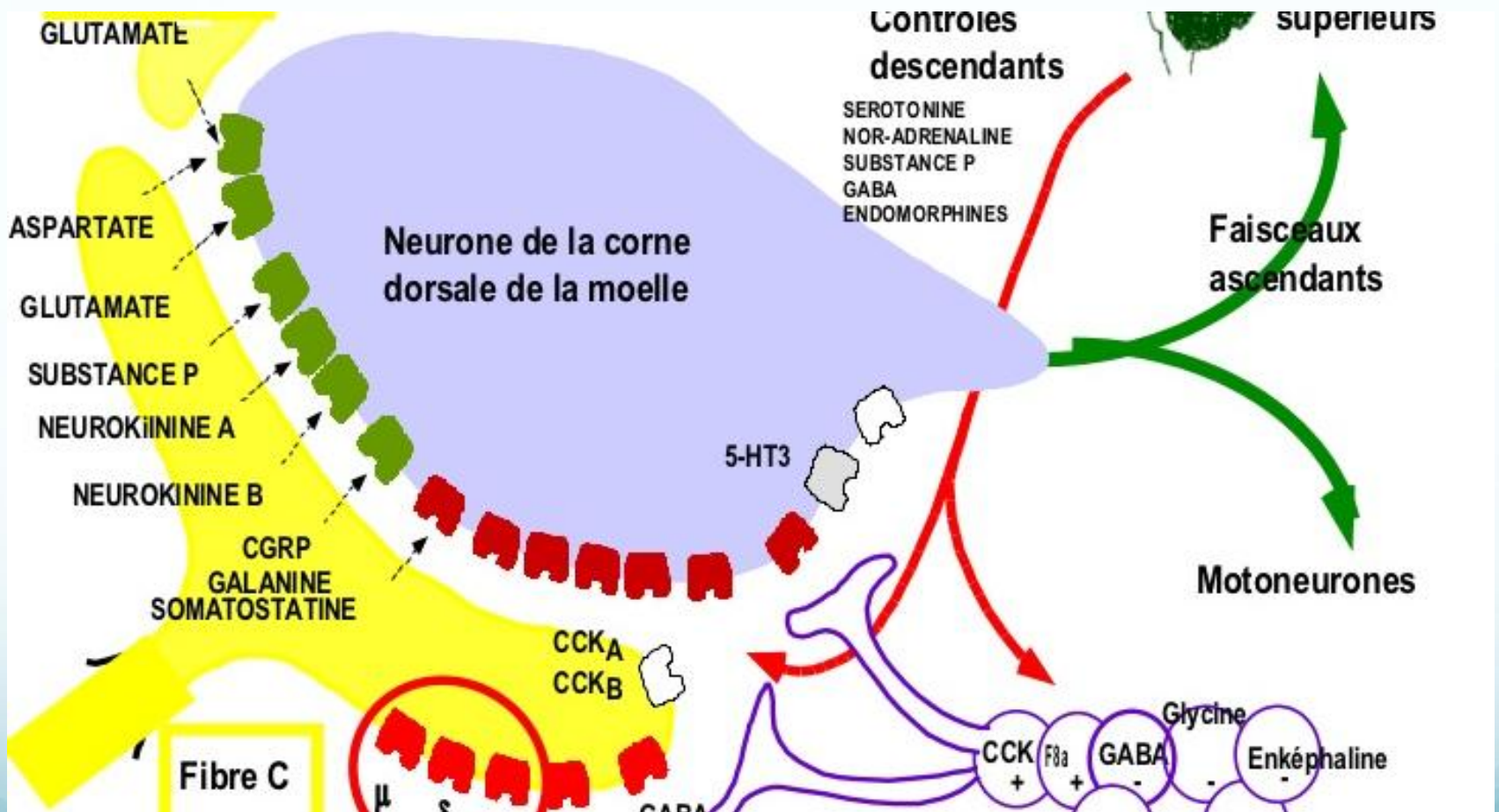
- > 50% tous stades confondus
- Douleur souvent chronique
- Douleur chez les patients à distance de tout traitement
25% des patients
- Douleurs neuropathiques pour plus de 36% des patients
- 75% à 90% des patients en phase terminale
 - Institut national du cancer 2010

Douleur liée au cancer

- Tenir compte des dimensions émotionnelles, de l'impact de la maladie au niveau social
- Anxiété pour 13-15 % des patients et dépression 3 à 77%
- 50-60% des malades survivent plus de deux ans et peuvent présenter des douleurs chroniques avec ou sans rapport avec leur cancer, un challenge de 12 millions de patients aux Etats-Unis
 - Curr Pain Headache 2010

Types de douleur

- Douleur par excès de nociception transmises par les fibres A δ myélinisées et les fibres C, plus fines et plus lentes non myélinisées
- Douleur relativement localisée causée par des processus inflammatoire, ischémique ou invasifs tumoraux au niveau local
- Douleurs viscérales par compression ou invasion par la tumeur, nociceptives mais diffuses et peuvent être référées
 - Pain Research and Treatment 2012



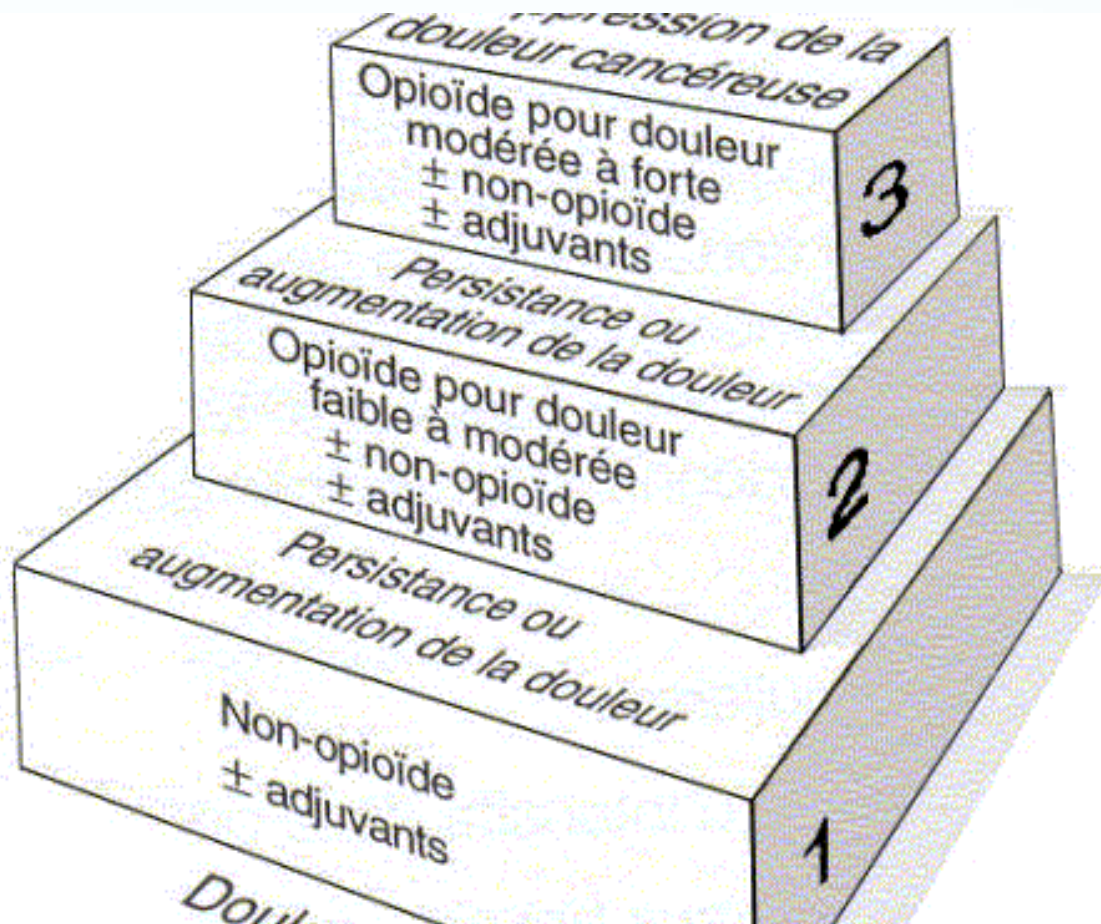
Douleurs neuropathiques

- Infiltration tumorale des structures nerveuses comme par exemple le syndrome de Pancoast
- Lésions séquellaires de la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie
- Douleurs moins bien localisées, décrites en terme de brûlures, fourmillements, décharges électriques et accès paroxystiques
- Douleurs post-zostériennes, lombalgies, neuropathie diabétique, lésions du système nerveux central
 - Lancet Neurol 2010; 9:807-19

Douleur du cancer

- Prévalente et multifactorielle
- Sévère et chronique pour 67% des malades en phase avancée
- 46% des patients en phase terminale sont en souffrance
 - Prevalence of undertreatment in cancer pain
 - Ann Oncol 2008; 19: 1985-91

Échelle de l'OMS



Échelle de l'OMS

Introduite en 1986, facile à appliquer, bien acceptée

Cinq principes:

1. Par voie orale
2. À intervalles réguliers
3. Selon une échelle d'intensité douloureuse
4. De façon adaptée aux besoins individuels
5. Se préoccuper des détails

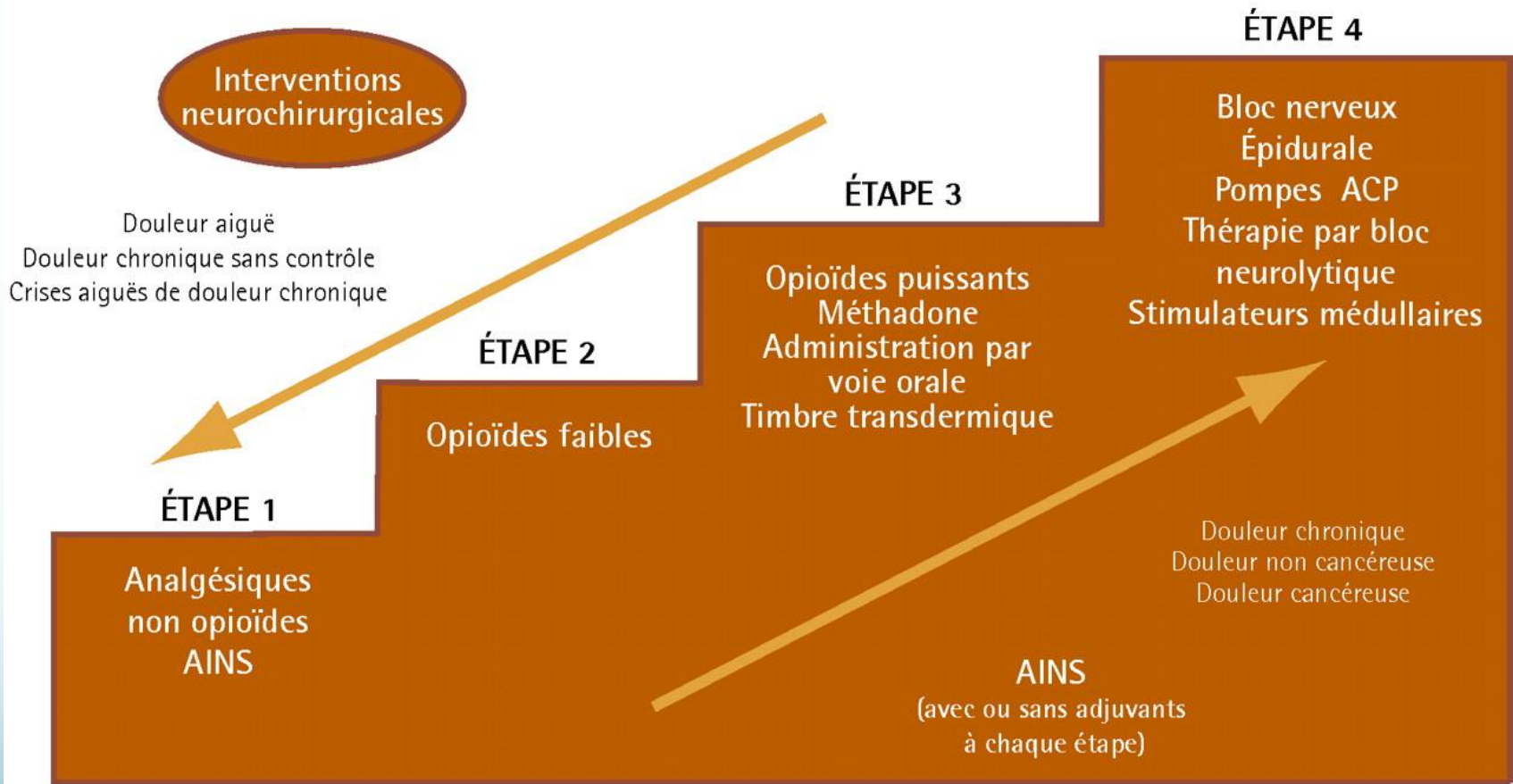
Valable pour 80% des malades

Tenir compte des nouveaux médicaments et des adjuvants

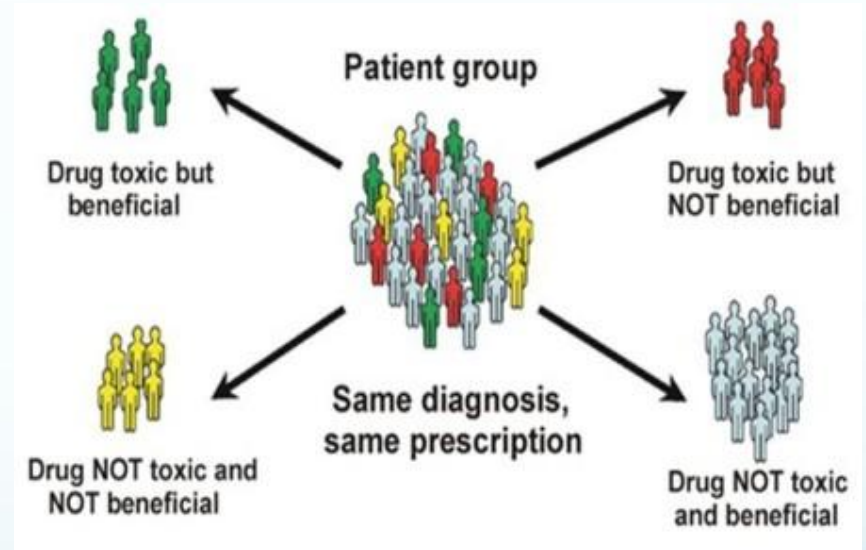
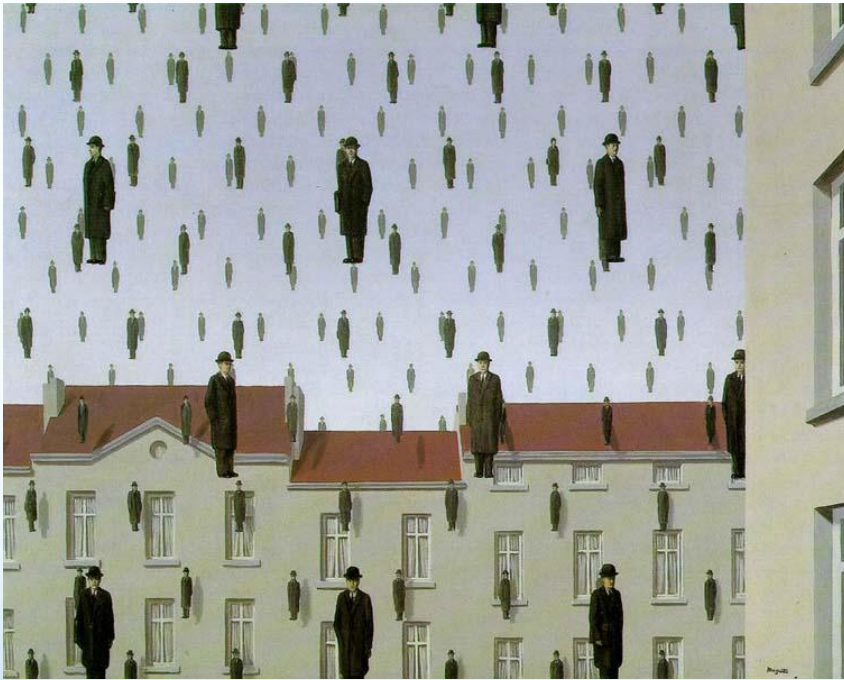
Canadian Family Phys 2010

Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2014; 39: 4-6

Échelle de l'OMS 2014



Genetic Polymorphism



Polymorphisme du cytochrome P450 CYP2D6

- Participe au métabolisme d'au moins 25% des médicaments analgésiques et psychotropes
- Métaboliseurs ultra-rapides: 5-10% caucasiens, 25% éthiopiens
- Bons métaboliseurs
- Métaboliseurs intermédiaires
- Métaboliseurs lents 5-10% caucasiens, 1% japonais et chinois

CYP2D6

- Métabolisme lent: peu ou pas d'effet bénéfique mais effets indésirables
- Métabolisme ultra-rapide: possibilité d'effets toxiques, cas de concentration plasmatique toxique de morphine après absorption d'une dose de codéine
- Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine PharmGKB
 - NEJM 2009 361, 827-28
 - Clin PharmacolTher 2012; 92:414-17

Opiïdes

Palier 2	Dose SC-IV	Dose Orale	Remarques
Codéine Efferalgan® Codeiné®	15-30 mg	200 mg	Constipation, habituellement en association à un AINS ou au paracétamol
Tramadol Contramal® Topalgic® Tramadol TEVA® IXPRIM®	50mg Max 8 capsules/jour	50-100mg comprimés effervescents 37,5mg tramadol et 325 mg de paracétamol	Moins de constipation que la codéine Effet IRSNA intéressant pour les douleurs neuropathiques
Palier 3			
Morphine LI Actiskenan®, Sevredol®	10 mg et doses variables par pompes auto gérées	5, 10 et 30 mg toutes les 4 heures	Constipation, nausée, effet sédatif, dépression respiratoire rare en cancérologie
Morphine LP Moscontin®, Skenan®, Kapanol®		15, 30, 45, 60,100 et 200 mg toutes les 12 heures	Titration en utilisant la forme à libération immédiate

Méthadone	5-10 mg IV toutes les 6- 12 heures	20 mg trois fois par jour	Risque d'accumulation dû à la longue demi - vie d'élimination 24-72 heures Ne pas utiliser pour les douleurs paroxystiques. Risque d'accumulation Prolongation de l'intervalle QT, torsade de pointes
Hydromorphone Sophidone®	2.0mg	2, 4,8 et 16 mg toutes les 12 heures pour la forme LP	Ne pas utiliser pour les accès de douleur paroxystique
Oxycodone Oxynorm®	—	5-10 mg toutes les 4 heures pour la forme LI Disponible en préparation liquide 5 mg/5 ml	Habituellement en association à l'aspirine ou au paracétamol pour la forme à effet immédiat Forme à libération prolongée
Oxycontin®		10,20,40,80	

Rotation des opioïdes

- 30 mg morphine LP po 2x par jour = 60 mg po
- 20 mg oxycodone LP po 2x par jour = 40 mg po
- 6 mg hydromorphone po 2 x par jour = 12 mg po
- 25 microgr/ heure fentanyl transdermique

- 60 mg morphine orale = 20 mg morphine IV par jour ou un peu moins d'un mg par heure
 - Palliat Med 2011; 25: 494-503

Fentanyl et Tramadol

- Transdermique 25, 50, 75 ou 100 mcg /heure
- Changement toutes les 72h
- Effet max à 12-18h
- Doses variables en intraveineuse
- Métabolite M1 doté de propriétés analgésiques
- Action au niveau du récepteur μ et inhibition de la recapture de NADR et sérotonine
- Tapentadol: très similaire au Tramadol, action centrale sur les récepteurs MOR
 - Curr Med Res Opin 2012; 28: 1775-9

Buprénorphine

- Agoniste du récepteur μ et antagoniste du récepteur κ
- Transdermique 5 (0,12 mg /jour), 10 (0,24mg /jour) et 20 (0,48mg /jour) ou SL
- Équivalent à moins de 10 mg et à plus de 40 mg de morphine orale par jour
- Pas assez efficace aux doses proposées
 - SpringerPlus 2014, 3:87

Opioïdes

- Références
- Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence- based recommendations from the EAPC
- Symptom management in patients with Lung Cancer, EBM American College of Chest Physicians
 - Lancet oncology vol 13 Feb 2012
Chest 2013; 143 (5) : e 455S-e 497S

Gabapentinoïdes

- Action au niveau présynaptique du canal calcique α -2- δ
- Diminution du glutamate, de la substance P et du gène lié à la calcitonine CGRP
- Diminution de l'excitabilité après lésion de fibres nerveuses
- Prévention de la sensibilisation au niveau nerveux central
- ↓ hyperalgésie et allodynie

Gabapentinoïdes

Clairance de la Créatinine	Prégabaline mg par jour	Gabapentine mg par jour
> 60 ml/min	600	3.600
30-60 ml/min	300	1.400
15-30 ml/min	150	700
<15	75	300

Kétamine

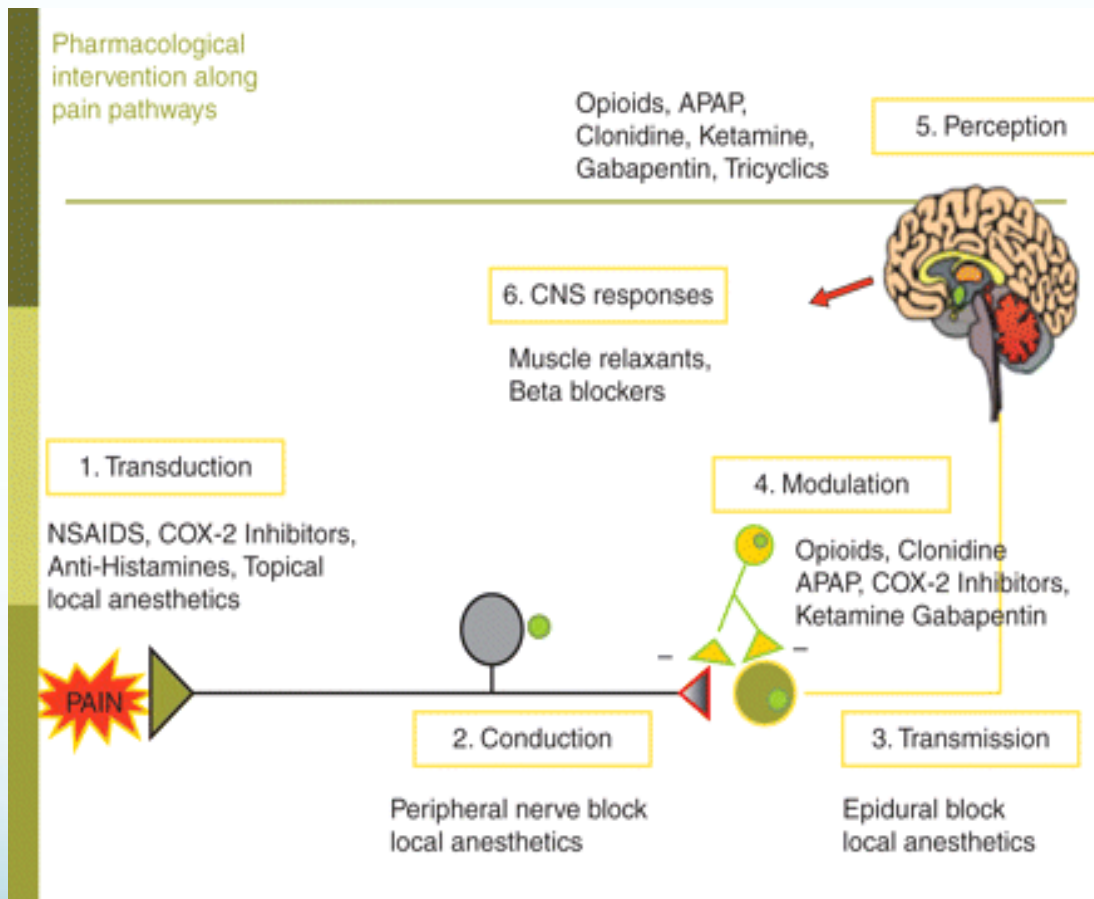
- Antagoniste du récepteur NMDA
- Effet anti-hyperalgésique
- Effets psychomimétiques à fortes doses
- Permet de diminuer les doses de morphiniques
- Rôle bénéfique en périopératoire, prévention des DCPC

Lidocaïne et clonidine

- Inhibition des canaux sodiques et des protéines GPCR
- Effet analgésique et anti-inflammatoire
- En perfusion 1,5 – 3 mg /kg/h
- Clonidine bénéfique pour les douleurs neuropathiques
- Action au niveau des canaux du potassium
- Intrathécale, transdermique, IV ou orale

Anesthesiology 2013 119;5: 1215

Multimodal analgesia



Accès de douleur paroxystique

- Douleurs circonstanciennes associées à une augmentation de l'activité
- Douleurs en fin de dose
- Véritables accès de douleurs paroxystiques
- Préparations à LI



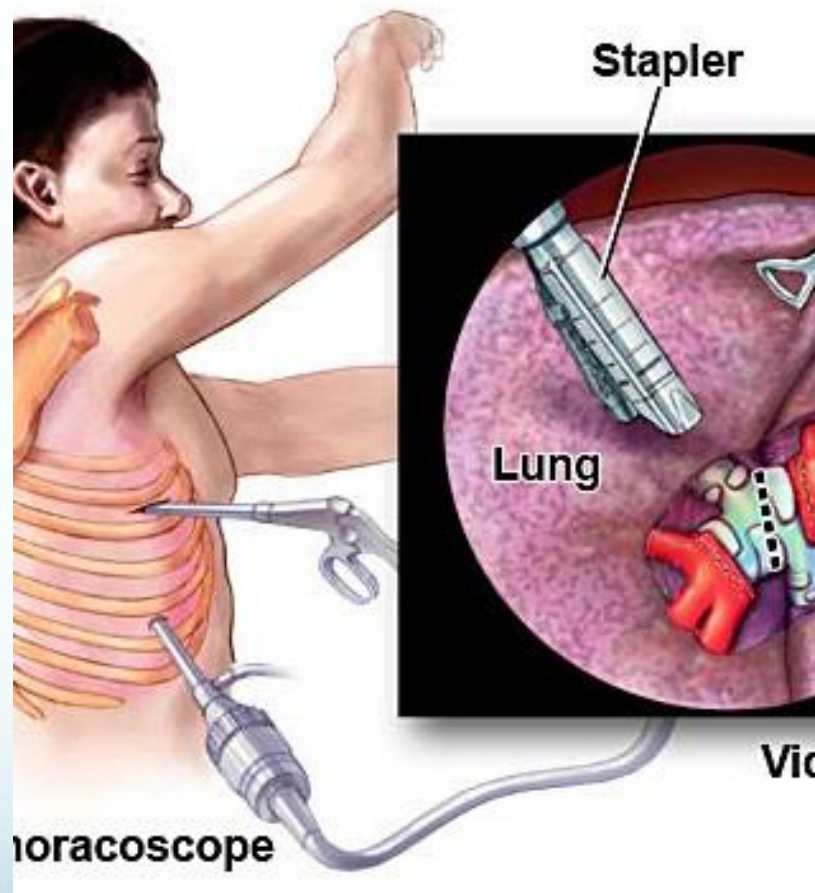
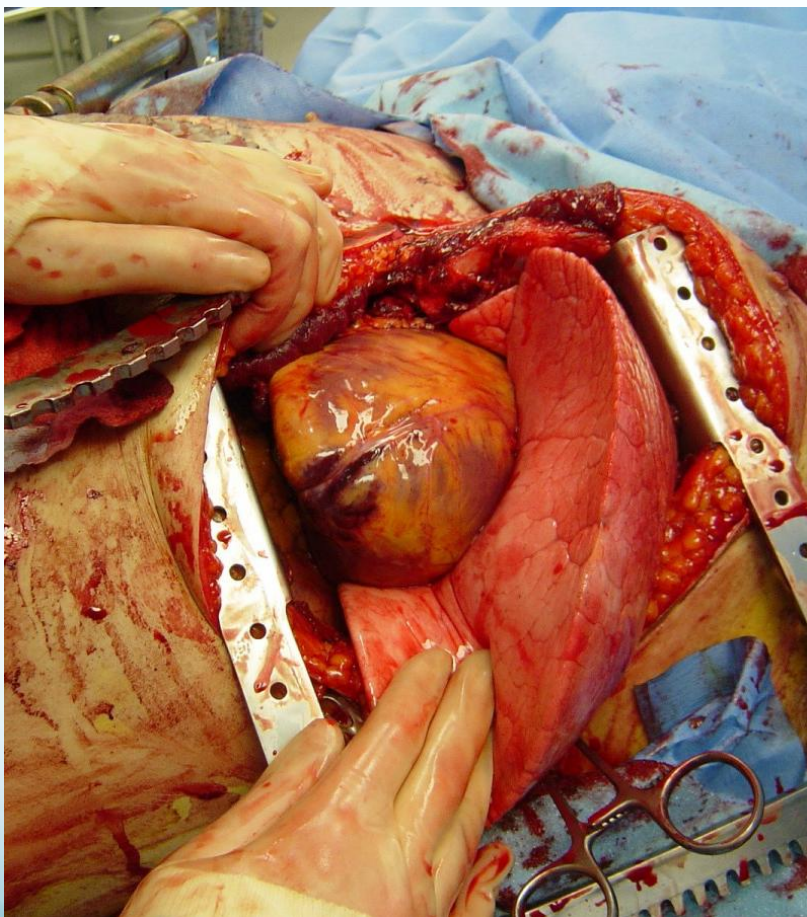
Douleurs paroxystiques

Six spécialités à base de fentanyl sont actuellement indiquées dans le traitement des ADP liés au cancer:

- ▶ Abstral® (100, 200, 300, 400, 600 ou 800 µg) comprimé sublingual à dissolution rapide.
- ▶ Actiq® (200, 400, 600, 800, 1 200 ou 1 600 µg) comprimé avec applicateur buccal.
- ▶ Breakyl® (200, 400, 600, 800, 1 200 µg) film orodispersible.
- ▶ Effentora® (100, 200, 400, 600 ou 800 µg) comprimé gingival utilisant la technique de diffusion de principe actif Oravescent®.
- ▶ Instanyl® (50, 100 ou 200 µg/dose) solution pour pulvérisation nasale.
- ▶ Pecfent® (100 ou 400 µg/dose) solution pour pulvérisation nasale.
- ▶ Recivit® (67, 133, 267, 400, 533 ou 800 µg) comprimé sublingual.

Aucun de ces médicaments n'a démontré d'avantage clinique par rapport aux autres. Le choix se fait en fonction du mode d'administration, en accord avec le patient et en tenant compte des affections éventuellement associées.

Thoracotomie or thoracotomie vidéo-assistée



Thoracotomie ou thoracotomie vidéo-assistée

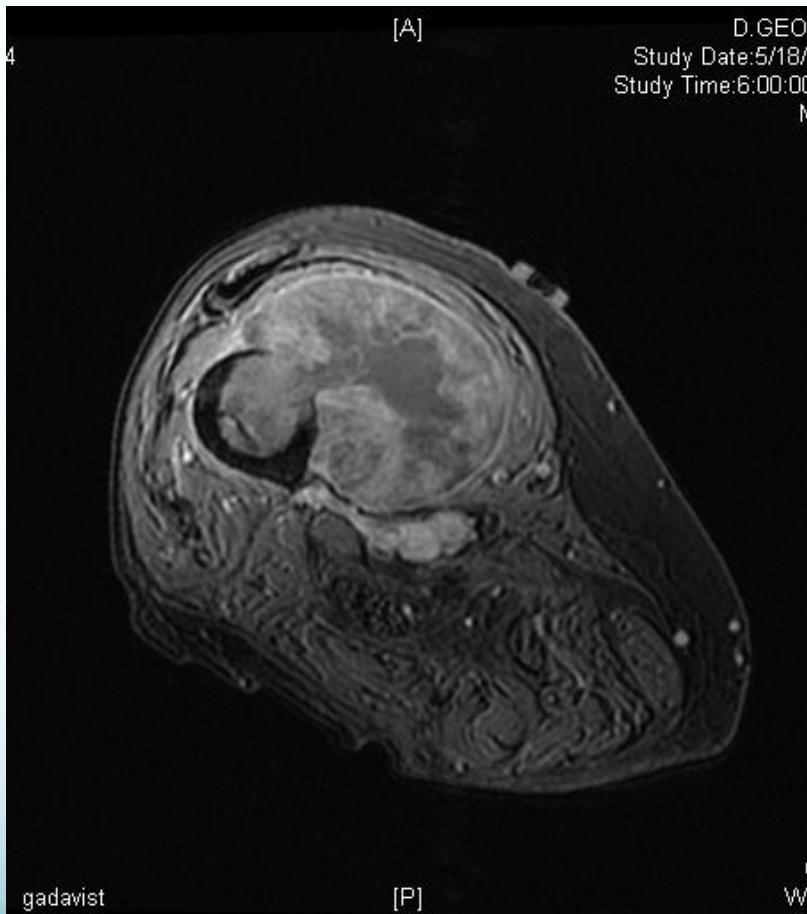


- Douleur après thoracotomie moindre et moins fréquente en utilisant l'anesthésie loco-régionale et analgésie multimodale
- TVA : approche moins invasive, mieux tolérée et avec moins de séquelles
- Swanson Ann Thorac Surg 2012

Métastases osseuses

- Plus d'un tiers des patients atteints de cancer présentent des métastases vertébrales (68-70% thoraciques, 16-22% lombaires, 8-15% cervicales)
- Radiothérapie, bisphosphonates, ostéosynthèse si survie estimée à plus de 4 semaines
- Analgésie sans oublier les AINS
 - Cancer Treatment Reviews 2013 ; 39:142-152

Diagnostique différentiel



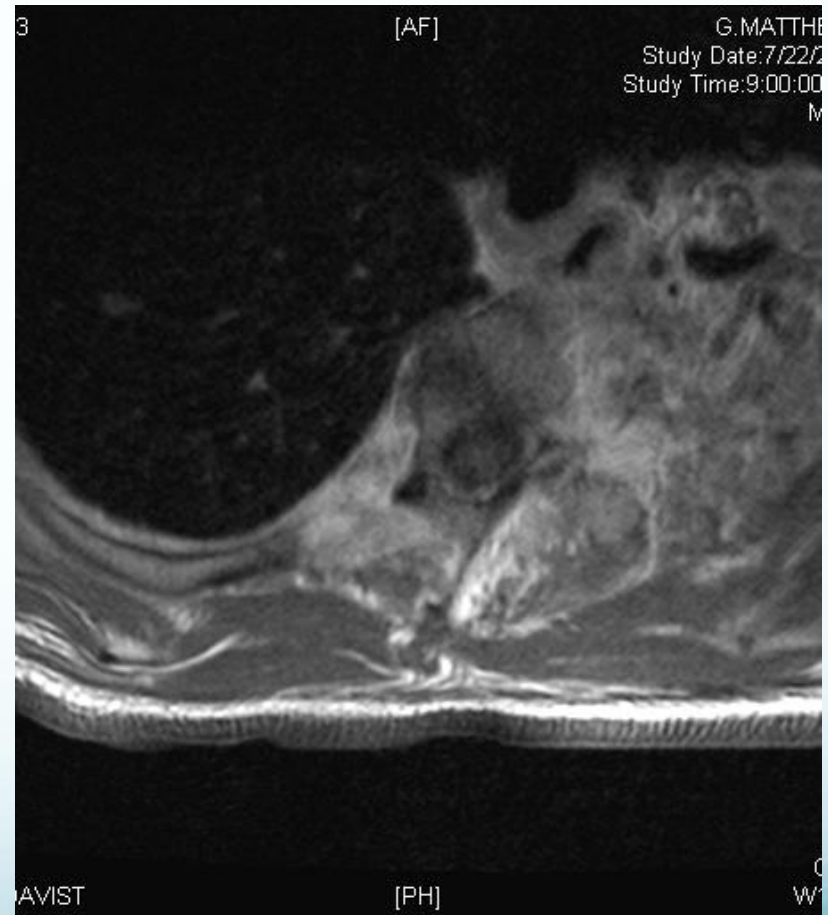
- Homme de 85 ans ayant subi une résection de lobe pulmonaire pour CBNPC
- Évaluation à la clinique du rachis pour lombalgie et radiculopathie

Métastase fémorale

- Douleur paroxystique difficile à gérer
- Radiothérapie, AINS, opioïdes LI et LR, paracétamol
- Anti-NGF therapy
- Soins palliatifs



Métastases vertébrales

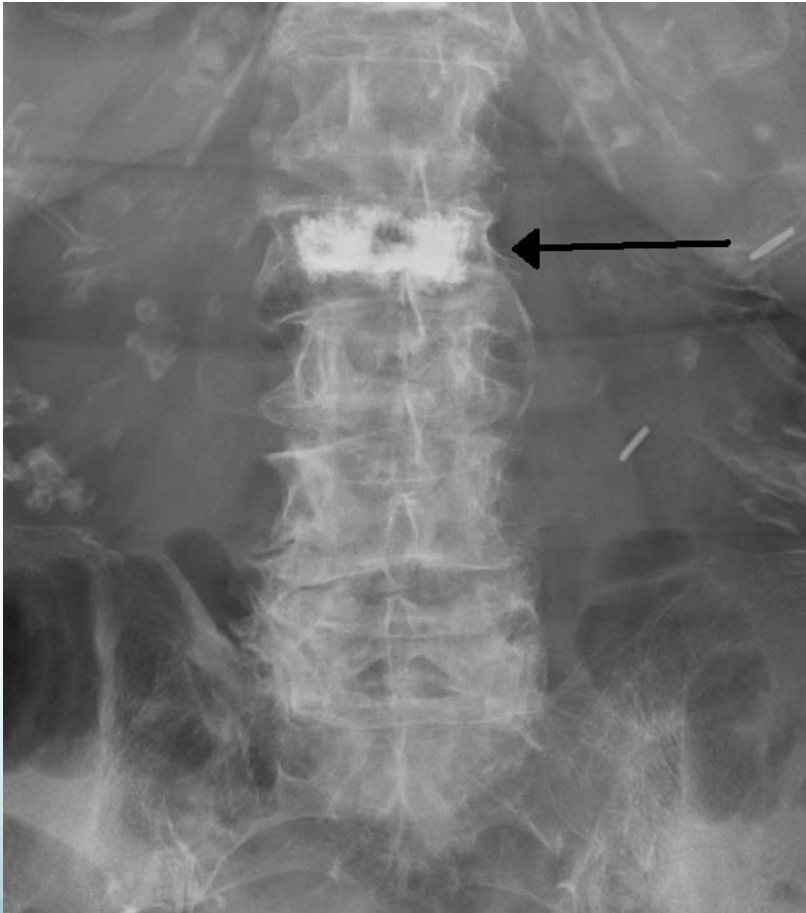


Chirurgie

- Ostéosynthèse fusion T1-T8
- Invasion tumorale T3-T4
- Analgésie multimodale:
pompe autogérée
d'hydromorphone, fentanyl
transdermique, kétamine en
infusion, gabapentine
- Soins palliatifs

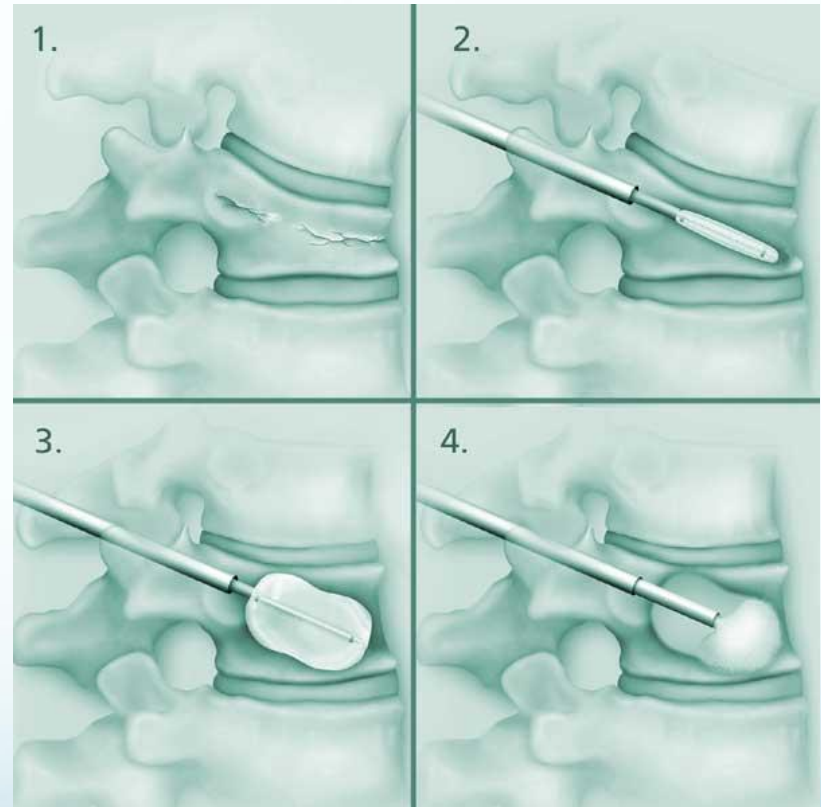


Vertébroplastie et kyphoplastie



Kyphoplastie

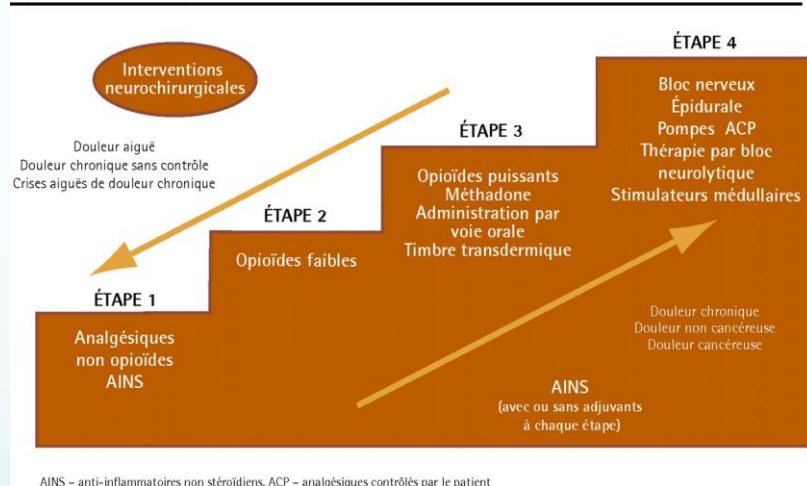
- 1-3 fractures
- Étude randomisée
- Kyphoplastie ou traitement médical
- Amélioration de la qualité de vie et du niveau d'activité
 - Lancet Oncol 2011; 12: 225-235



Palier 4

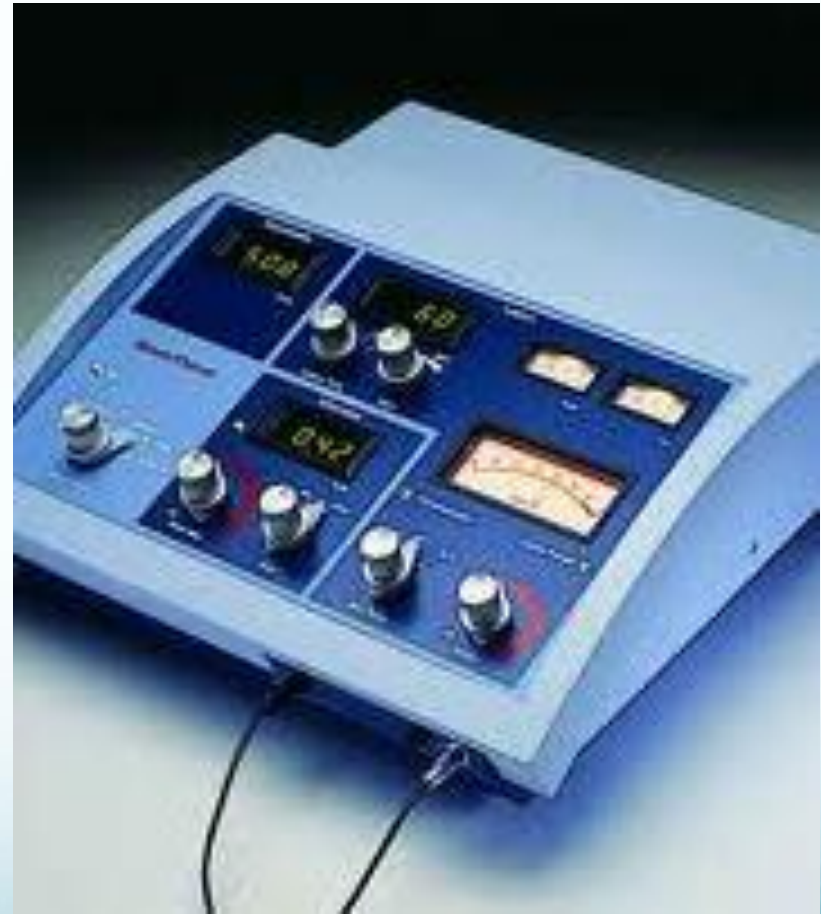
- Blocs neurolytiques, cryoablation et ablation par radiofréquence
- Neurostimulateurs médullaires implantables
- Analgésie intrathécale

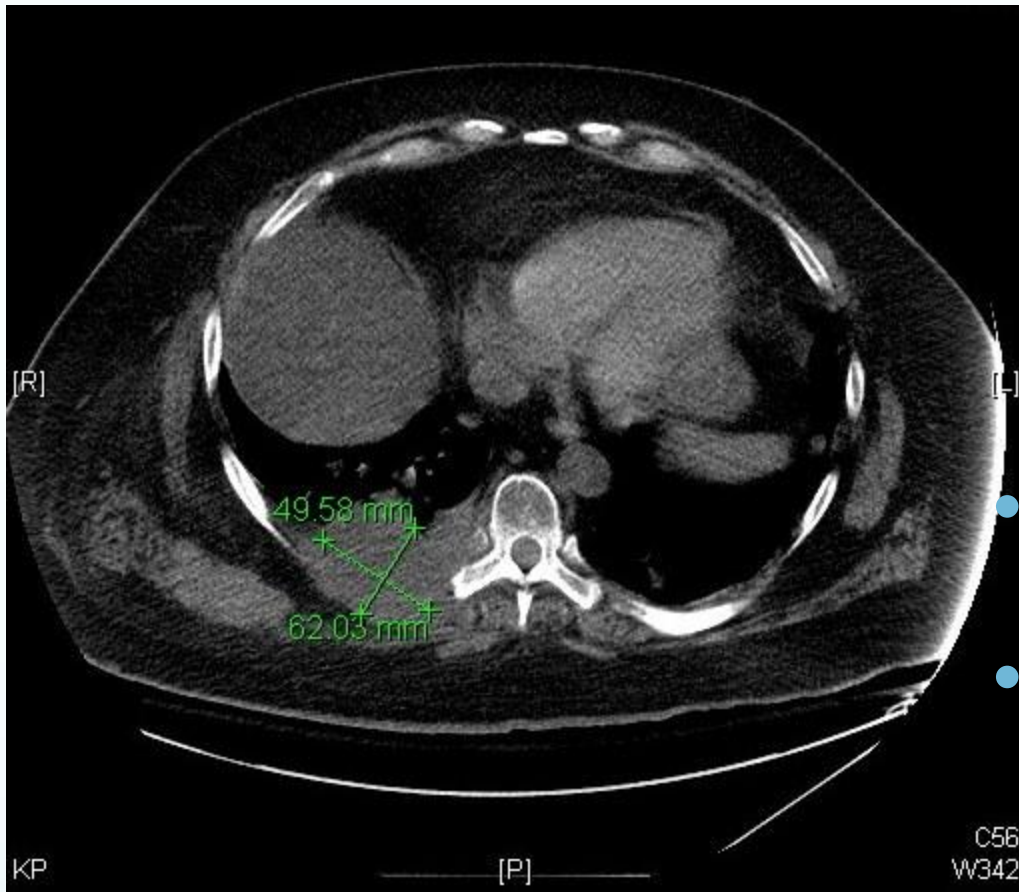
Figure 2. Nouvelle adaptation de l'échelle analgésique



Blocs neurolytiques et ablation par radiofréquence

- Neurolyse du plexus coeliaque dans le cadre du cancer du pancréas
- Neurolyse des nerfs hypogastriques en cas d'invasion tumorale du pelvis et petit bassin
- Techniques d'ablation par radiofréquence
 - Acta Neurochir 2011; 153:763-71





Lesion métastatique au niveau de la neuvième côte droite

- Douleurs névralgiques sévères
- Injection transforaminale de corticoïdes et anesthésique local
- Analgésie pendant plus de dix jours
- Ablation par radiofréquence ou cryoablation



- Cryoablation au niveau du neuvième nerf rachidien thoracique

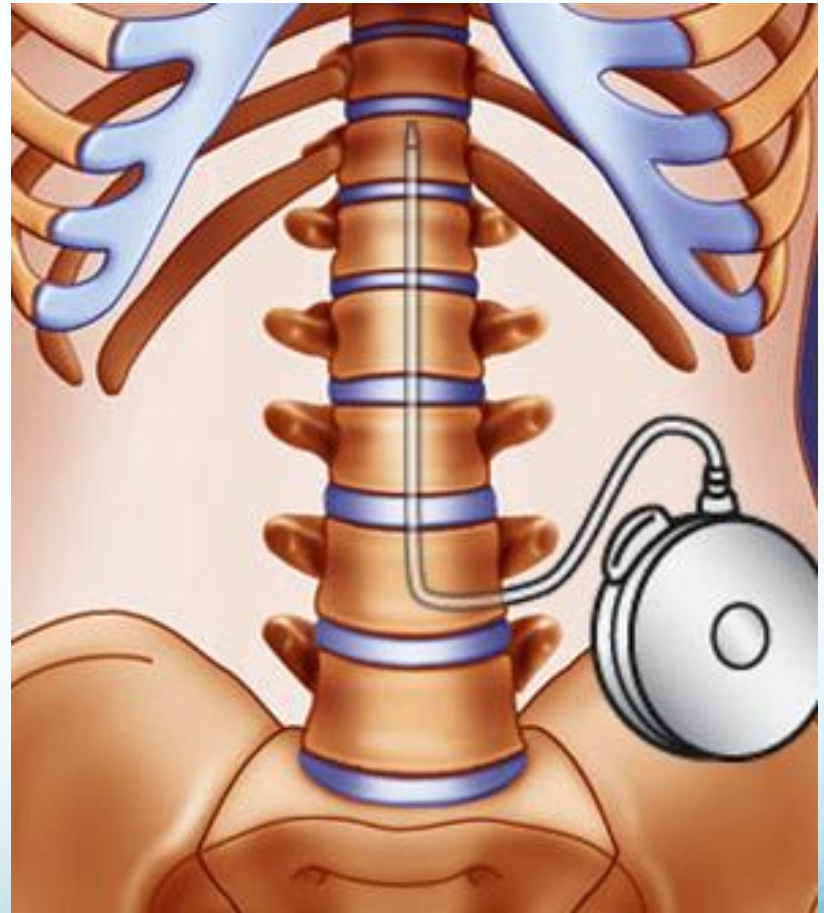
Voie péridurale et intrathécale



- Morphine 300 mg po, 100 mg IV, 10 mg péridurale, 1 mg intrathécale
- 300mg/ 100mg/ 10mg/ 1 mg
- Morphine
- Hydromorphone
- Bupivacaïne
- Ziconotide
- Clonidine

Analgésie intrathécale

- Pompe implantée si espérance de vie > 6 mois
- Réservoir 20-40 ml
- Programmable
- Ziconotide inhibiteur de canaux calciques dépendant de type N, effets indésirables fréquents (nausées, céphalées, vertiges, troubles cognitifs et neuropsychiques)
 - Palliat Med 2011; 25:560-77



Neurostimulation médullaire



Neuromodulation

- Efficace pour les douleurs neuropathiques
 - Peu de données pour les douleurs cancéreuses
 - Bons résultats pour les douleurs post thoracotomie
 - Batterie rechargeable, transmetteur programmable
 - Coûteux
-
- Am J Hosp Palliat Care 2010; 27: 552-56

Survivants du cancer

- 40% des malades (sans inclure les cancers de la peau, sauf mélanome) survivent plus de dix ans
- Analgésie multimodale si possible
- Pour l'administration des opioïdes: utiliser les échelles de risque de mésusage, abus, addiction comme pour les patients avec douleurs chroniques
- Thérapies non pharmacologiques: physiothérapie, thérapie cognitive comportementale
- Neurostimulateurs médullaires et périphériques

Survivants du cancer

- Séquelles des traitements:
 - Chirurgie (DCPC)
 - Irradiation (cystite, entérite, myélopathie, plexopathie, ostéoradionécrose)
 - Chimiothérapie (neuropathie, arthralgies, myalgies surtout avec les traitements hormonaux)
 - Douleurs sans relation avec le cancer ou son traitement
 - Lombalgies et cervicalgies
 - Douleurs post-zostériennes
 - Possibilité de récurrence
- J Clin Oncol 2014; 32

Cannabis



Cannabis

- Récepteurs cannabinoïdes de type 1 CB1 exprimés au niveau de la substance grise péri-épendymaire et du bulbe rostral ventrolatéral
- CB1 associés aux récepteurs opiacés des mêmes régions. CB1 au niveau de la moelle épinière
- CB2 au niveau des cellules sanguines et immunitaires

Cannabis

- Dronabinol (Marinol®) : THC de synthèse autorisé par l'ANSM dans le traitement des nausées et vomissements liés aux chimiothérapies
- Sativex® THC-CBD en spray oromucosal AMM janvier 2014 avec encadrement par l'ANSM
- Nabilone® analogue du THC effet plus rapide que le dronabinol

Cannabis

- CB1 effets psychomimétiques et effets indésirables surtout sur la fonction cognitive
- THC-CBD effet au niveau CB1 et CB2, mieux tolérés
- Sclérose en plaque
- Douleurs neurogènes résultats mitigés (une étude montre le bénéfice de la dihydrocodéine) BMJ 2008;336:199-201
 - Revue du Praticien vol 64 Février 2014

Médecines douces

- Acupuncture Cochrane 2011
pas de recommandations
- Reiki
- Réflexologie
- Massages
- Musique
- Aromathérapie
 - Cochrane database Syst
Rev 2006 and 2008



Conclusions

- Individualiser le traitement analgésique
- Respecter les désirs du malade et de sa famille
- Analgésie multimodale
- Certaines techniques plus avancées ne sont disponibles que dans certains centres disposant du personnel qualifié et du suivi nécessaire



