

Douleurs rebelles, Des solutions?

Olivier.m@chu-toulouse.fr

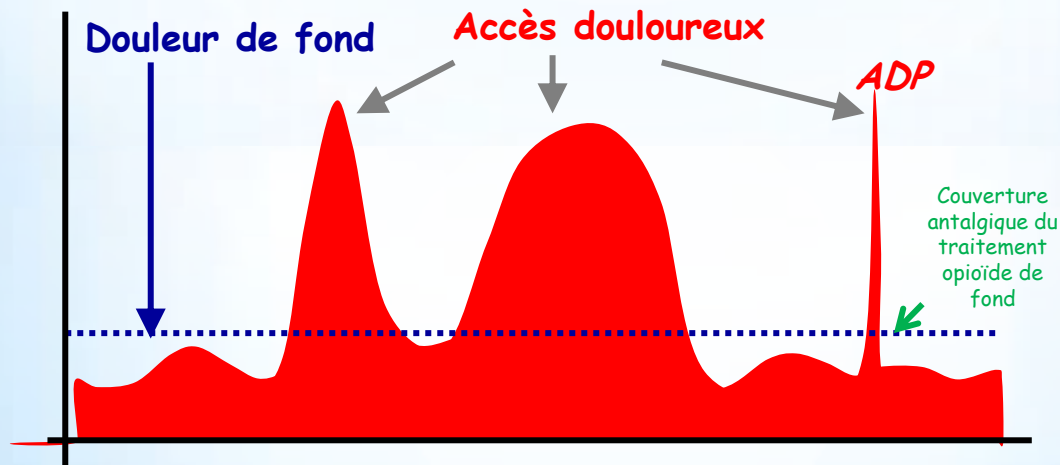
Coordination d'Anesthésie Réanimation - CETD -
Hôpital Pierre Paul Riquet - CHU Purpan Toulouse



Je n'ai aucun conflit d'intérêt en lien avec cette présentation

* Les Douleurs Rebelles

- * Notion récente
- * 10% à 15% environ
- * Malgré un traitement bien conduit
 - Inefficacité
 - Effets secondaires handicapants
 - Fortes doses quotidiennes de morphiniques
 - Accès douloureux mal contrôlés



* La douleur dans le cancer

* Le symptôme le plus présent !

- 30 à 40% au moment du diagnostic
- 40 à 70% pendant le traitement
- 70 à 90% en phase terminale

* En France enquête nationale (INCA 2010) sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer : 320 000 nouveaux cas par an dont 150 000 décès

- 53% de patients cancéreux sont sujets à des douleurs fortes dont 23% en phase curative et 14% en période de rémission
- La douleur à un stade avancé concerne plus de 75% des patients (~ 120 000)
- Elle est à moyenne ou forte une fois sur 2, très forte une fois sur 3 (~ 40 000)
- 10% des patients ne sont pas correctement soulagés malgré un traitement correctement appliqué (~ 4000).



* Spécificités des douleurs des cancers

* La persistance de la cause

* La sécrétion tumorale de substances pro algiques

* La notion de « Douleurs Rebelles »

* Le concept de « Douleur Totale »



Autres symptômes
Effets secondaires du traitement

Physiques

**DOULEUR
TOTALE**

Anxiété

Dépression

Perte de position sociale
Perte de prestige professionnel
et de revenus
Insomnies et fatigue chronique
Sentiment d'impuissance
enlaidissement

Colère

Gâchis bureaucratique
Retard de diagnostic
Médecins non disponibles
Médecins non communicatifs
Echec du traitement
Amis qui ne vous rendent
pas visite

Peur de l'hôpital ou de la maison de soins
Peur de la douleur
Inquiétude concernant la famille et les finances
Peur de la mort
Agitation spirituelle, incertitude concernant l'avenir

* Pourquoi des douleurs rebelles ? Des questions à se poser !

* Evolution de la maladie?

- Extension locorégionale de la douleur ou métastases

* Respect du traitement prescrit ? Observance

- Est-il compris?
- Est-il accepté?

* Le traitement est-il adapté ?

- Composante neuropathique
- Composante psychologique
- ADP

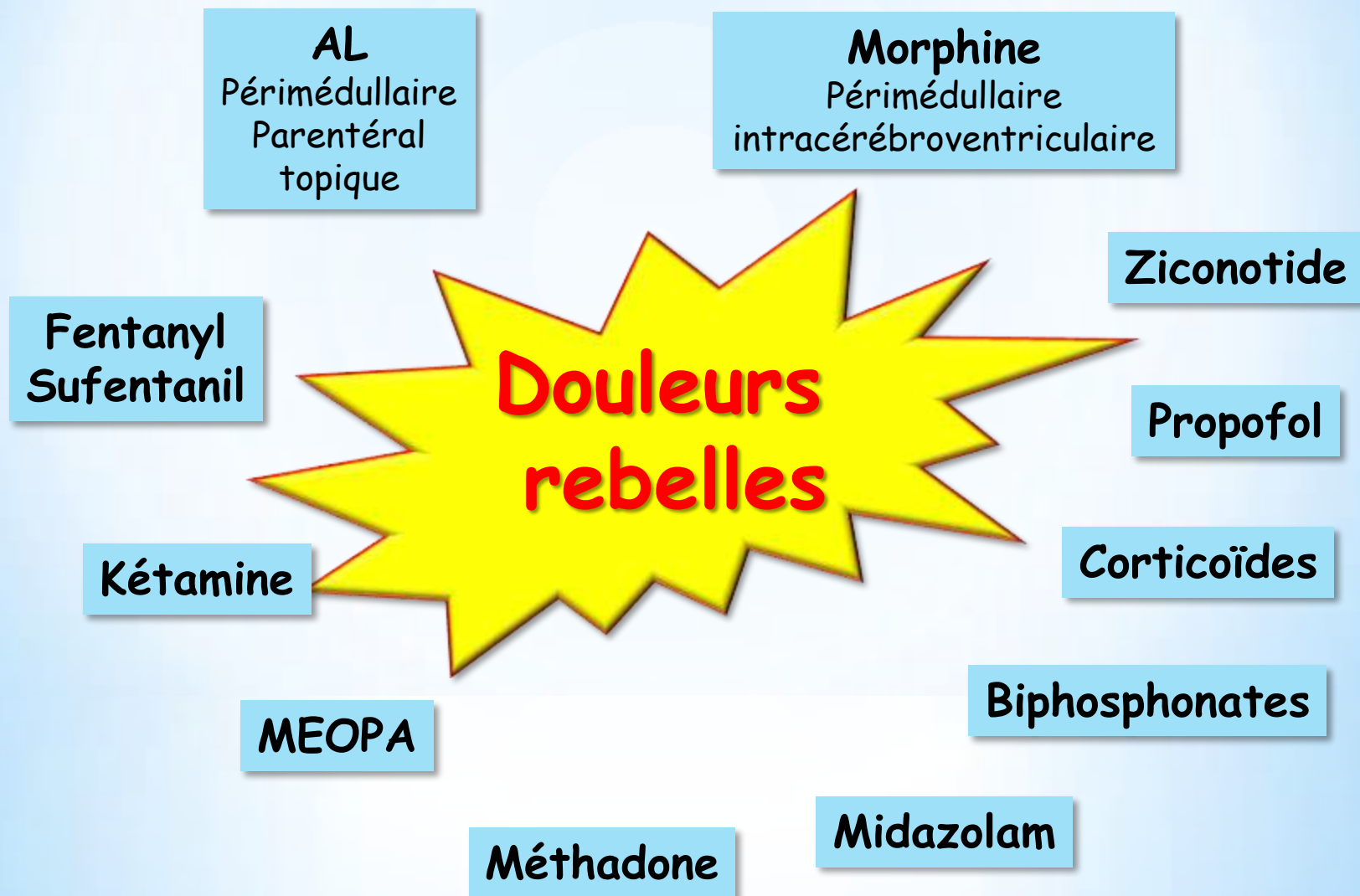
* Faut-il simplement changer d'opioïde ?

- Hydromorphone
- Fentanyl transcutané...

* Existe-t-il des techniques interventionnelles efficaces sur la douleur?

- Neurolyse (coéliqua, intrathécale)
- Radiothérapie ou radiothérapie métabolique (Thyroïde : Iode 131, Prostate, sein : Samarium 153...)
- Vertébroplastie percutanée

* D'autres solutions... parfois hors-AMM!



* Des mises en œuvre simples !... Et des moins simples!

* Simple :

- Anesthésiques locaux :
 - Topiques
 - Parentéral
- MEOPA
- Kétamine
- Corticoïdes
- Biphosphonates

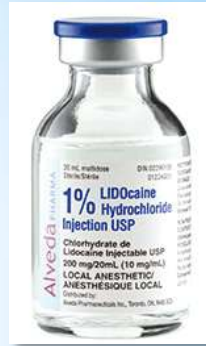
* Un peu moins simple :

- Méthadone
- Sufentanil - Fentanyl

* Plus compliqué :

- Anesthésiques locaux périmédullaires
- Morphine périmédullaire ou intracérébroventriculaire
- Ziconotide
- Propofol

* Lidocaïne :



- Bloqueur des canaux sodiques
- Anesthésique, analgésique, anti-inflammatoire, anti-thrombotique, bronchodilatateur, antimicrobien, neuroprotecteur...

Hollmann MW, Durieux ME *Anesthesiology* 2000;93:858-75

- Bloque par son action anti inflammatoire l'invasion des cellules tumorales in vitro *Piegeler T et al. BJA, 115 (5):784-91(2015)*
- Efficace sur les douleurs neuropathiques

- Lidocaïne 1%, 2% (« ne pas utiliser par voie IV »!) ou 5% (Xylocard®)
- Doses de charge : 1,5 mg/kg IVD lent
- Entretien : 5 mg/kg/j . Dose max : 8 mg/kg/j
- Surveillance : goût métallique dans la bouche, engourdissement des lèvres et de la langue, sensation de chaud et froid, céphalées = STOP SE
- (Risque si surdosage ! Convulsions généralisées, Bradycardie, arrêt CR)

Simple

* Anesthésique local topique

* Crème Lidocaïne-Prilocaine

- Plaies ulcérées (nodules de perméations ou métastases cutanées nécrosées)



- 1 à 2 g/10 cm², max 10g
- Attendre 60 à 90 minutes !
- Efficace sur une profondeur de 3 à 5 mm

* Lidocaïne emplâtre (Versatis®)

- Douleurs neuropathiques focalisées



- 3 emplâtres maximum
- Application 12h/24
- Résorption plus rapide et plus importante en cas de lésion

Simple

* Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote

- Anxiolytique, analgésique, sédatif,
- Actif en 3 min, éliminé totalement en 5 minutes
- Utilisation possible en ville
- Indications : soins d'escarres, plaies, toilettes avec mobilisation douloureuse, tous soins douloureux (pose de sonde gastrique, voie veineuse...)
- Théoriquement limité à 15j en administration répétée... mais possible si efficacité observée (complémenter en Vit B12)
- Possibles nausées
- CI° : à visée anxiolytique et demande répétée du patient (mésusage)



* MEOPA

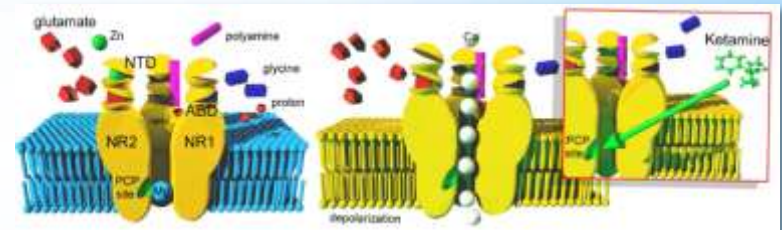
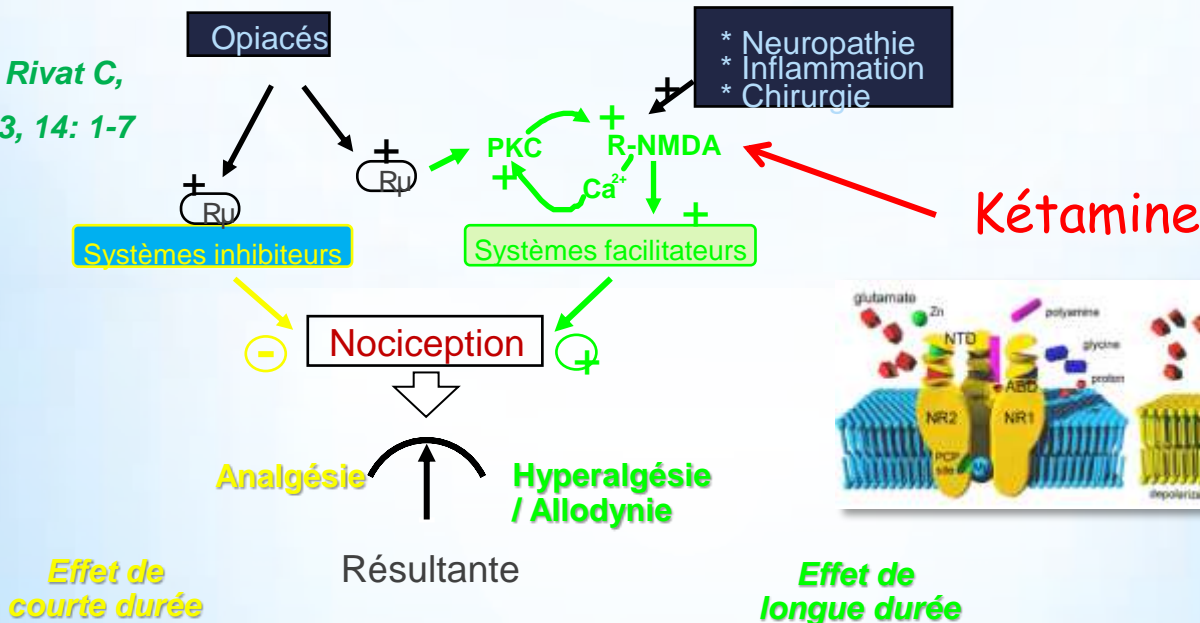


- * Masque à réserve ou avec circuit d'élimination du gaz
 - Débuter à 7 l/min puis adapter à la ventilation du patient
- * Valve d'auto-administration



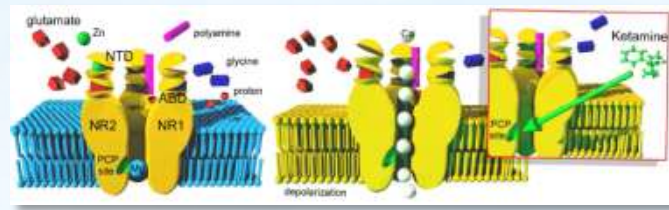
- * **Anesthésie dissociative à forte dose** (2 mg/kg IV, 10 mg/kg IM) avec perte de conscience, amnésie, analgésie, maintien des réflexes de déglutition, cornéen et photomoteur
- * **Analgésique et antihyperalgésique à plus faible dose** (antagoniste des récepteurs NMDA) : 0,15 à 0,5 mg/kg IV
- * Stimulation des systèmes cardiovasculaire et respiratoire, bronchodilatateur
- * Effets psychodysléptiques (proche du LSD) et myoclonies
- * Actif en 10 à 30 secondes IV, durée d'action 5 à 10 min, $\frac{1}{2}$ vie d'élimination 1 à 2 h (effets psychodysléptiques possibles au réveil)

Simonnet G and Rivat C,
Neuroreport 2003, 14: 1-7



G. Mion SRAR 2015

Simple



* Kétamine

- * Indication pour douleurs réfractaires mixtes *en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré*. La Kétamine permet de réduire les doses d'opioïdes
- * Initié par équipe formée à l'hôpital, peut être poursuivi à domicile (réseau, protocolisation, médecin et personnel infirmier formé, suivi régulier)
- * Surveillance horaire pendant 2h à chaque changement de posologie puis toutes les 4h. (tolérance, effets psychodysléptiques, PSA, fréquence respiratoire.)
Hyper sialorrhée possible.
- * Si efficace, possibilité de réduire les doses d'opioïdes

* IV (ou sous cutané si IV impossible)

- Doses de charge 0,15 mg/kg puis 0,5 mg/kg/j perf. Continue
- Adaptée toutes les 24h par paliers de 0,25 mg/kg/j

* Orale (dans sirop de menthe, préparation par pharmacien)

- 0,7 à 1 mg/kg, 3 à 4 prises par jour (indicatif non validé)

Etude KETACLUD. Cantagrel N, Olivier M et al. NeupSig Nice 2015

* Benzodiazépine, anxiolytique et amnésiante, délai d'action court, et courte durée d'action (1/2 vie : 2 à 4 h)

« Une analgésie de qualité peut être sédatrice, une sédation n'est pas une analgésie! »

* Soins douloureux

- Bolus initial IV ou SC : 0,01 à 0,05 mg/kg à adapter en fonction état de dénutrition et effet recherché

* Sédation en phase terminale

- Titration IV ou SC : 0,5 mg Toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention d'un patient avec les yeux fermés répondant à une stimulation tactile légère (traction sur le lobe de l'oreille) = Niveau 4/5 du score de Rudkin
- Puis perfusion continue horaire de 50% de la dose totale de titration
- Surveillance et évaluation toutes les 15 minutes pendant la première heure, puis 2 fois par jour
- Peut être initié au domicile par une équipe spécialisée

- * **Anorexie, asthénie**
 - 0,25 à 0,5 mg/kg/j d'équivalent **Predisone**, réévaluer à 4 semaines
- * **Compressions abdominopelviennes responsables de troubles du transit, de la diurèse ou du retour veineux et lymphatique**
 - 1 à 4 mg/kg/j de **Méthylprednisolone**
- * **Compression médullaire**
 - 2 à 10 mg/kg de **Méthylprednisolone** précocement (jusqu'à 1000 mg/j)
- * **Douleurs et démangeaisons du cancer du sein en cuirasse (Cupitch Σd)**
 - 0,5 à 1 mg/kg/j équivalent **Prednisone** si échec AINS
- * **Douleurs et métastases osseuses, si CI° radioθ ou associé**
 - 1 mg/kg/j **Predisone** ou **Prednisolone**
 - 2 à 3 mg/kg/j **Méthylprednisolone** parentérale
- * **Douleurs neuropathiques par compression ou envahissement de méningite carcinomateuse**
 - 2 à 4 mg/kg/j **Méthylprednisolone** en 2 à 4 prises puis réduire progressivement
- * **Hépatalgies de cancers primitifs ou II du foie**
 - 0,5 à 2 mg/kg/j équivalent **Prednisolone**
- * **HTIC avec Σpt liés à œdème cérébral et 4 semaines pendant et après radioθ cérébrale**
 - 2 à 10 mg/kg/j méthyl **Prednisolone** IV
- * **Hyperthermie néoplasique si échec antipyrétiques**
 - 0,25 à 0,5 mg/kg/j **Méthylprednisolone**
- * **Occlusions intestinales**
 - 1 à 4 mg/kg/j **Méthylprednisolone**

*Simple
mais index thérapeutique médiocre*

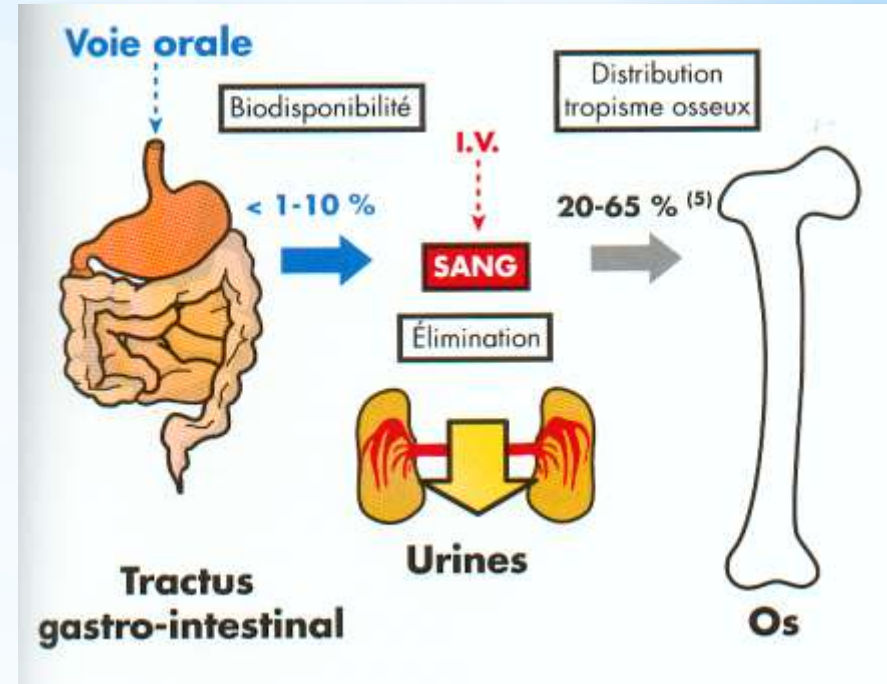
* Biphosphonates

* Inhibe la résorption ostéoclastique

- Hypercalcémie sévère
- Myélome
- Ostéolyse maligne
 - avec ou sans hypercalcémie

* Effets secondaires handicapants

- Douleurs, fièvre, arthralgies, Rhinopharyngites...

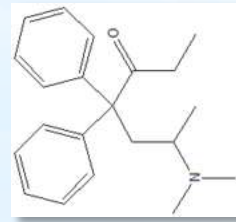


* **Problème** : Ostéonécrose Mandibulaire post avulsion dentaire sous Amino Biphosphonates (Acide zolédronique : ZOMETA®)

* **Bénéfice modéré** sur la douleur osseuse et sur les complications mécaniques.

- toujours en association à un antalgique

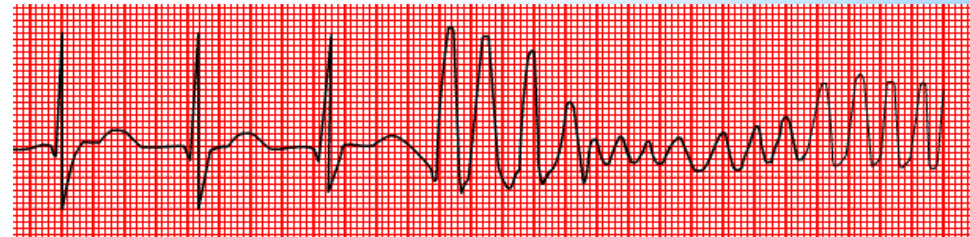
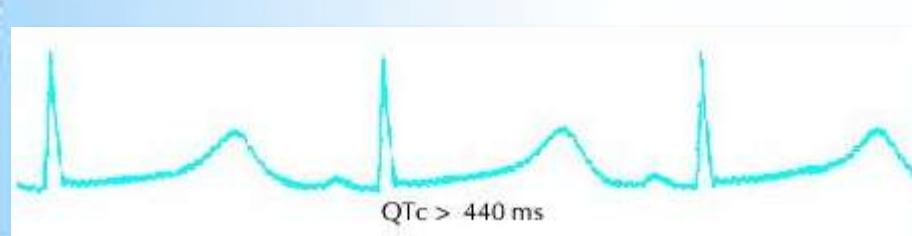
Moins simple



* Méthadone

* 3 mécanismes: plus grande stabilité des doses qu'avec un opioïde classique

- Mécanisme commun avec les autres opioïdes : Agoniste Mu (Kappa) et Delta
 - Blocage de la recapture de la sérotonine et noradrénaline
 - Antagoniste des récepteurs NMDA
- * Métabolisme hépatique (interactions), Pas de métabolite actif: intérêt si IR ou dialysé
- * Risque d'allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe (> 120mg/j)



Moins simple



* Méthadone

- * Sirop en première intention, (gélule exception), biodisponibilité 41 à 99%
- * Maniement complexe, notamment titration, en milieu hospitalier spécialisé
- * Relais immédiat par Méthadone préconisé, **sans chevauchement**
 - Convertir posologie de l'opioïde à stopper en équivalent Morphine orale (EMO)
 - Vérifier espace QT et inducteurs ou inhibiteurs Cyt P450 pouvant interagir
 - **Dose initiale = 10% EMO /24h (toujours < 30 mg), délai d'action 30 à 60 minutes**
 - 2^{ème} dose possible après 1h si douleurs résiduelles, Max 6 prises/j
 - Ajustement possible à 24h : si + de 3 doses/24h : Dose unitaire augmentée de 30 à 50% (la dose unitaire de 30 mg peut être dépassée) - Equilibre vers 4-5^{ème} jour
 - **A partir du 6^{ème} J** : possibilité de passer à 2 prises/j (**$\frac{1}{4}$ de la doses des 48h précédentes** si patient équilibré \pm inter dose de 1/10^{ème} dose des 24h (max 6 inter doses/j)
 - Si Méthadone vers Morphine IV ou SC : ratio 1/1 de la dose de Méthadone des 24h

- * Analgésie rapide, puissante et courte
- * IV ou SC en cas d'échec ou intolérance à la morphine ou oxycodone
- * 60 mg Morphine per os = 600 µg de Fentanyl ou 60 µg de Sufentanil IV ou SC
- * Sufentanil préféré au Fentanyl car absence de relargage secondaire par tissus adipeux
- * Pas de métabolites actifs par voie rénale : intérêt +++ chez insuffisant rénal

* Titration IV : Fentanyl en bolus toutes les 5 minutes

- B1 = 10% dose quotidienne de Morphine IV, B2 = idem 5 minutes plus tard
- B3 = 50% dose quotidienne de Morphine IV, B4 = idem, si échec : STOP
- Exemple :
 - Si dose quotidienne de Morphine IV = 100 mg (= 330 mg per os) = 1000µg de Fentanyl/24h
 - B1 = 100µg Fentanyl IV, B2 = 100µg Fentanyl IV, si besoin B3 = 500µg Fentanyl IV, B4 = 500µg F IV

* Puis PCA IV ou SC

- Débit continu = équivalent Fentanyl de dose quotidienne de Morphine IV
 - Ex : 1000 µg/24h
- Bolus = dose horaire
 - Ex : 40µg
- Période d'interdiction = 10 minutes IV, 15 à 20 minutes SC

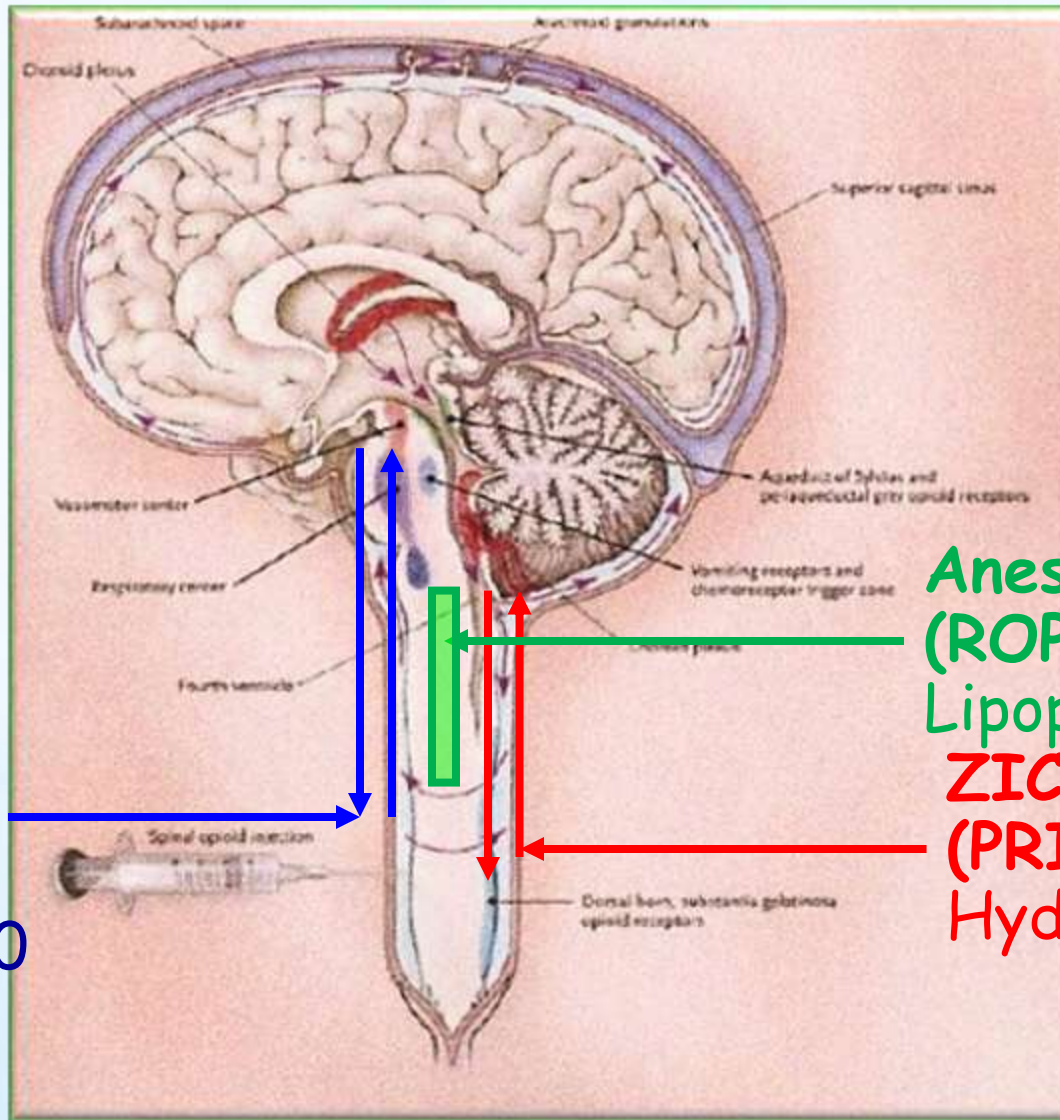
Soares LG et al. J Pain Symptom Manage 2013

* Réévaluer si insuffisant, d'abord le bolus puis le débit continu

- * Instauré par équipe hospitalière spécialisé, après stabilisation, peut être poursuivi par HAD ou réseau soins palliatifs formé

Complicé

* L'analgésie intrathécale



Anesthésique local
(ROPIVACAÏNE)

Lipophile

ZICONOTIDE
(PRIALT*)

Hydrophile

MORPHINE

Hydrophile
1/300 à 1/100
dose orale



* AL périmédullaires



- * En cas de douleurs rebelles et/ou d'intolérance aux morphiniques
- * Initié par équipe hospitalière spécialisée
- * Par voie péridurale avec ou sans morphinique : technique de courte durée
- * Ou en intrathécal : **Ropivacaine 5mg/ml**
 - 12 à 25 mg/24h débit continu à adapter en fonction efficacité
 - La mise en place d'une pompe implantée avec cathéter intrathécal ne peut s'envisager que pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 3 mois.
- * Après 72h à dose stable, peut être poursuivi à domicile
 - Surveillance régulière : bloc moteur avec risque de chute, bloc Σ avec rétention urinaire et hypotension. STOP AL si survient, risque de bradycardie et Arrêt CR



Complicé * Morphine péri médullaire ou intraventriculaire

- * Douleurs rebelles à fortes doses ou effets indésirables non contrôlés avec morphine administrée en oral, parentéral ou transdermique, ou escalade thérapeutique rapide
- * Initié par équipe hospitalière spécialisée
- * Privilégier intrathécal si administration prolongée
- * Doses adaptées à site d'administration : pour 70 Kg
 - 10 mg morphine IV
 - 1 mg en péri-dural
 - 0,1 à 0,5 mg intrathécal
 - 0,01 à 0,05 intra cérébro-ventriculaire
- * Après 72h de dose stable, le traitement peut être poursuivi à domicile
- * Surveillance : point de ponction (infection), fréquence respiratoire
- * Si surdosage : stop morphine et Naloxone (protocole)



*En 1 ou 2 injections/j
Ou administration continue
avec dispositif adapté*

* Si poursuite du traitement à domicile

- * Collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs
- * Formation du médecin traitant et du personnel infirmier
- * Protocolisation des actes réalisés et CAT en cas d'urgence
- * Suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le TTT
- * Information donnée au patient

- * Médicament orphelin
- * Action sur les canaux calciques
 - Couches superficielles moelle
- * Pic de concentration en 5h
- * Demi vie 4h30
- * Dégradé par des peptidases
- * Effets stables dans le temps
- * Pas de toxicité connue à long terme
- * Non dépresseur respiratoire
- * Perfusion continue stricte sur cathéter intrathécal
- * Début **0,3 à 0,5 μ g/jour** et réadaptation en fonction de l'efficacité et des effets secondaires.
- * Augmentation par paliers de 0,5 μ g tous les 3 à 15 jours **jusqu'à une dose maximale de 21 μ g/j.**
- * Effets secondaires essentiellement Neuro psychiatriques



Conus Magus

- * Le propofol est un hypnotique intraveineux sans pouvoir analgésique **réservé, en soins palliatifs, à la sédation terminale**
 - Permet une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience
 - Peut être appliquée de façon intermittente ou continue
- * Pas à domicile,
- * Pas pour la réalisation de soins douloureux
- * Après une réflexion éthique collégiale
- * En cas d'échec du midazolam, en dernier recours, avec maintien du TTT antalgique
- * IV : 0,5 mg/kg/h au départ
 - Puis adapter par palier de 0,5 mg/kg/h jusqu'à un score de Rudkin de 4/5 (yeux fermés répondant à une stimulation tactile légère)

* Douleurs rebelles en soins palliatifs

Les messages à retenir

- * Les douleurs du cancer : des douleurs rebelles qui s'intègrent dans le concept de douleur totale!
- * S'interroger : pourquoi des douleurs rebelles? Doses insuffisantes, observance, TTT non adapté au type de douleur
- * Existe-t-il des solutions simples? changer d'opioïdes, vertébroplastie, neurolyse, radiothérapie
- * D'autres solutions simples : AL topique ou IV, MEOPA, Kétamine, Corticoïdes
- * Moins simple mais de pratique courante : Méthadone, Fentanyl ou Sufentanil
- * Solutions de recours : AL ou Morphine périmédullaire, Ziconotide
- * Propofol : sédation terminale si échec du Midazolam associé à analgésie
- * Travail en collaboration indispensable : Equipe hospitalière, HAD, réseau de soins palliatifs, Médecin traitant et personnel infirmier formé, patient informé.

Je vous
remercie...



Et si nous en parlions !....