



TRAITEMENTS MODERNES DE LA DOULEUR

Cours du Golf 2017



Stéphane Picard
Unité de soins palliatifs
GH Diaconesses Croix St Simon
75012 PARIS

AUCUN CONFLIT D'INTERET

NOUVELLES MOLECULES

- « la révolution de la reconnaissance de la douleur a bien eu lieu, mais celle des antalgiques est donc à venir. » 
- Tapentadol PALEXIA®: bloqué pour l'instant
- Dérivés du cannabis SATIVEX® : idem (AMM restrictive sur sclérose en plaque)

LE DERNIER NE : 2009

Capsaïne patch QUTENZA® : actif sur les douleurs neuropathiques.

- Désensibilisation des nocicepteurs cutanés par activation de récepteurs spécifiques.
- 1 patch / 2 à 3 mois avec arrêt des thérapeutiques per os
- Administration possible hors Hdj CETD



METHADONE (1938)

- Des cibles antalgiques multiples, sur les douleurs nociceptives et neuropathiques
- Action μ , inhibition mixte recapture 5-HT et NA
- Une activité anti hyperalgésie
- MAIS...

METHADONE (2017)

(Très) Difficile à manier

- Polymorphisme enzymatique
- Fixation dans les graisses, entraînant un concentration croissante sur plusieurs jours
- Ratio équivalence logarithmique
- Une ATU en aout/sept 2017 pour une voie IV/ SC



INTERACTIONS PALIERS OM

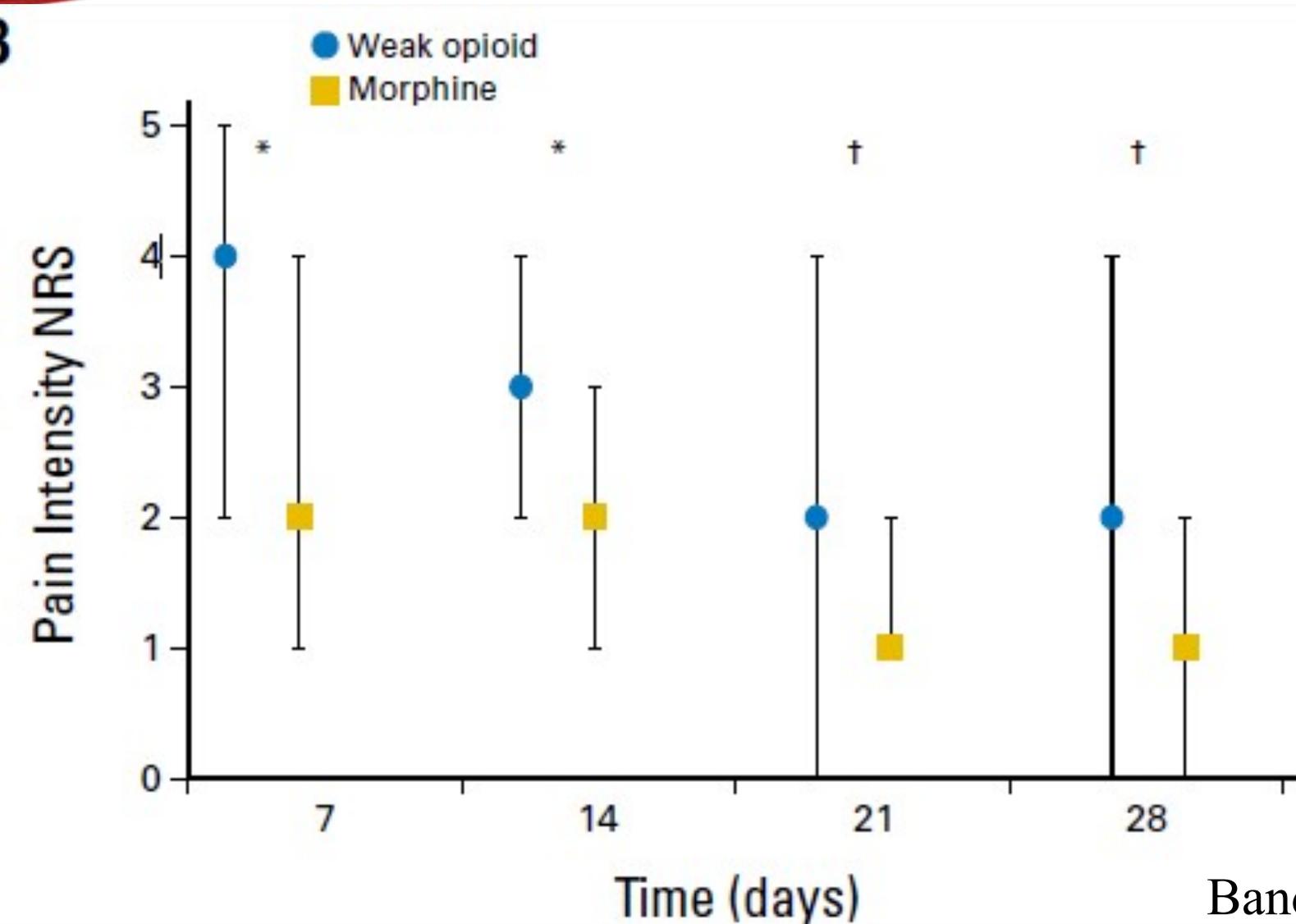
« Docteur, quand je prends mon dafalgan, la morphine est plus efficace »

Peu ou pas de synergie sur une association paracétamol/palier

Nabal Palliat Med 2012

Abusons du pouvoir placebo en clinique !

PALIER 2 VS PALIER 3



ROTATION

=> inefficacité ou effets secondaires importants, changer une molécule pour une autre.

- Effets différents des opiacés liés en partie à l'action différente sur les récepteurs
- Un premier passage hépatique qui rend chaque molécule unique par ces métabolites actifs ou non

ROTATION

- Il n'existe pas un opioïde de choix pour tous les patients mais un opioïde peut être optimal pour un patient donné (à un instant donné...)

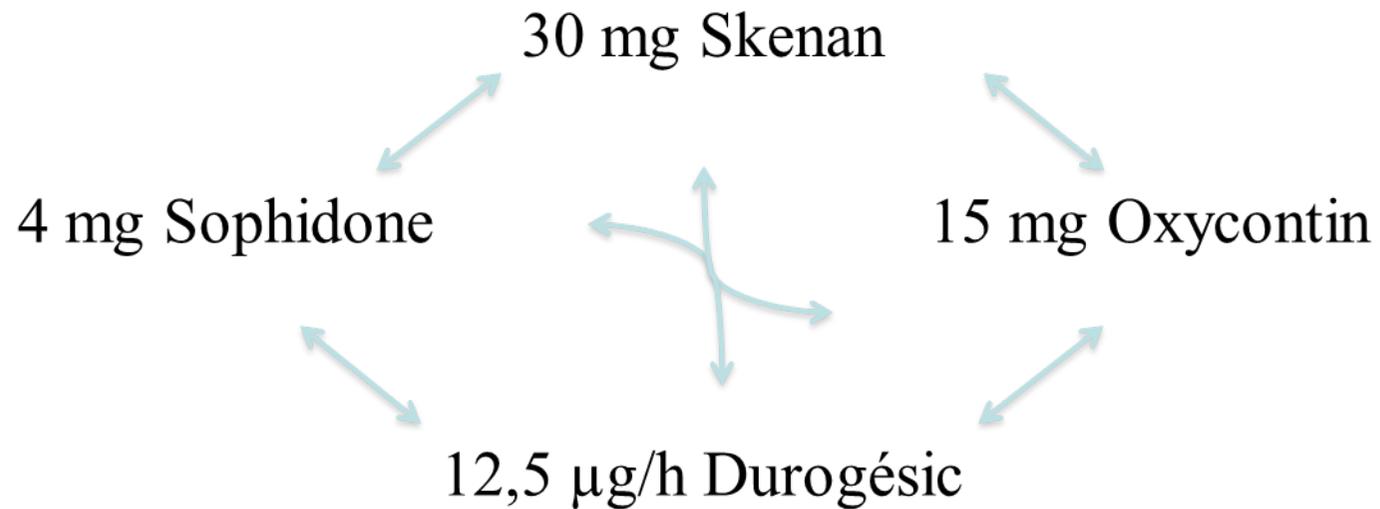
Riley and Co. Support Care cancer 2006

Fréquemment utilisée

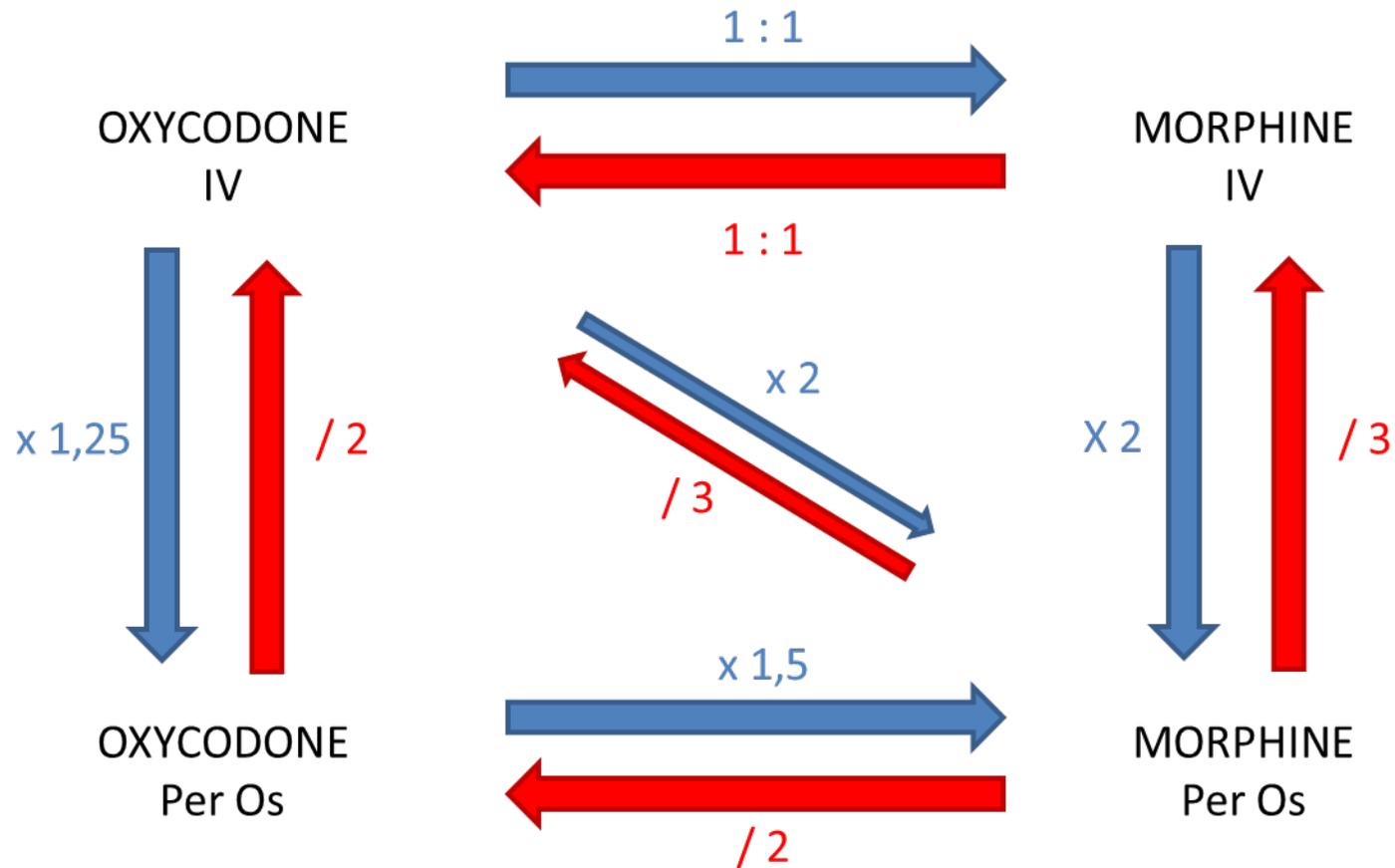
21 à 44 % pour un succès entre 50 et 90%

EQUIVALENCES

$2 \times 2 = 4$, $2 \times 3 = 6 \dots$



$$1257 \times 1485 = \dots$$



WE HAVE A DREAM

- Vers une cartographie des polymorphismes des cytochromes ?

Table 1. Shortlist of candidate genes for PGx opioids.²

Gene ^b	Chromosome	SNP	rs number	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)	Opioid associated with genetic variant
				Africans	Asians	Whites	
YP2D6	22	PM	–	1	1	10	Codeine, hydrocodone, oxycodone, tramadol
		UM	–	20	2	2	Codeine, hydrocodone, oxycodone, tramadol
PRM1	6	118A>G	rs1799971	(G) 1	(G) 39	(G) 16	Morphine, fentanyl, oxycodone, alfentanil, opioids
OMT	22	472G>A	rs4680	(A) 28	(A) 28	(A) 50	Morphine, remifentanyl, opioids
		408C>G	rs4818	(G) 17	(G) 34	(G) 40	Morphine, remifentanyl, opioids
		186C>T	rs4633	(T) 29	(T) 27	(T) 50	Morphine, remifentanyl, opioids
C22A1	6	(*2) Met420del	rs72552763				Codeine, tramadol, morphine
		(*3) 181C>T	rs12208357	(T) 0.4	(T) 0	(T) 6	Codeine, tramadol, morphine
		(*4) 1201G>A	rs34130495	(T) 0.3	(T) 0	(T) 2	Codeine, tramadol, morphine
		(*5) 1393G>A	rs34059508	(A) 0	(A) 0	(A) 2	Codeine, tramadol, morphine
		(*6) 262T>C	rs55918055	(C) 0	(C) 0	(C) 0.3	Codeine, tramadol, morphine



LE DEFI DES ACCES DOULOUREUX VIA LES FENTANYL D'ACTION (TRES) RAPIDE

- ABSTRAL
- EFFENTORA
- ACTIQ
- PECFENT
- INSTANYL
- RECIVIT
- BREAKYL
- ...

LE BON MOMENT

Molécules	Exemples de spécialités	Voie d'administration	PRISE ↓	5 min	15 min	30 min	45 min	1 h	1h 15	1h 30	1h 45	2 h	2h 30
Paracétamol Codéine	Dafalgan codéine* cp. 500 mg / 30 mg Codoliprane cp 400 mg / 20 mg	Per os											
	Topalgic* cp. 50 mg + Paracétamol = Ixprim*	Per os											
Tramadol	Topalgic* amp. 100 mg	IV en 45 min											
	Actiskénan* gél. Oxynorm* gel.	Per os											
Morphine et morphiniques	Abstral*	Per os											
	Morphine amp. 10 mg	SC											
		Bolus IV											

Début d'action antalgique

 Période optimale pour le soin
 Efficacité analgésique maximale

 Eviter de faire le soin

30 % DES DOULEURS LIES AUX CANCER DU POUMON SONT NEUROPATHIQUES

Consensus with the statements regarding assessment of the first 3 IASP NeuPSIG criteria for NP diagnosis (cit) in patients with cancer.

	1st round		
	Median	IQR	
NeuPSIG criterion 1			
Physical examination is needed	10	1.5	-
NeuPSIG criterion 2			
Physician knowledge of the cancer history, staging and treatment	8	3	-
NeuPSIG criterion 3			
Brush (decreased sensitivity to)	8	3	-
512 Hz tuning fork	5	4	5
Wool pick, pin (decreased sensitivity to)	8	3	-
Hot thermo-roll/test tubes (decreased sensitivity to)	8	3	-
Brush (increased sensitivity to)	9	2	-
Wool pick, pin (increased sensitivity to)	8	3	-
Hot thermo-rollers/test tubes (increased sensitivity to)	7	1	-
Cold thermo-rollers/test tubes (increased sensitivity to)	7	3	-
Light deep pressure	7	4	5

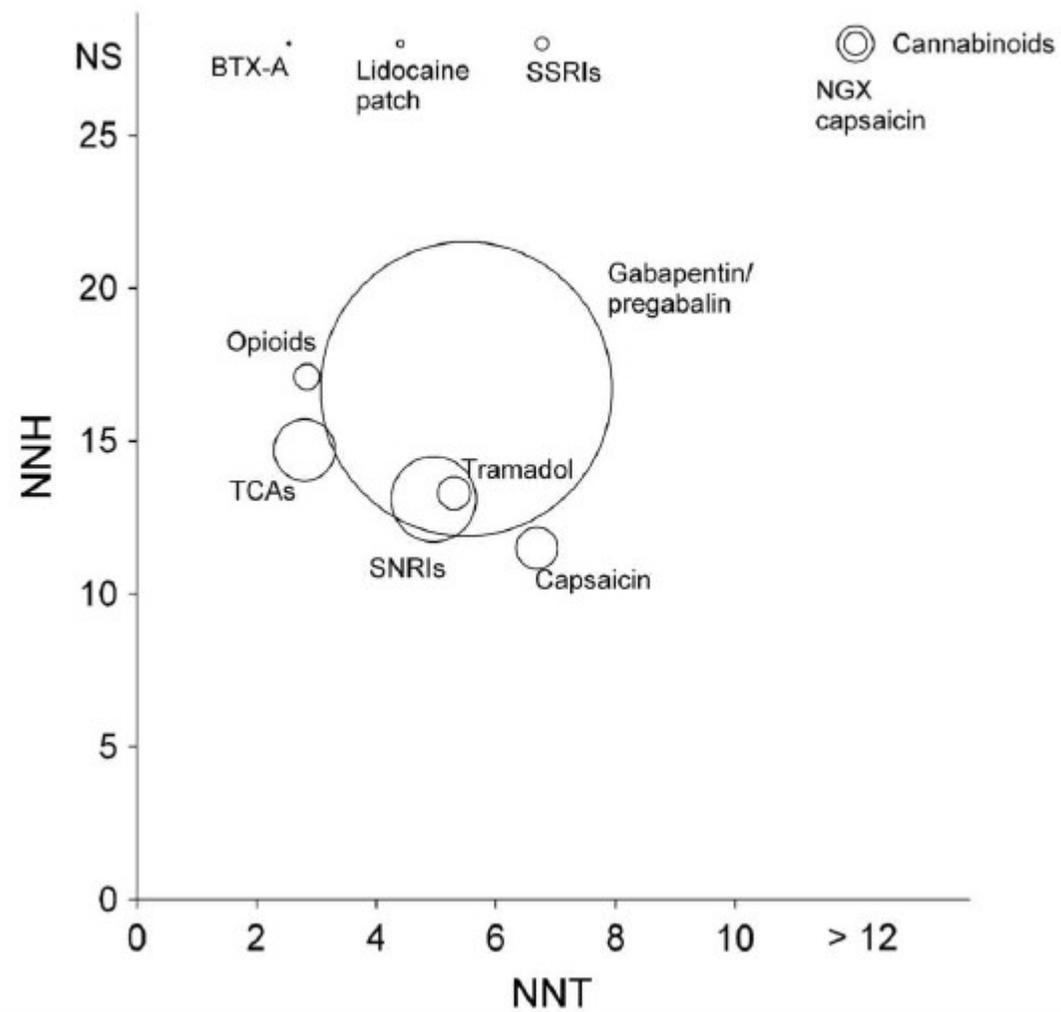
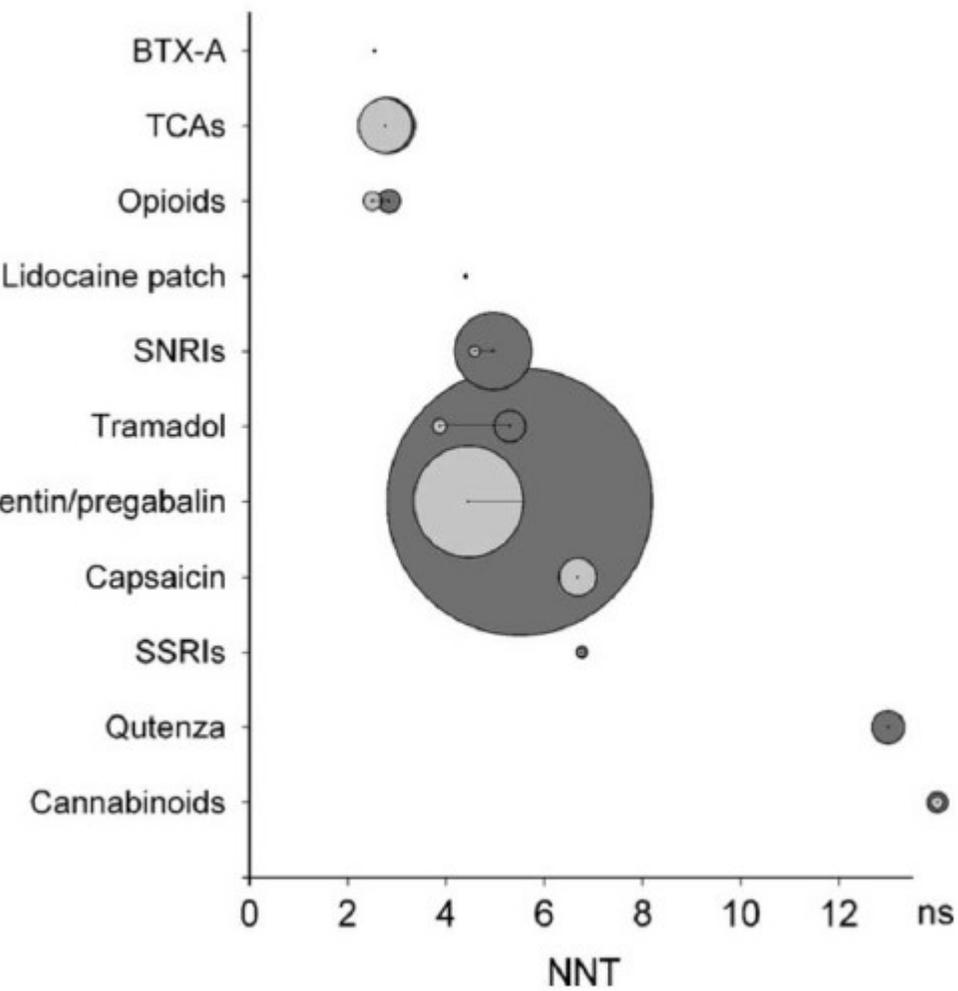
International Association for the Study of Pain; NeuPSIG, special interest group for neuropathic pain; NP, neuropathic pain; IQR, interquartile range; 10 = very high consensus.

PAIN® 155 (2014) 2707–2713



Classification of neuropathic pain in cancer patients: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria

Cinzia Brunelli^{a,b,*}, Michael I. Bennett^c, Stein Kaasa^{b,d}, Robin Fainsinger^c, Per Sjøgren^f, Sebastiano Mercadante^g, Erik T. Løhre^{b,d}, Augusto Caraceni^{a,b}, on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network, the International Association for the Study of Pain (IASP) Cancer Pain Special Interest Group



THÉRAPIE ANTI DL NEUROPATHIQUE

Tableau 2. Recommandations des bons usages des substances à visée antineuropathique selon le système GRADE.

Substance	NNT 2010	NNT 2015	NNH
Première intention (fortes recommandations)			
Doxépine	6,4	7,2	25,6
Galamine	4,5	7,7	13,9
Prégnétine	5	6,4*	11,8*
Amifaxine	8	6,4*	11,8*
Desiprityline	2,1	3,6	13,4
Deuxième intention (faibles recommandation)			
Chalcine 8 %	11	10,6	nd
Chalcine 5 %	4	nd	nd
Adol	4,9	4,7	12,6
Toxine botulique	2,3	1,9	
Des forts	2,6	4,3	11,7

Finnerup Lancet
Oncol 2015

LE 4EME PALIER OMS*

COMMENT TRAITER UNE DOULEUR DE PAROI THORACIQUE A PRIORI REFRACTAIRE

- 10 à 30 % des patients développent des phénomènes de tolérance ou des effets secondaires trop importants ne permettant pas d'atteindre une posologie efficace avec les opiacés habituels et les rotations possibles.

Mercadante Lung Cancer. 2010

- Notion de 4eme palier avec prise en charge interventionnelle
- Hiatus fort entre littérature "vous avez le meilleur plateau technique au monde" et la réalité
- L'humain, les choix des produits, l'argent dédié, les délais de réalisation. Circuit des anesthésistes, un scanner dédié à l'interventionnel,

*Rafael Miguel Cancer Control 2000



RADIOTHERAPIE

- Souvent utilisée et facile d'accès

MAIS

- Etat de fatigue avancé du patient
- douleur ne permettant pas au patient de rester allongé ou de supporter les nombreux déplacements dans le centre de radiothérapie.
- Efficacité démontrée des irradiations monoflash

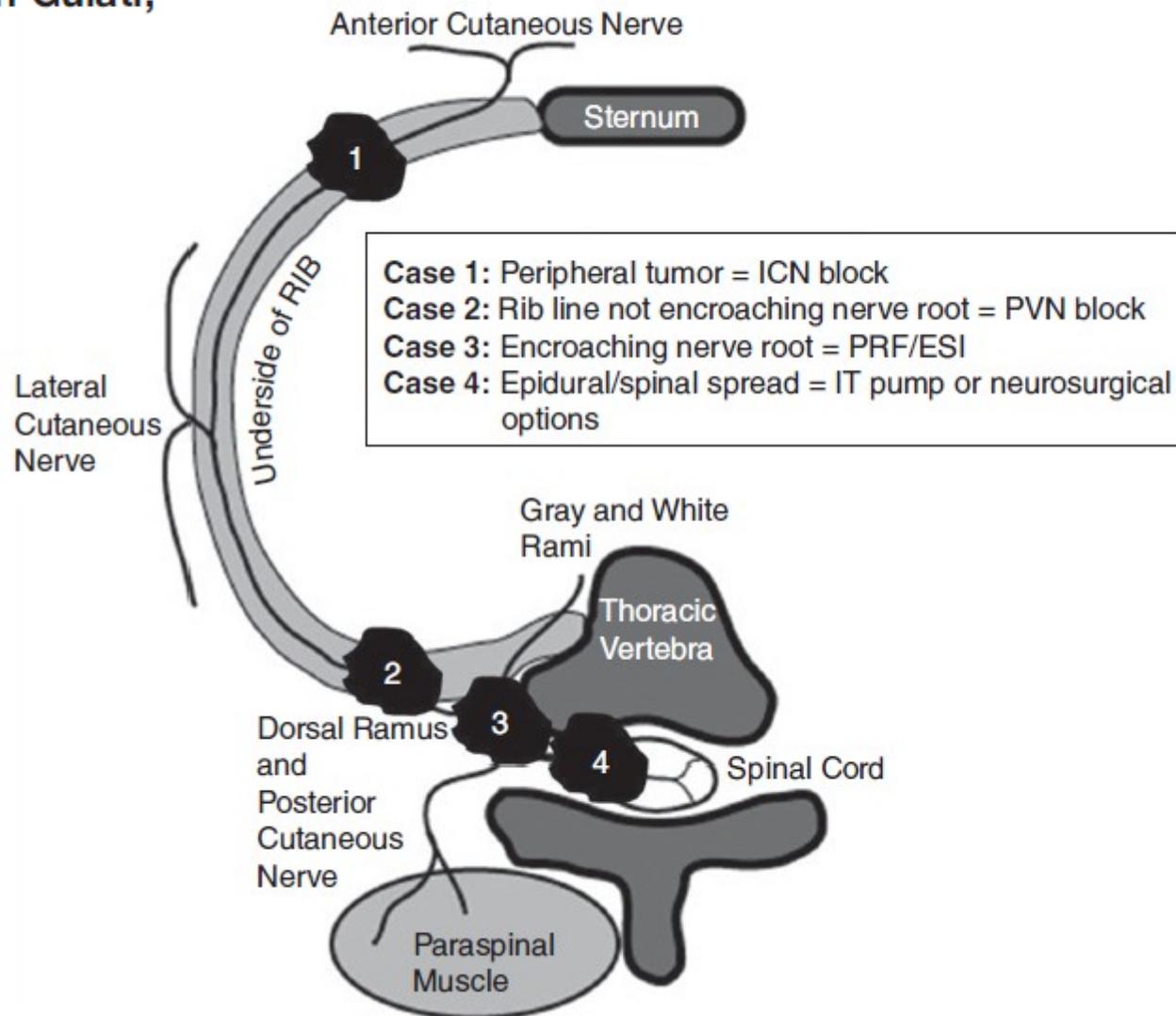


Figure 1 Interventional procedure based on location of tumor within the chest wall for each patient (location of tumor = interventional technique).



BLOC/NEUROLYSE DU NERF INTERCOSTAL

- Atteinte de la paroi antérieure thoracique.
- bloc avec anesthésique local sous echo puis radioscopie
- Bloc diagnostique possible avant neurolyse (nature somatique ou viscérale de la douleur)
- Préférence pour alcool (vs phénol).
- La neurolyse par cryoablation ou radiofréquence leur semblait plus lourde et traumatique que la neurolyse chimique.
- 146 patients : efficacité 116 patients (79 %) dont 33 avec une efficacité longue (moyenne 21,5 j)
- Seul 37 (25%) patients ont bénéficié d'une neurolyse : efficacité 62 % (VAS >1)



BLOC/NEUROLYSE CHIMIQUE DU GANGLION PARA VERTÉBRAL

- Atteinte de la paroi postérieure sans atteinte de la racine thoracique.
- technique quasi identique au bloc/neurolyse nerf intercostal



ABLATION PAR RADIOFRÉQUENCE PULSÉ (RFP)

- Sous scanner
- stimulation sensitive
- Intérêt du pulsé : temps d'application plus faible de l'ordre de 3 minutes
- Meilleure tolérance (dissipation de la chaleur)



CRYOTHÉRAPIE

- Moins étudiée que la RF
- séance plus courte
- Grande zone de traitement en utilisant plusieurs sondes
- Résultats visibles sous scanner sans injection ou IRM.



VOIE INTRATHECALE

- Études multicentriques : diminution des douleurs conséquentes et augmentation survie
- Administration de morphine, anesthésiques locaux, ziconotide (Prialt®) dans le LCR
- En théorie moins d'effet secondaire, diminution des doses (1mg IT = 300 mg per os...)
- « le LCR n'est pas une poubelle » Louis Brasseur
- Soit Port-a-Cath soit pompe implantée (selon estimation de la survie)
- Possibilité d'un retour à la maison (vs 7000 €)
- Réseau dédié : screening, pose matériel, titration, remplissages réguliers, astreinte H24...structures d'aval si domicile pas possible !

CONCLUSION

- Le traitement moderne de la douleur repose sur des bases antiques
- Nécessité de bien conduire les traitements opiacés et anti neuropathiques
- Les places en techniques interventionnelles sont rares
- La morphine n'est pas l'ennemi des pneumologues à doses thérapeutiques
- Lutter contre la fatalité des gestes dits douloureux y compris des nursings
- L'intérêt d'une EMSP dans un service de pneumologie n'est plus à démontrer. C'est le recours à une RCP douleur rebelle qui doit être possible
- ANTICIPER les douleurs qui vont être réfractaires. Un patient grabataire est rarement éligible à une technique interventionnelle.

- 
- Ne pas permettre aux patients d'accéder aux techniques interventionnelles entraîne des risques de demande d'euthanasie ou de sédation profonde et continue jusqu'au décès.
 - Risque de déstabiliser vos équipes