

Principes de base dans le soulagement des douleurs liées au cancer

Suzanne Chayer , pharmacienne

Hôtel-Dieu de Lévis

25 avril 2006

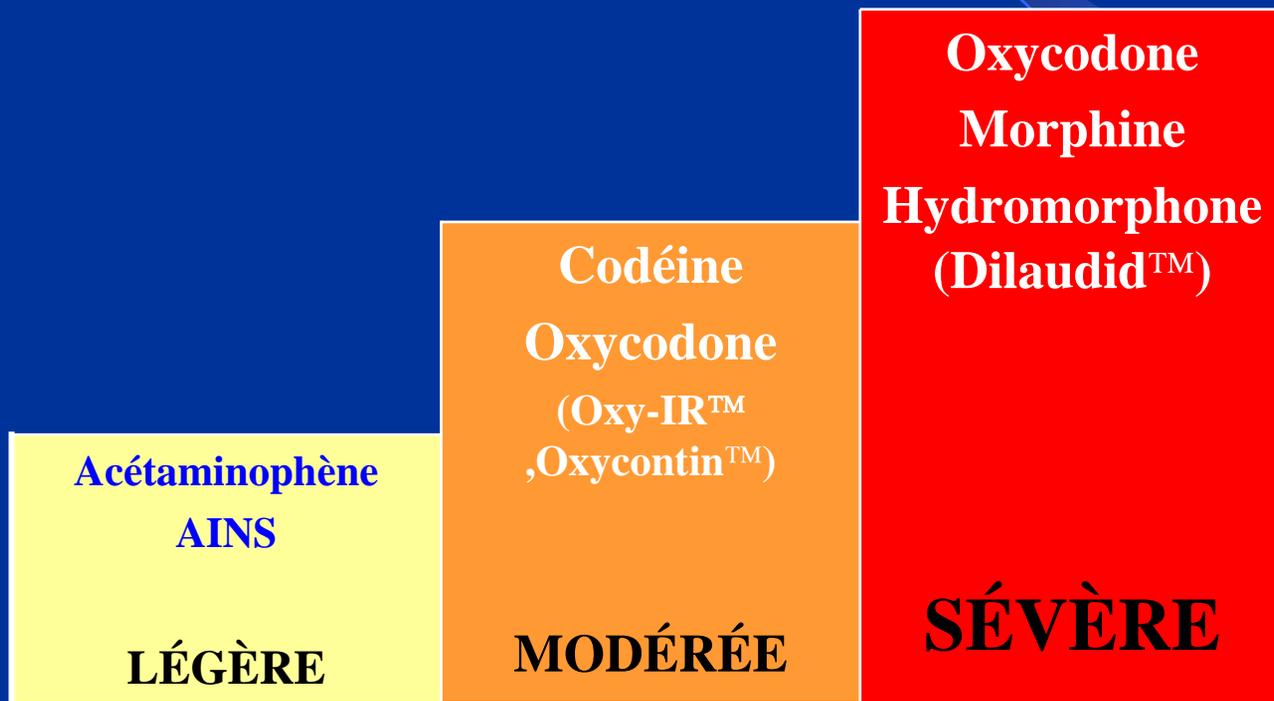
Plan de la présentation

- ❖ Généralités sur la douleur
- ❖ Mécanismes d'action des opioïdes
- ❖ Caractéristiques distinctives des opioïdes
- ❖ Pharmacocinétique des opioïdes
- ❖ Choix de l'opioïde / voie d'administration
- ❖ Rotation d'opioïde
- ❖ Tolérance et dépendance
- ❖ Changement de voie d'administration

Douleur associée au cancer

- ❖ Principale crainte des patients atteint de cancer.
- ❖ Touche 30 % des patients atteint de cancer récemment diagnostiqué.
- ❖ Incidence augmente dans les stades avancés et touche 70-80 % des patients.
- ❖ 90 % des patients avec métastases osseuses présente de la douleur.

Paliers de l'analgésie (OMS)



Mécanisme d'action des opioïdes

Actions sur différents récepteurs au SNC

- ❖ μ_1 : Analgésie spinale et supra spinale, dépendance euphorie, myosis
- ❖ μ_2 : Bradycardie, dépression respiratoire, inhibition de la motricité intestinale
- ❖ κ : Analgésie spinale, sédation, myosis, dépression respiratoire, diurèse.
- ❖ δ : Hypotension, hyperthermie, analgésie spinale
- ❖ σ : Hallucinations, dysphorie, mydriase.

Douleurs chroniques

- ❖ Administration régulière d'analgésique.
- ❖ Éviter PRN.
- ❖ Prévoir des entre-doses (dose équivalente à 2h d'analgésie régulière).
- ❖ Privilégier la voie orale (autonomie du patient)
- ❖ Ne pas associer 2 opioïdes.
- ❖ Prévenir les effets indésirables.
(Constipation, Nausée)
- ❖ Associer des co-analgésiques PRN
- ❖ Ajustement de doses nécessaire chez ins. hép, ins. rénal, personnes âgées ($\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ dose adulte usuelle).

Causes de la douleur associée au cancer

❖ Reliée aux effets du cancer

- ❖ Présence de métastases osseuses, nerveuses, viscérales.

❖ Reliée au traitement anticancéreux

- ❖ Post chirurgie
- ❖ Post radiothérapie
- ❖ Post chimiothérapie

❖ Coexistence de maladies chroniques

- ❖ Neuropathie, ostéoarthrite, zona..

Pharmacocinétique des opioïdes

- Métabolisme hépatique
- Élimination rénale
- Lors d'insuffisance rénale ou hépatique
 - Risque d'accumulation du méd et métabolites
 - Élimination de l'organisme ralentie
 - Durée de l'effet analgésique et toxique prolongée

Pharmacocinétique des opioïdes

- ❖ Début d'action varie selon voie d'administration

Épidurale < IV < IM = SL = SC < PO

P.O: 1h

S.C: 30 min

- ❖ Durée d'action : IV < IM < SL = SC < PO < Épidurale

Métabolisme hépatique → métabolites actifs

Ex: Morphine-3 glucuronide (M3G) (H3G)

Morphine-6 glucuronide (M6G) (H6G)

Probablement idem avec hydromorphone (Dilaudid™)

M3G: Agitation centrale, hallucinations, convulsion, myoclonie, hyperalgie

M6G: sédation, dépression respiratoire, coma, nausée, analgésie

Choix de l'opioïde

R.B, patient de 60 ans . Néo de prostate , métastases osseuses.

Médication actuelle: TylénoTM 500mg 2 co QID
 NaprosynTM 500 mg BID

Augmentation récente de la douleur à 7/10.

Quel opioïde choisir ?

Codéine

- ❖ Formulations disponibles: comprimés courte et longue action (Codéine-Contin™), sirop, solution injectable.
- ❖ Voie d'administration: p.o (liquide, comprimé), sous-cutanée
- ❖ Dose ≥ 100 mg p.o q 4h: efficacité plafonnée
- ❖ Effet secondaire : constipation

Empracet™ 30 mg 1-2 co q 4h
ou codéine 30 mg q 4h

Fentanyl (Duragésic™, Sublimaze™)

- ❖ Agent très puissant (100 fois la morphine)
- ❖ Formulations disponibles: Timbre cutané, solution injectable.
- ❖ Voie d'administration: transdermique, sublinguale.
- ❖ Timbre utile pour douleur stable quand p.o impossible ou compliance douteuse
- ❖ Solution injectable peut être utilisé en S.L pour entre-dose pré-mobilisation . (t 1/2 courte). Volume < 0,5 ml

Duragésic™ 25 ug 1/2 timbre q 3 jours ??

Hydromorphone (Dilaudid™)

- ❖ Option à la morphine
- ❖ Plus coûteux que morphine (+/-)
- ❖ Formulations disponibles: comprimés courte et longue action, solution injectable.
- ❖ Voie d'administration: p.o et sous-cutanée.

Dilaudid™ 1 mg q 4 hres ?

Mépéridine (Démérol™)

- ❖ Formulations disponibles: Comprimé rég, solution injectable
- ❖ Voie d'administration: p.o , i.m ,sous-cutanée.
- ❖ Accumulation possible métabolite neurotoxique avec $t_{1/2} = 16h$.
- ❖ À éviter pour douleur chronique et chez I.R.

Oxycodone

(Oxy-IRTM, OxycontinTM)

- ❖ Formulations disponibles : comprimé courte et longue action.
- ❖ Voie d'administration : p.o seulement.
- ❖ Pas d'avantage p/r autres opioïdes.
- ❖ Début d'action plus rapide selon cie ??

Oxy-IR 5 mg p.o q 4 h ?

Morphine

- ❖ Opioïde le mieux connu et le plus utilisé
- ❖ Faible coût
- ❖ Formulations disponibles: comprimés (courte action et LA), supp, liquide, solution injectable.
- ❖ Voies d'administration variées: IV/ IM/ SC/PO /IR
- ❖ Morphine = premier choix

Approche à favoriser

- ❖ Morphine 5 mg p.o/2,5 mg s.c q 4 h **prn** ?
- ❖ **MS-Contin™** 15 mg p.o BID q 12 h / 5 mg po q 1h en entre-dose PRN ?
- ❖ Codéine 30-45 mg p.o/15 mg s.c q 4 h rég
15 mg p.o /7,5 mg s.c q 30 min PRN.
- ❖ Morphine 5 mg **p.o/2,5 mg s.c** q 3-4 h **rég.**
2,5 mg **p.o/1,25 mg s.c** en entre-dose PRN.

Prescription du médecin :
morphine 2,5 mg s.c q 4h / 1 mg s.c en entre-dose PRN

- ❖ RB a pris 3 ED dans derniers 24h
- ❖ Se dit mieux soulagé (2/10)

???

Avenues possibles

- ❖ Attendre encore 24 h avant de modifier la prescription ?
- ❖ ↑ dose régulière ? :
 - ❖ Préserver la voie s.c.
 - ❖ passer à la voie orale avec formulation régulière (MS-IRTM 10 mg p.o q 3-4h).
 - ❖ passer p.o avec une formulation prolongée (MS-ContinTM 30 mg p.o BID) .

Augmentation de la dose

Lorsque ≥ 3 ED par jour :

- ❖ \uparrow dose quotidienne de la quantité (en mg) d'entre-doses prises durant le dernier 24h.

Préférable d'avoir atteint l'état d'équilibre:

- ❖ 24 heures : formulation p.o courte action et s.c.
- ❖ 48 heures: Formulation longue action (Contin).

Passage à la voie orale avec forme régulière

- ❖ Dose correspond au double de dose s.c
- ❖ Surtout utile pour titrer la dose , en début de traitement et pour entre-doses
- ❖ MS-IR™ 10 mg p.o q 4 h / MS-IR 5 mg p.o PRN
- ❖ Pas d'avantage vs forme prolongée (LA)

Passage à la voie orale avec forme prolongée

- ❖ Option de choix
- ❖ Évite au patient de s'éveiller la nuit pour prendre ses doses
- ❖ Facilité d'administration
- ❖ Dose correspond au double de dose quotidienne s.c (30 mg/j s.c =60 mg/j p.o) divisée par 2
- ❖ MS-Contin™ 30 mg p.o BID/ 5 mg p.o PRN

Equianalgésie

S, 40 ans. Néo du sein. Métastases hépatiques et cérébrales. Se dit allergique à la codéine (No ,somnolence).

- ❖ Soulagement adéquat avec Empracet™ -30 2 co p.o q 4h. Prises à 7h-11h-15h-19h-23h (360 mg/j). 1 entre-dose la nuit.
- ❖ N'aime pas prendre ses comprimés car présente nausée après la prise sans vomissement. Ne veut plus en prendre.

???

Classification des opioïdes

Naturels	-Codéine -Morphine
Semi-synthétiques	-Hydromorphone (Dilaudid™) -Oxycodone (OxyIR™,Oxycontin™)
Synthétiques	-Fentanyl (Duragésic™,Sublimaze™) -Mépéridine (Démérol™) -Méthadone

Réactions allergiques

- ❖ Documenter réaction allergique vs intolérance
- ❖ Prurit chez 2-10 % des patients (libération histamine) :
morphine > hydromorphone > fentanyl): Anti-histaminique PRN.
I.V > I.M > S.C > P.O
- ❖ 2 types d'allergie:
 - ❖ Locale: prurit au site d'injection
 - ❖ Allergie vraie (< 1% patients) : rash pancorporel et symptômes respiratoires
 - ❖ Si allergie à morphine: Éviter semi-synthétiques (dilaudid,oxycodone).
Privilégier agent synthétique (fentanyl,démérol).

Doses équianalgésiques usuelles des opioïdes

Agent	Dose équianalgésique		Dose de départ
	Orale	parentérale	
Codéine	200 mg q3-4h	120 mg q 3-4h	Orale: 30 mg q 3-4h s.c: 10 mg q 3-4h
Fentanyl(Duragésic™)	NA	12,5 µg/h	NA
Hydromorphone (Dilaudid™)	4-6 mg q3-4h	2 mg q3-4h	Orale: 2-4 mg q4h s.c: 1mg q3-4h
Mépidrine (Démérol™)	250 mg q 2-3h	100 mg q 3-4h	NA
Morphine (MOS,MS-IR,MS-Contin™)	20-30mg q3-4h	10 mg q3-4h	Orale: 15 mg q3-4h Parentérale:10 mg q3-4h
Oxycodone (Oxy-IR™,Oxycontin™)	20 mg q4h	NA	Orale: 5 mg q3-4h

Équianalgésie

- ❖ 390 mg/j Codéine = 8 mg/j hydromorphone (Dilaudid™)
- ❖ Dilaudid™ 1 mg p.o q4h / 0,5 mg p.o q 1h PRN

ou

- ❖ Hydromorph-Contin™ 3 mg BID ??

Vs

- ❖ MS-Contin™ 15 mg BID

ou

- ❖ Oxy-Contin™ 20 mg BID

P, 72 ans. Néo poumons. Métastases osseuses.

- ❖ Toujours souffrante. Partiellement soulagée par morphine 10 mg p.o q4h malgré augmentation de la dose hier.
- ❖ Agitée cette nuit. Veut sortir du lit, désorientée dans temps/espace.
- ❖ A reçu sa dernière dose 1h avant votre visite.

???

Vous appelez le md pour l'aviser de l'état de la patiente.

- ❖ Un changement d'opioïde est envisagé.
- ❖ Son médecin fait cesser la morphine et prescrit Dilaudid™ 1,5 mg p.o q 4 h à débiter stat.

???

Approches proposées

- ❖ Éliminer autres causes possibles (sevrage nicotine, alcool, BZD, cause médicale..)
- ❖ Surveiller la fonction rénale et l'hydratation de la patiente.
- ❖ Suspendre une dose de LA ou 3-4 doses d'opioïdes courte action.
- ❖ Diminuer la dose d'opioïde, si possible.
- ❖ Changer d'opioïde en diminuant la dose équivalente de 30-50 %.

Rotation d'opioïdes

- ❖ Douleur mal contrôlée malgré doses croissantes d'opioïdes, +/- effets indésirables.
- ❖ Efficacité comparable des opioïdes à des doses équivalentes
- ❖ Tolérabilité individuelle
- ❖ Tolérance croisée partielle : Prévoir $\approx 75\%$ de la dose équivalente

Tolérance

- ❖ Tolérance ≠ Dépendance
- ❖ Tolérance : Se développe après un certain temps
 - effet analgésique: Nécessite une dose plus élevée pour obtenir un soulagement égal.
 - Nausée: (15-30% des patients) Effet secondaire s'atténuant avec le temps.
 - Somnolence: Effet secondaire s'atténuant avec le temps
 - Constipation: Aucune tolérance. Prévoir laxatifs.

Dépendance

- ❖ Processus physiologique caractérisé par l'apparition de symptômes de sevrage lors de diminution de dose ou à l'arrêt du traitement.

Voie orale difficile / impossible

H ,55 ans , néo pancréas avec métastases hépatiques.

- ❖ Se présente à l'urgence avec des No/Vo débutés depuis quelques jours.Souffrant à 6/10.
- ❖ Jusqu'à récemment , bien soulagé par :
 - MS-Contin™ 120 mg q 12h
 - Morphine 25 mg p.o q1h PRN (1 ED/j)

???

Fentanyl transdermique/ Duragésic™

- ❖ Administration facile, pratique (q 3 jours)
- ❖ Mime une perfusion continue
- ❖ Moins de constipation
- ❖ Début d'action lent ($\approx 12h$)
- ❖ Effet persiste au retrait du timbre ($\approx 12-25h$)
- ❖ Titration et ajustement de doses difficiles
- ❖ Absorption variable
- ❖ Problème d'adhérence possible (Opsite™)

Fentanyl transdermique / Duragésic™

❖ Dose équianalgésique :

❖ 25 mg morphine SC/j \approx Duragésic™ 25 μ g q72h
 \approx 50 mg morphine p.o/j

❖ Duragésic™ 25 μ g q 3j et morphine 10 mg s.c
q30min PRN

Méthode de passage de la voie orale ou s.c à la voie transdermique et vice-versa (tiré du Guide pratique des soins palliatifs,2002)

Temps (jour 1)					
	0	4h	8h	12h	Entre-dose
Orale LA → transdermique	Appl timbre + 1 dose LA	---	---	---	PRN
Orale rég → transdermique	Pleine dose p.o rég	Pleine dose p.o rég	Pleine dose p.o rég		
s.c → transdermique	Appl timbre + pleine dose s.c	Pleine dose s.c	Pleine dose s.c	Cesser s.c	PRN
PSCC → transdermique					PRN
Transdermique → p.o			Pleine dose LA		PRN
Transdermique → s.c			Pleine dose s.c	Pleine dose s.c	PRN
Transdermique → PSCC				Pleine dose PSCC	PRN

Voie sous-cutanée

- ❖ Voie parentérale de choix
- ❖ Titration facile des doses en fin de vie
- ❖ Nécessite une administration fréquente
- ❖ Éviter zones oedémateuses (↓ absorption)
- ❖ Débuter administration s.c selon heure de la dernière prise de MS-Contin™ (éviter pic action additif)

Voie sous-cutanée

Facteurs de conversion pour morphine

- ❖ 1 sous-cutané = 2-3 p.o = 2-3 Intra-rectal
- ❖ 1 sous-cutané = 1,5 Sublingual = 0,75 -1 IV
- ❖ MS-Contin™ 120 mg BID = morphine 240 mg p.o/jour
- ❖ 240 mg p.o/j → 120 mg s.c/j
- ❖ 120 mg /24h → 20 mg /4h
- ❖ Morphine 20 mg s.c q4h et 5 mg s.c q30 min PRN

H, reçoit morphine 20 mg s.c q 4h + 3 entre-doses de 5 mg depuis maintenant 24 h. S'endort après chaque dose. Souffrant au moment de sa prochaine dose. Un retour à la maison est envisagé.

❖ Poursuivre injection s.c intermittente:

- Risque d'effet « bolus» relié à variation des taux sériques
- Effet dépendant du respect de l'horaire d'administration
- Épuisant pour les proches

❖ PPSC:

- Nécessite une pompe portative
- Analgésie soutenue.
- Pas d'effet « bolus ».

Conversion des doses pour perfusion s.c continue

❖ $20 \text{ mg q } 4\text{h} = 20 \text{ mg} \times 6 = 120 \text{ mg} + (3 \times 5 \text{ mg}) = 135 \text{ mg s.c./24h} \rightarrow 135 \text{ mg} \div 24\text{h} = 5,6 \text{ mg/h}$
entre-doses de 3-6 mg s.c q1h PRN

❖ Préparation soluté de morphine

Ex: 100 mg de morphine (2 ml) dans 98 ml NaCl 0.9%
10 mg/ml # 100ml . Perfuser à 0,6 ml/h (Préférable $\leq 2 \text{ ml/h}$).

QUESTIONS

