



Centre René Gauducheau  
Centre de Lutte Contre le Cancer  
-Nantes Atlantique-

# ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES EN CANCEROLOGIE

Dr Serge Robard

CRLCC Nantes

REDO Octobre 2008



# Introduction

## 4 Difficultés de prise en charge des douleurs chez le cancéreux

**Gestion des effets secondaires  
des  
Traitements antalgiques**

**Douleurs  
neuropathiques**

**Gestion des douleurs  
de métastases osseuses**

**Accès Dououreux  
Paroxystiques**



# Généralités

- Concept relativement récent ( 20 ans )
- Création en rapport une amélioration dans la gestion des douleurs de fond en cancérologie , prise de conscience de ce type de douleur chez un nombre croissant de malades en phase palliative
- Intérêt croissant , mais aussi parfois difficultés de gestion voire impasses
- Regain d'intérêt récent alimenté par l'arrivée de nouvelles options pharmacologiques
- Réflexion sur leurs bonnes indications et utilisations



# Le grand Débat

Qu'est ce que le  
Breakthrough Pain ?



## Définition originale

### **Accès douloureux paroxystique : ( Breakthrough Pain: BP )**

Augmentation transitoire de la douleur plus élevée qu'une douleur d'intensité modérée, survenant sur un fond de douleur modérée ou moindre, chez des patients cancéreux recevant un traitement opioïde chronique de fond

*Portenoy , Hagen : Pain1990;41:273-281*



## Autres termes

- Le breakthrough pain est un terme anglais , qui n'a pas son équivalent dans les autres langues européennes ( française, italienne ou espagnole )
- De nombreux autres termes sont utilisés dans la littérature médicale pour désigner le même phénomène: douleur épisodique, exacerbation de douleur, éclair de douleur , douleur de passage, douleur transitoire.
- Le terme sans doute le plus usité en France est l'accès douloureux paroxystique.



# Évolution de la définition et nécessité d'un consensus international

- Certains auteurs ( Mac Quay 1994, Coluzzi 1998 ) soutenant que le BP peut être ainsi nommé si la douleur de fond est contrôlée par des antalgiques.
- Autres auteurs (Petzke 2001, Hanks 1998 ) soutenant que la définition est limitée. Des pics douloureux sont observables chez des malades sans traitement de fond et trouvent que la meilleure définition est: n'importe quelle douleur aigue transitoire qui éclate au-delà d'un fond
- La définition est aussi très variable entre les médecins de divers pays
- Le BP est observable chez le malade cancéreux ou non

*Svensden KB et al: Eur J Pain 2005;9: 195-206*



# Définitions de la British Pain Society 2004

- Douleur persistante  
Douleur présente depuis plus de 3 mois pouvant être continue ou intermittente
- Accès douloureux paroxystique ( BP )  
Exacerbations transitoires de douleur survenant sur un fond de douleur continue par ailleurs contrôlée de façon satisfaisante ( *Portenoy* )
- Douleur intermittente sévère ou douleur épisodique  
Épisode spontané de douleur sévère se reproduisant chez des malades sans douleur entre les épisodes
- Douleur incidente  
Épisodes douloureux fréquents, prévisibles provoqués par activités ou situations , pouvant survenir sur un fond douloureux continu ou chez malade sans fond douloureux





# Définition la plus récente de John Zeppetella et Portenoy

Une définition relativement rigoureuse applique le terme seulement à une population cancéreuse, chez laquelle il a été en premier défini et énoncé que le BP est une douleur transitoire, sévère, atroce, qui dure de quelques secondes à des heures et est superposée sur une douleur de fond contrôlée avec une intensité modérée ou meilleure par un traitement opioïde.

Mais elle peut être opposée à une définition plus large: le BP peut se rapporter à n'importe quelle douleur sévère, transitoire avec une intensité dépassant la douleur de base

*Zeppetella J and Portenoy RK : Management of Breakthrough Pain :286-295 in Cancer Pain 2008 éditeur: Hodder Arnold*



Centre René Gauducheau  
Centre de Lutte Contre le Cancer  
-Nantes Atlantique-

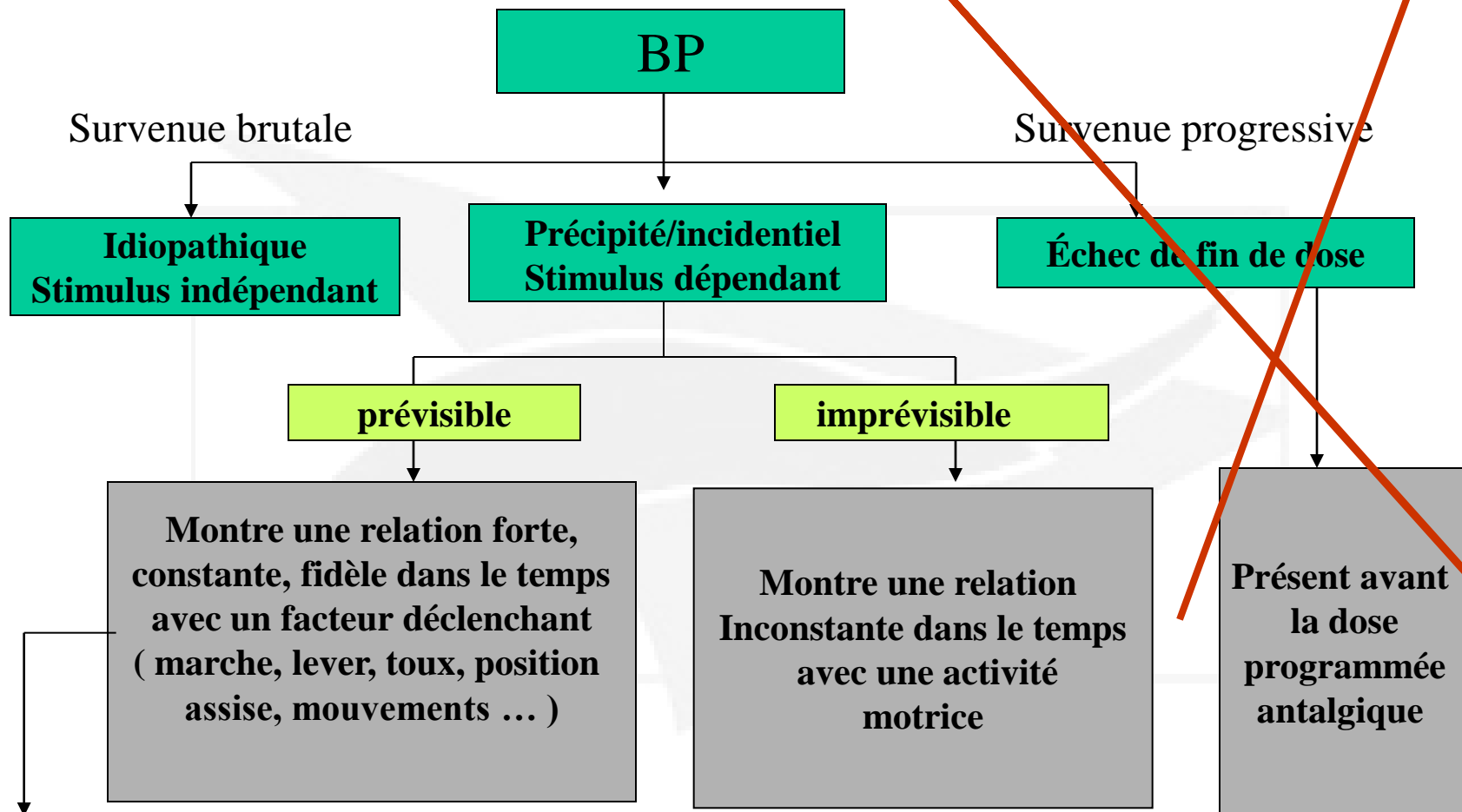
CARACTERISTIQUES

DU BP



# Sous types de BP

*Selon ZEPPELELLA*



Induite ou  
provoquée  
par acte

*Swesden KB et al. Eur J Pain 2005 ; 9*

*Zeppetella G : Refresher course; IASP Glasgow 2008*

*Davies A: European Journal of Palliative Care 2005*



# Caractéristiques des accès douloureux paroxystiques

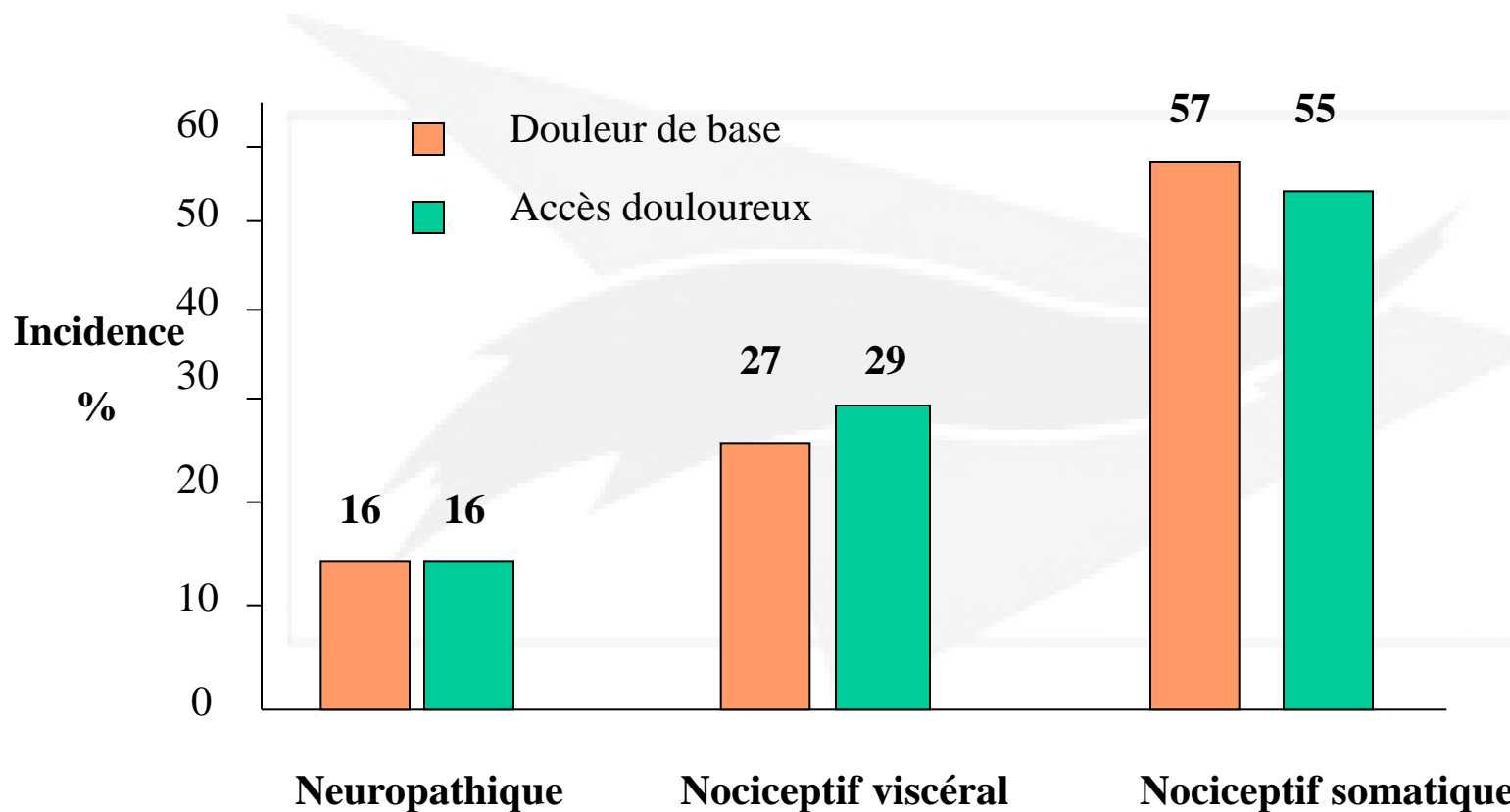
Accès douloureux paroxystique typique :

- Survenue rapide
- Pic grave en intensité en 3 mn
- Durée moyenne 30 mn
- 90% de ces épisodes douloureux durent moins 1 heure
- Survenue plusieurs fois dans la journée
- 80% des cancéreux aux stades avancés souffrent de douleur et 2/3 ont des accès douloureux paroxystiques



# BP et Douleur persistante de fond

## Physiopathologie similaire

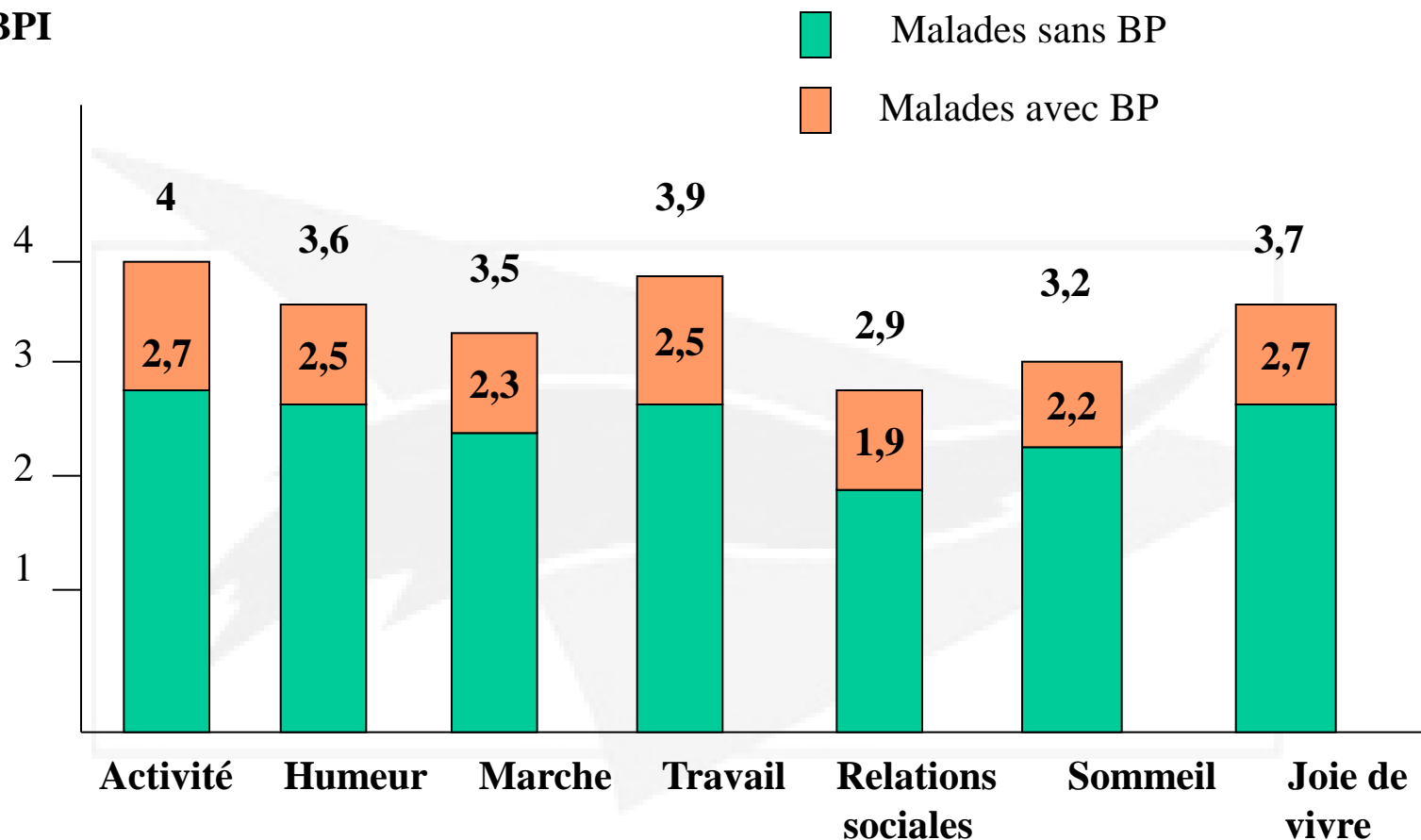




# BP en relation avec le Cancer

## Effet sur l'activité et la qualité de vie

**BPI**





# Étiologies et physiopathologies des BP

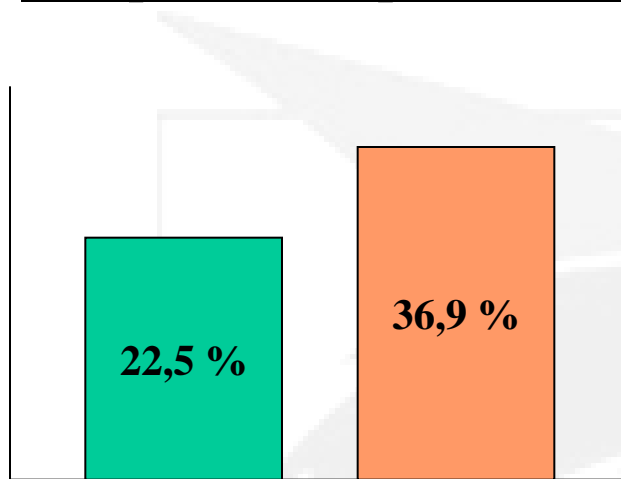
<u>ETUDES</u>	<u>ETIOLOGIES</u>			<u>PHYSIOPATHOLOGIES</u>		
	CANCER	TRT CANCER	AUTRE	Douleur Nociceptive	Douleur Neurogène	Douleur Mixte
<b>Portenoy et Hagen (1990)</b>	<b>76%</b>	<b>20%</b>	<b>4%</b>	<b>53%</b>	<b>27%</b>	<b>20%</b>
<b>Portenoy et al (1999)</b>	<b>65%</b>	<b>35%</b>	<b>0%</b>	<b>38%</b>	<b>10%</b>	<b>52%</b>
<b>Zeppetella et al (2000)</b>	<b>71%</b>	<b>11%</b>	<b>19%</b>	<b>74%</b>	<b>9%</b>	<b>16%</b>



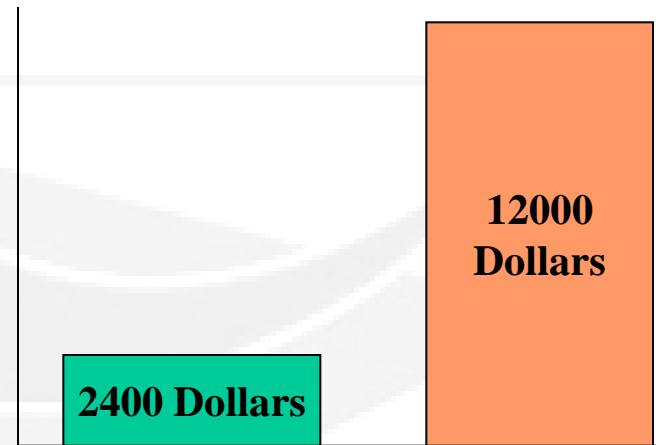
# BP en relation avec le cancer

## Hospitalisations et dépenses médicales

### Fréquence Hospitalisations



### Coût annuel estimé







Centre René Gauducheau  
Centre de Lutte Contre le Cancer  
-Nantes Atlantique-

# MANAGEMENT DU BP ET PRECAUTIONS



# Gestion des accès douloureux paroxystiques

- Évaluation correcte de(s) douleur(s) pour toutes ses caractéristiques , notamment temporelles, leur intensité, les facteurs déclenchants ou aggravants, les données qualitatives,leur relation avec les traitements déjà entrepris
- Avoir une bonne communication avec malades et soignants
- Optimiser les traitements antalgiques de base ( traitement de fond morphinique, interdoses de morphiniques , utilisation de coantalgiques antinociceptifs ou antineuropathiques )
- Intégrer le traitement du BP dans la prise en charge globale des soins
- Traiter le cancer lui même ou ses complications
- Traiter les facteurs aggravants ( ex Toux, Constipation ...)
- Réévaluer et traiter selon adaptation et résultats

# De l'A.R.T de traiter les BP



**A** : assessment. **R** : re-assessment. **T** : treatment

**A** : Évaluation initiale ; mise en route d'un traitement de fond avec interdoses ou titration morphinique.

**R** : Réévaluation de la douleur et des traitements ; vérification de la stabilité du traitement de fond ; faire différence entre douleurs de fin de dose et BP ; rechercher facteurs déclenchants , caractère prévisible ou non des BP

Les accès douloureux paroxystiques ne peuvent être mis en évidence que pour des malades déjà sous traitement de fond stabilisé .

**T des BP** : fonction du type de BP

-Douleur de fin de dose : réadapter le traitement morphinique de fond et interdoses

-BP prévisible : prévention non médicamenteuse; traitement préventif par morphiniques, utilisation des AL en topiques, utilisation du MEOPA

-BP imprévisible, bref et patient tolérant aux morphiniques : utilisation des futurs morphiniques d'action très rapide

*Davies A. Cancer-related breakthrough pain. Symposium Glasgow 2008*



# Principes généraux du traitement symptomatique du BP

## **Traitement pharmacologique**

- Modification du traitement analgésique de la douleur de fond
- Utilisation des analgésiques de secours

## **Traitement non uniquement pharmacologique**

- Blocs nerveux périphériques
- Analgésie neuro-médullaire ( épidurale ou intra-thécale )
- Neurostimulation trans-cutanée ou médullaire
- Acupuncture
- Diverses pour les douleurs osseuses : infiltrations; cimentoplastie; cryothérapie; radiofréquence .
- Massage; Application de chaud ou de froid; Techniques de distraction; Techniques de relaxation; Hypnothérapie



# Exemple d'adaptation de traitement morphinique

74 malades cancéreux avec des BP

## **Évaluation initiale :**

- intensité douloureuse initiale : 6,2 EVA en moyenne
- traitement morphinique : 60mg / j en moyenne
- accès douloureux paroxystiques ( BP ) : pour 52 malades : 70 %

## **Évaluation une semaine plus tard:**

- intensité douloureuse: 2,9 EVA en moyenne
- traitement morphinique : 180mg/j en moyenne
- accès douloureux paroxystiques : pour 24 malades sur 66 : 36%



# BP accessibles aux traitements

Centre René Gauducheau  
Centre de Lutte Contre le Cancer  
-Nantes Atlantique-

## actuels

- Douleur de fin de traitement de fond : par élévation ( mais risque d'effets secondaires accrus ) ou modulation de dose ou changement de fréquence ( ex : Patch de Fentanyl changé tous les 2 j )
- Douleurs provoquées ou induites par certains actes : gestion spécifique des situations douloureuses ( ex : système de contention ; lit médicalisé etc ... ) et utilisation possible d'antalgiques à libération immédiate pris au bon moment ( entre 20 à 40 mn avant , et posant le problème du surdosage morphinique après l'acte douloureux )
- Certaines douleurs spontanées sur un fond douloureux jusqu'alors mal gérées ( insuffisance traitement ; traitement inapproprié )



## BP imprévisibles

### peu accessibles aux traitements actuels

- Peu intérêt des morphiniques à LI , de délai d'action et de durée d'action trop long
- Intérêt limité des bâtonnets de fentanyl
- Utilisation d'une pompe PCA de morphinique mais lourdeur , coûteux .
- Copier le protocole de Mike Harlos ( proposé pour des douleurs induites ) et l'appliquer pour les formes imprévisibles , mais analgésiques uniquement en milieu hospitalier .



# Protocole de Mike Harlos

[www.palliative.info](http://www.palliative.info)

- Utilisation de Fentanyl ou de Sufentanyl ( commercialisés uniquement en hospitalier ) sous forme ampoules injectables , par voie sublinguale.
- Utilisation lors douleur induite prévisible , 10 à 15 mn avant douleur paroxystique prévue : Fentanyl 50 microg à garder si possible 10 mn sous la langue ( Palier 1 ).
- Si dose initiale insuffisante, même dose peut être redonnée 2 fois avec respect intervalle de 10 à 15 mn entre chaque prise. Dose maximum de prises successives étant de 3.
- Si 3 prises successives d'un même palier non suffisant pour analgésie passer au palier suivant du protocole ( avec délai minimum de 60 mn après dernière prise du palier précédent ).

Palier	Produit	microg sublingual
1	Fentanyl	50
2	Sufentanyl	25
3	Sufentanyl	50
4	Sufentanyl	100





## Solutions d'avenir proche

- Utilisation de Spray intranasal de fentanyl ( Instanyl ) dont l'action antalgique se situe entre 5 à 10 mn
- Utilisation de fentanyl biodispersible avec passage par voie buccale ( Fentora aux USA ou Effentora en Europe) ou sublingual (Abstral)
- Ces 2 nouvelles formes galéniques seront sur le marché dans l'année 2009
- Ces produits seront **absolument contre indiqués chez les patients non tolérants** aux morphiniques ( risque d'effets secondaires sévères car puissance et rapidité d'action élevée )
- Les patients considérés comme tolérants sont ceux ayant un traitement de fond morphinique depuis plus 1 semaine bien toléré:
  - 60 mg / j de morphine
  - 25 microg / h de Fentanyl transdermique
  - 30 mg /j d'oxycodone
  - 8 mg / j d'hydromorphone



# FENTORA

## Fentanyl Buccal Tablet (FBT)

- 100, 200, 400, 800 mcg
- Uniquement indiqué pour les BP des cancéreux recevant morphiniques et tolérants aux morphiniques
- Contre-indiqué dans la gestion des douleurs aiguës telles que migraine, céphalées, douleurs post-opératoires
- L'absorption buccale est de 48% pour le FBT ( 22% pour OTFC ), l'absorption gastro-intestinale de 17% pour le FBT ( 25% pour l'OTFC )
- Pour débiter un traitement par FBT chez un malade utilisant déjà de l'OTFC:  
100mcg si OTFC 200 ou 400 ; 200 mcg si OTFC 600 ou 800 ; 2x 200 mcg si OTFC 1200 ou 1600
- Si titration initiale, alors commencer par dose de 100 mcg et en l'absence de soulagement du BP après 30 minutes , reprise de la même dose
- Les malades devront attendre 4 heures pour à nouveau gérer un autre BP afin d'éviter tout risque de surdosage



# ABSTRAL

## Sub-Lingual Fentanyl (SLF)

- 100, 200, 300, 400, 600, 800 mcg
- Comprimé fondant en 30s sous la langue , même si mucite ou bouche sèche
- Déjà utilisé en Suède
- AMM en cours ; sortie pour 2009 ?
- Indications : **uniquement BP des cancéreux tolérants aux morphiniques**
- Titration en débutant par 100 mcg ; si pas d'effet au bout de 15- 30 minutes , on redonne la même dose . On peut aller jusqu'à 400 mcg en augmentant par palier de 100 mcg. Ce n'est qu'au delà de 400 mcg que l'on peut élever de 200 mcg la dose.
- Surveillance attentive lors titration et détermination de la dose utile pour les BP
- Ensuite , au quotidien le malade ne doit pas faire usage de plus de 4 doses appropriées



# INSTANYL

## Intra-Nasal Fentanyl Spray ou INFS

- Pulvérisation nasale à 50, 100, 200 mcg
- Pulvérisateurs à 10, 20, 50 DOSES
- **Uniquement les BP des malades cancéreux et tolérants aux morphiniques**
- Conditionnement sécurisé par rapport aux enfants , et travail du laboratoire sur un modèle bloquant ( 2 à 4 doses quotidiennes )
- Dossier AMM en cours
- Il serait proposé de titrer à 50 mcg , et en l'absence de résultat à la 10<sup>ème</sup> minute, de renouveler la même dose dans l'autre narine
- Les malades avec une tumeur de la base du crâne seraient exclus
- Pour les rhinites : pas d'exclusion mais étude pharmacocinétique en cours
- Pas d'étude pour les malades irradiés au niveau facial ?



# Conclusions

- Importance de l'évaluation de la douleur cancéreuse devant prendre en compte à la fois le fond douloureux et les accès douloureux paroxystiques
- Définitions variées et absence de consensus international
- Hétérogénéité et variation dans fréquence, survenue, durée, prévisibilité, facteurs aggravants ou déclenchants, physiopathologie, étiologie.
- L'optimisation des traitements de la maladie, des complications, des facteurs aggravants est un pré requis
- L'optimisation des traitements antalgiques traditionnels s'avère efficace
- Ensuite, des stratégies médicamenteuses avec recours à des antalgiques puissants, rapides d'action, d'action plus courte dans le temps vont se présenter, mais en étant **respectueux des bonnes pratiques et de futures recommandations.**