

JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES

Dr. Anna M. SIMON
Strasbourg
annasimon@free.fr



Groupe Hospitalier
Saint Vincent

➤ *Liens d'intérêts déclarés par l'intervenant :*

Aucun

Traitement de la douleur cancéreuse

Que faire ou ne pas faire?



Review Article

Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer

Emma J Chapman¹ , Zoe Edwards¹ , Jason W Boland² ,
Matthew Maddocks³, Lucy Fettes³ , Catherine Malia⁴,
Matthew R Mulvey¹  and Michael I Bennett¹

Palliative Medicine
2020, Vol. 34(4) 444–453
© The Author(s) 2020



Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0269216319896955
journals.sagepub.com/home/pmj

2020

- Audit de différentes recommandations des sociétés savantes (European Pain Federation, European Society for Medical Oncology, EFIC Task force on cancer pain, World Health Organization etc.)
 - En anglais
 - Ecrites entre 2015 et 2019
 - Cochrane base de données entre 2015 et 2019
 - Recherche sur Medline « cancer » and « pain »

Recommandations fortes

« Do » A faire !

Chapman EJ, 2020

- **Chercher et évaluer la douleur à chaque rencontre avec le patient** (ne pas attendre que le patient parle d'une éventuelle douleur)
 - Des patients régulièrement évalués sont moins douloureux! (Fallon M et al, 2018)
- **Distinguer les différents mécanismes de la douleur**: par excès de nociception, neuropathique ou mixte. Déterminer l'étiologie.
 - Les patients avec une douleur neuropathique sont plus douloureux et ont une moins bonne qualité de vie car la douleur neuropathique est moins bien identifiée – donc moins bien traitée - et en plus, plus difficile à traiter. (Rayment C et al, 2018)
- **Traiter la douleur modérée ou sévère par des opioïdes forts**
- **La morphine reste l'opioïde de première intention** (Cochrane 2017)

Opioides en 1^{ère} intention

Quelle est la place de l'Oxycodone?

Vol. 52 No. 6 December 2016

Journal of Pain and Symptom Management 783

Original Article

Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial



2016

Ernesto Zecca, MD, Cinzia Brunelli, MSc, Paola Bracchi, MD, Giuseppe Biancofiore, MD, Carlo De Sangro, MD, Roberto Bortolussi, MD, Luigi Montanari, MD, Marco Maltoni, MD, Cecilia Moro, MD, Ugo Colonna, MD, Gabriele Finco, MD, Maria Teresa Roy, MD, Vittorio Ferrari, MD, Oscar Alabiso, MD, Giovanni Rosti, MD, Stein Kaasa, MD, and Augusto Caraceni, MD

Effets secondaires Morphine LP versus Oxycodone LP ?

187 patients inclus (Randomisés 1:1 - Morphine LP – 95 patients, Oxycodone LP – 92 patients)

- Pas d'opiacé fort dans les 30 jours antérieurs à l'inclusion
- Pas de perturbation majeure de la fonction rénale ou hépatique
- Pas de troubles cognitifs

Suivi de 14 jours (3 évaluations: J0, J7 et J14)

Original Article

Comparison of the Tolerability Profile of
Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for
Cancer Pain Treatment: An Open-Label Randomized
Controlled Trial



2016

Ernesto Zecca, MD, Cinzia Brunelli, MSc, Paola Bracchi, MD, Giuseppe Biancofiore, MD, Carlo De Sangro, MD, Roberto Bortolussi, MD, Luigi Montanari, MD, Marco Maltoni, MD, Cecilia Moro, MD, Ugo Colonna, MD, Gabriele Finco, MD, Maria Teresa Ros, MD, Vittorio Ferrari, MD, Oscar Alabiso, MD, Giovanni Rosti, MD, Stein Kiassa, MD, and Augusto Caraceni, MD

Opioides en 1^{ère} intention

Quelle est la place de l'Oxycodone?

Characteristic	Morphine LP CROM (95), n (%)	Oxycodone LP CROO (92), n (%)
Age (years)		
Mean (SD)	61.8 (11.5)	62.1 (12.5)
Gender		
Male	56 (59)	60 (65)
Female	39 (41)	32 (35)
Primary cancer site or type		
GI tract ^a	23 (24)	23 (25)
Urogenital system ^b	15 (16)	16 (17)
Breast	16 (17)	10 (11)
Lung	16 (17)	20 (22)
Sarcoma	1 (1)	9 (10)
Head and neck	5 (5)	3 (3)
Other	17 (18)	10 (11)
Unknown	2 (2)	1 (1)
Karnofsky Performance Status		
40–50	10 (11)	14 (16)
60–70	26 (28)	32 (36)
80–90	52 (56)	40 (45)
100	5 (5)	4 (4)
Creatinine blood level (mg/dL)		
Mean (SD)	0.93 (.35)	0.93 (.37)
Range	0.40–2.97	0.30–2.34
e-GFR (mL/minute)		
Mean (SD)	81.9 (22.3)	83.5 (24.2)
Mini-Mental State Examination		
Mean (SD)	27.4 (2.5)	27.3 (3.1)

Inclusion par 14 centres
oncologiques italiens

Original Article

Comparison of the Tolerability Profile of
Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for
Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized
Controlled Trial

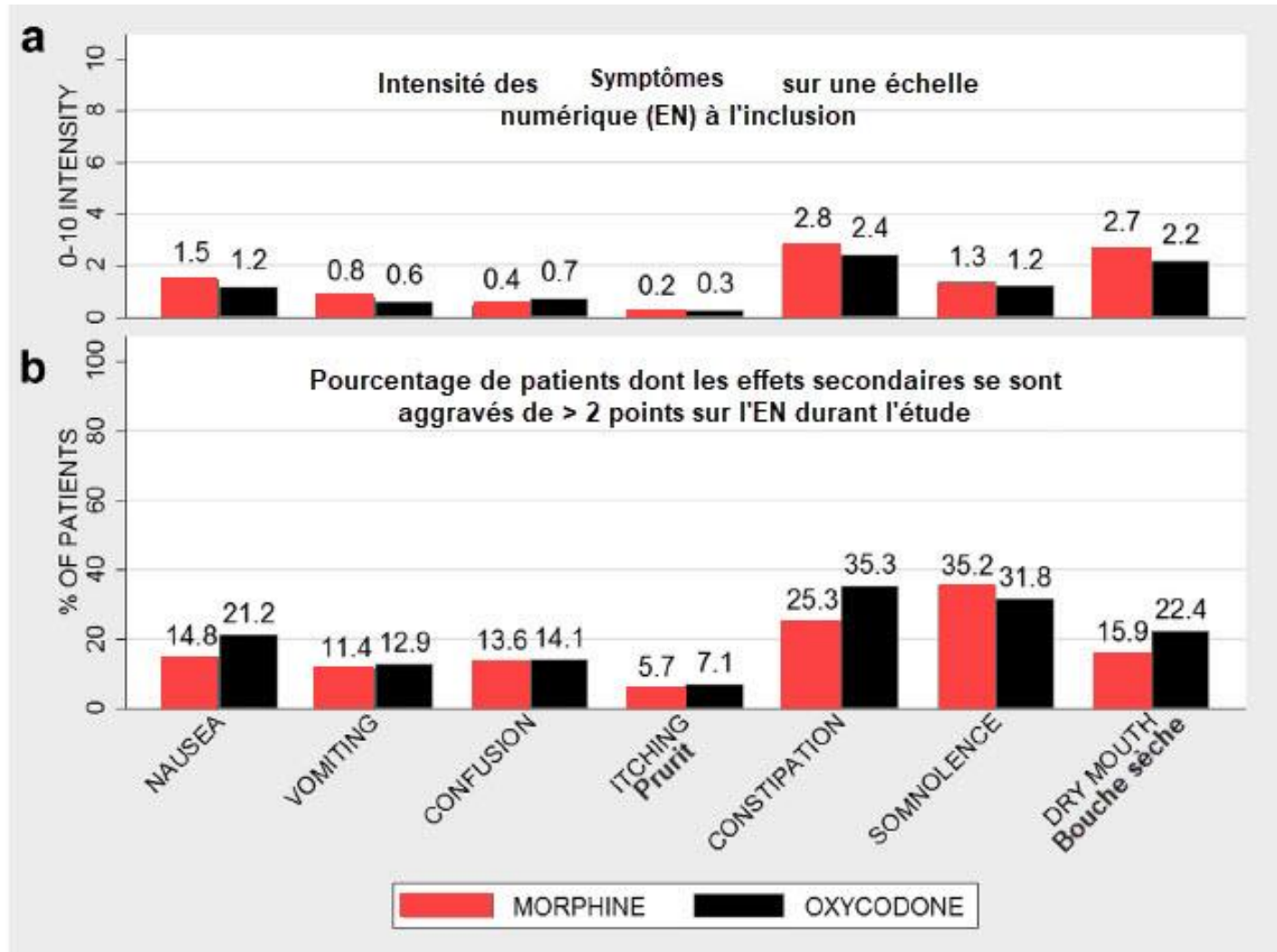


2016

Ernesto Zecca, MD, Cinzia Brunelli, MSc, Paola Bracchi, MD, Giuseppe Biancofiore, MD, Carlo De Sangro, MD, Roberto Bortolussi, MD, Luigi Montanari, MD, Marco Maltoni, MD, Cecilia Moro, MD, Ugo Colonna, MD, Gabriele Finco, MD, Maria Teresa Roy, MD, Vittorio Ferrari, MD, Oscar Alabiso, MD, Giovanni Rosti, MD, Stein Kaasa, MD, and Augusto Caraceni, MD

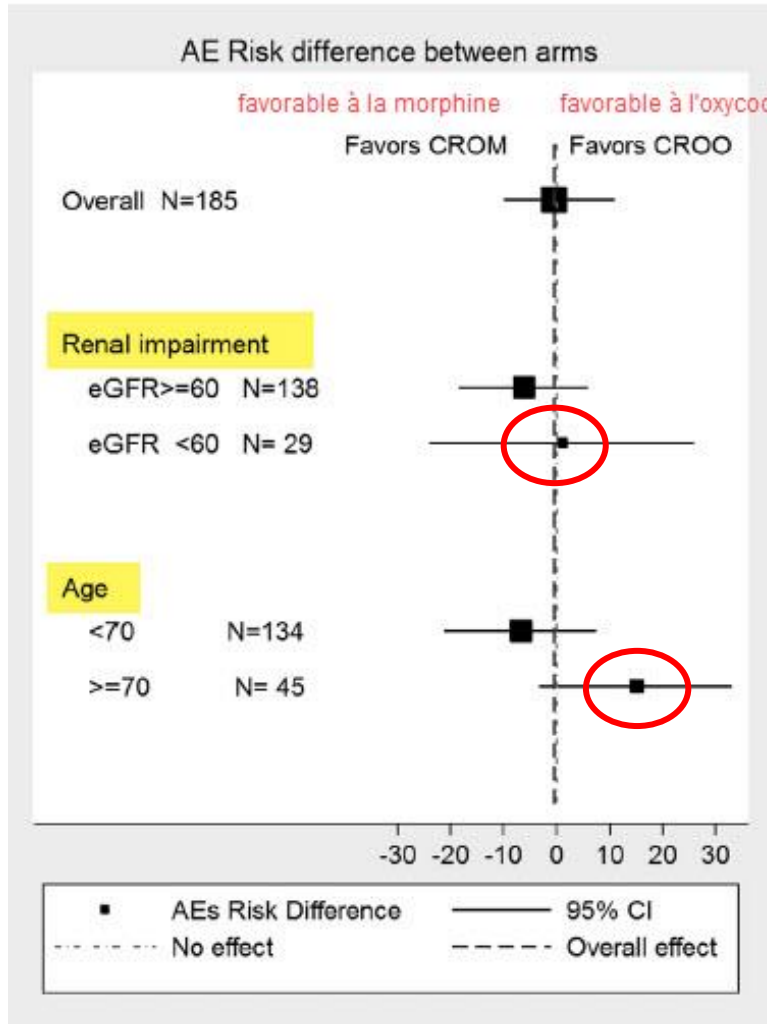
Opioides en 1^{ère} intention

Quelle est la place de l'Oxycodone?



Opioides en 1^{ère} intention

Quelle est la place de l'Oxycodone?



- 142 sur 187 patients (=78%) ont terminé cette étude
- Environ 85% des patients ont reporté une aggravation d'au moins un effet secondaire (84% pour la morphine et 84,6% pour l'oxycodone, pas de différence!).
- Le risque de présenter un effet secondaire à > 70 ans est moindre sous oxycodone, sans être statistiquement significatif.
- La fonction rénale ne semble pas avoir d'influence sur la survenue d'effets secondaires.
- L'évaluation de la douleur et la posologie (MEO) de l'opioïde ne sont pas différentes entre les deux bras.

Opiacé en 1^{ère} intention: Quelle est la place de l'Oxycodone?

To cite: Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, *et al.* *BMJ Supportive & Palliative Care* 2018;**8**:117–128.

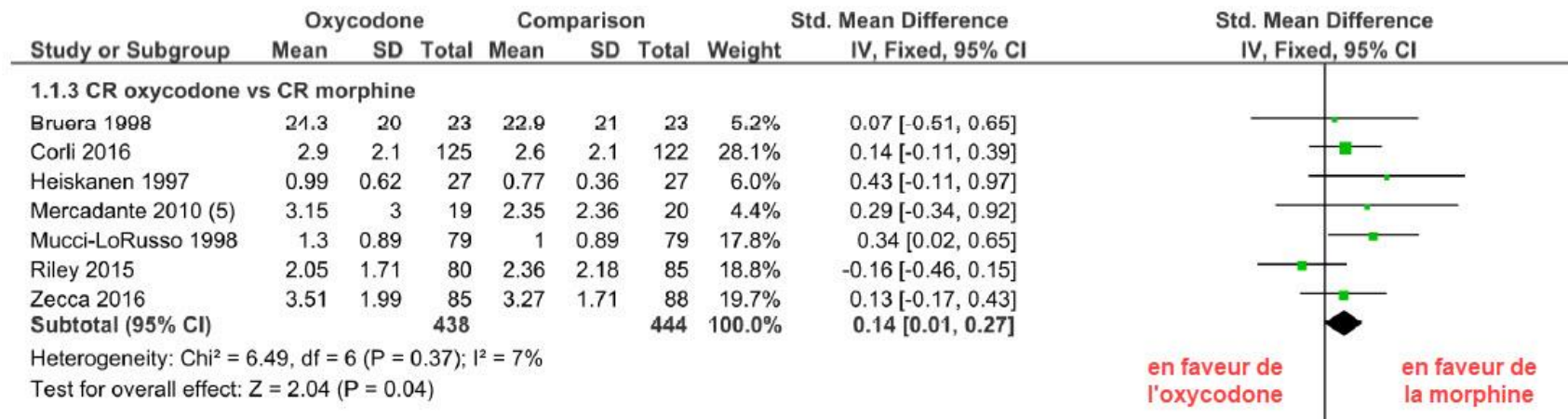
Review

Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review 2018

Oxycodone LP versus Morphine LP

- Efficacité du soulagement de la douleur ?

Mia Schmidt-Hansen,¹ Michael I Bennett,² Stephanie Arnold,¹ Nathan Bromham,¹ Jennifer S Hilgart³



Evidence très faible et sans relevance clinique

Opiacé en 1^{ère} intention: Quelle est la place de l'Oxycodone?

To cite: Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, *et al.* *BMJ Supportive & Palliative Care* 2018;**8**:117–128.

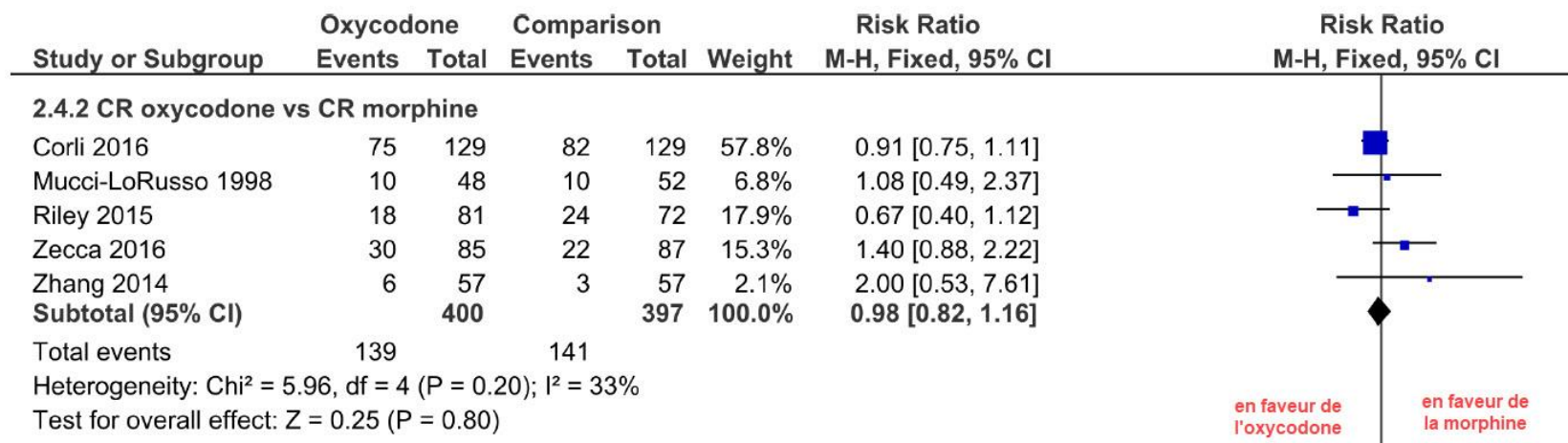
Review

Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review 2018

Oxycodone LP versus Morphine LP

- Fréquence de survenue d'effets secondaires

Mia Schmidt-Hansen,¹ Michael I Bennett,² Stephanie Arnold,¹ Nathan Bromham,¹ Jennifer S Hilgart³



Effets secondaires comparables à une (deux) exception(s) près

To cite: Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, *et al.* *BMJ Supportive & Palliative Care* 2018;**8**:117–128.

Opiacé en 1^{ère} intention: Quelle est la place de l'Oxycodone?

Review

Oxycodone LP versus Morphine LP

Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review 2018

Mia Schmidt-Hansen,¹ Michael I Bennett,² Stephanie Arnold,¹ Nathan Bromham,¹ Jennifer S Hilgart³

➤ Fréquence de survenue d'effets secondaires

Hallucinations

- Morphine 7,8%
- Oxycodone 4%

Le risque d'avoir des hallucinations sous morphine est presque le double du risque sous oxycodone.

Myoclonies - plus de myoclonies sous oxycodone

Opioides en 1^{ère} intention: Oxycodone et douleur neuropathique?



Cochrane Database of Systematic Reviews

2016

Oxycodone for neuropathic pain in adults (Review)

Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA

- 5 études, uniquement des patients avec une neuropathie diabétique (637 participants) ou douleur postzostérienne (50 participants)
- Oxycodone contre placebo/Oxycodone comme ajout à prégabaline/gabapentine
 - 537 patients dans 3 études contre placebo avec une neuropathie diabétique
 - 44% des patients sous oxycodone et 27% des patients sous placebo éprouvent une amélioration de la douleur > 30% (< 50%) NNT = 5,7
 - 86% des patients sous Oxycodone et 63% sous placebo éprouvent un effet secondaire NNH = 4,3
- Evidence très limitée de l'utilité de l'oxycodone dans la douleur neuropathique diabétique ou postzostérienne

Recommandations fortes

« Do » A faire !

Chapman EJ, 2020

- Faire une rotation d'opioïde en cas de soulagement inadéquat et/ou d'effets secondaires inacceptables.

Supportive Care in Cancer (2019) 27:2321–2327
<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4485-6>

2019

ORIGINAL ARTICLE

Opioid switching and variability in response in pain cancer patients

O. Corli¹ · A. Roberto¹ · N. Corsi¹  · F. Galli² · M. Pizzuto³

- 520 patients atteints de tumeurs solides, traités de façon randomisée (1:1:1:1) par morphine, oxycodone, patch de buprénorphine ou de fentanyl, 498 patients analysés
- Durée: 28 jours (aucune autre thérapie (chimio-, radiothérapie...) en cours)
- 15,9% des patients nécessitent une rotation d'opiacés (79 patients, 87 rotations) pour
- Douleur incontrôlée 52,3%, effets secondaires insupportables 22,1%, douleurs + effets secondaires 4,7%, Dysphagie 20,9%
- Un quart (24%) des patients avec une douleur neuropathique/mixte nécessite une rotation d'opiacés contre 14,8% avec une douleur par excès de nociception

Recommandations fortes

« Do » A faire !

Chapman EJ, 2020

- Faire une rotation d'opioïde en cas de soulagement inadéquat et/ou d'effets secondaires inacceptables.

Supportive Care in Cancer (2019) 27:2321–2327
<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4485-6>

2019

ORIGINAL ARTICLE

Opioid switching and variability in response in pain cancer patients

O. Corli¹ • A. Roberto¹ • N. Corsi¹  • F. Galli² • M. Pizzuto³

- Douleur: seulement 51,3% des patients sont améliorés par une rotation d'opiacés avec un soulagement de la douleur \geq de 30%.
- Confusion et vomissement: environ 50% des patients sont améliorés. La constipation et la bouche sèche sont rarement améliorées par la rotation.
- Les posologies d'opiacés après la rotation sont souvent légèrement augmentées en cas de traitement per os (MEO + 20mg) et diminuées en cas de traitement par patch (MEO – 11mg buprénorphine, - 42mg pour fentanyl).
- Aucune rotation vers la méthadone dans cette étude.

Recommandations fortes

« Do » A faire !

Chapman EJ, 2020

- Faire une rotation d'opioïde en cas de soulagement inadéquat et/ou d'effets secondaires inacceptables.

Bull Cancer 2018; 105: 1052-1073

en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com



Groupe
d'experts:
AFSOS,
SFAP, SFETD



La morphine dans le cadre du changement d'opioïdes ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur due au cancer

Nathalie Michenot¹, Sylvie Rostaing², Laurent Baron³, Sébastien Faure⁴, Nicolas Jovenin⁵, Philippe Hubault⁶, Thierry Delorme⁷, Elisabeth Collin⁸, Marilène Filbet⁹, Gisèle Chvetzoff¹⁰, Claire Delorme¹¹, Christian Minello¹², Marc Magnat¹³, Didier Ammar^{14,17}, Ivan Krakowski¹⁵, Philippe Poulain¹⁶ **2018**

- Revue de la littérature depuis 2002 sur le changement d'opioïdes
- Recommandations établies selon la méthodologie de l'HAS pour l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques
- Ratios de conversion plus rigoureux que les actuels tableaux d'équianalgésie.

Quelle est la place de la méthadone ?

Review Article

Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review



Sebastiano Mercadante, MD, and Eduardo Bruera, MD

Department of Palliative Care and Rehabilitation Medicine, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

- La méthadone peut être utilisée comme opioïde de 1^{ère} intention
- La dose de départ chez un patient naïf d'opioïde fort se situe entre 7,5 et 15mg
- L'efficacité sur la douleur et les effets secondaires sont comparables aux autres opioïdes forts
- La posologie de méthadone semble plus stable dans le temps, moins d'escalade de doses comparée à la morphine.
- La méthadone ne coûte pas cher, ce qui est un avantage pour son utilisation dans les pays pauvres.
- En France, la méthadone vient d'être commercialisée sous le nom de Zoryon^R (gélules) avec une AMM dans le traitement de la douleur cancéreuse en 2^{ème} intention (coût x 2 par rapport à la méthadone gel).

Quelle est la place de la méthadone ?



**Cochrane
Library**

2017

Cochrane Database of Systematic Reviews

Methadone for cancer pain (Review)

Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ

- 6 études avec 388 participants
- Méthadone est équivalente en terme d'efficacité et d'effets secondaires aux autres opioïdes.
- Elle a une place dans le traitement de la douleur cancéreuse en *2^{ème} intention*.

Pourquoi en 2^{ème} intention?

- La méthadone est une molécule difficile à manier à cause de sa demi-vie très longue (24 à 190 heures)
- Les règles d'équianalgésie ne sont pas linéaires et demandent une certaine expertise
- La méthadone est métabolisée au cytochrome P450 et les interactions avec d'autres médicaments sont nombreuses.
- La méthadone peut entraîner des troubles du rythme cardiaque

Quelle est la place de la méthadone ?

palli-science.com/sites/default/files/PDF/douleur.pdf

Contrôler la douleur neuropathique :
la méthadone en coanalgie



P. Vinay
et le comité de rédaction de la SQMDSP

26 février 2015
version 32

Méthadone –
Un opioïde particulier ?

Mécanismes d'action

- μ -récepteur agonist
- Kappa et delta-récepteur agoniste
- N-méthyl-D-aspartat récepteur antagonist (NMDA)
- Inhibiteur de la réabsorption des mono-aminodases (action sur les voies inhibiteurs descendantes)
- α -récepteur-agonist

Méthadone comme co-analgésique pour la douleur neuropathique?

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE **2016**
Volume 19, Number 9, 2016
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2015.0525

Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

Fanny Courtemanche, PharmD, MSc,^{1,2} Denis Dao, PharmD, MSc,^{1,2} Félix Gagné, PharmD, MSc,^{1,2}
Lydje Tremblay, BPharm, MSc,^{1,2} and Andrée Néron, BPharm, DPH^{1,2}

Contrôler la douleur neuropathique : la méthadone en coanalgésie



2015

P. Vinay
et le comité de rédaction de la SQMDSP
26 février 2015
version 32

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE **2013**
Volume 16, Number 3, 2013
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2012.0335

Addition of Methadone to Another Opioid in the Management of Moderate to Severe Cancer Pain: A Case Series

Elaine Wallace, MD,¹ Julia Ridley, MD,^{1,2} John Bryson, MD,^{1,3}
Ernie Mak, MD,^{1,2} and Camilla Zimmermann, MD, PhD¹⁻⁴

Use of Methadone as a Coanalgesic

2011

Maria McKenna, MBBS, MRCP
Newcastle upon Tyne Hospitals NHS
Foundation Trust
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Vol. 42 No. 6 December 2011

doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.06.005

EXPERT OPINION

2015

Dual opioid therapy using methadone as a coanalgesic

Akhila Reddy[†], Sriram Yennurajalingam & Eduardo Bruera
The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Palliative Care and Rehabilitation Medicine, Houston, TX, USA

Méthadone comme co-analgésique pour la douleur neuropathique?

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 23, Number 2, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2019.0253

2020

The Use of Low-Dose Methadone as Add-On to Regular Opioid Therapy in Cancer-Related Pain at End of Life: A National Swedish Survey in Specialized Palliative Care

Per Fürst, MD,^{1,2} Staffan Lundström, MD, PhD,^{1,2} Pål Klepstad, MD, PhD,³⁻⁵ and Peter Strang, MD, PhD^{1,2}

Swedish Register of Palliative Care

- 91 029 morts en Suède en 2016, 10,8% ont bénéficié de soins palliatifs
- 133 Equipes de soins palliatifs: 60 équipes (45%) ont participé à cette étude entre janvier 2017 et juin 2018.
- 4780 patients inclus et suivis par ces équipes participantes
- 410 Patients = 8,6% ont reçu de la méthadone
- 96% ont reçu la méthadone en complément avec un autre opioïde (essentiellement fentanyl, oxycodone et morphine)
 - 70% douleur mixte
 - 16% douleur neuropathique
 - 11% douleur par excès de nociception
 - 3% non connu

Méthadone comme co-analgésique pour la douleur neuropathique?

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 23, Number 2, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2019.0253

2020

The Use of Low-Dose Methadone as Add-On to Regular Opioid Therapy in Cancer-Related Pain at End of Life: A National Swedish Survey in Specialized Palliative Care

Per Fürst, MD,^{1,2} Staffan Lundström, MD, PhD,^{1,2} Pål Klepstad, MD, PhD,³⁻⁵ and Peter Strang, MD, PhD^{1,2}

Swedish Register of Palliative Care

- Posologie de l'opioïde principal MEO = 184mg/j
- Posologie méthadone à l'introduction 7mg/j (5 à 10 mg) en 1 ou 2 prises
- 86% des patients ont gardé la méthadone jusqu'au décès (en moyenne après 21 jours) avec une augmentation de la dose de méthadone à
- 21mg/j en moyenne, l'opioïde principal restant relativement stable MEO = 199mg/j au moment du décès
- 14% d'arrêt pour
 - 10% impossibilité d'avaler des comprimés
 - 2% inefficacité
 - 2% pour effets secondaires
- Efficacité sur le contrôle de la douleur
 - 69% très bien ou bien
 - 25% modérée
 - 6% pas d'effet

Recommandations fortes

« Do » A faire !

Chapman EJ, 2020

- Penser à une administration péridurale ou intrathécale d'opioïdes ou d'autres antalgiques (ziconotide) en cas de douleur insuffisamment soulagée.

Support Care Cancer (2016) 24:1429–1438
DOI 10.1007/s00520-015-3047-4

2016



REVIEW ARTICLE

Interventional options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence?

Petra Vayne-Bossert^{1,2} • Banafsheh Afsharimani² • Phillip Good^{2,3} • Paul Gray^{4,5} •
Janet Hardy^{2,4}

- Evidence modérée qu'une thérapie neuroaxiale est utile dans le traitement de la douleur cancéreuse réfractaire.
- Les traitements de 1^{ère} intention sont soit la morphine soit le ziconotide en monothérapie \pm associé à un anesthésique local (ropivacaïne)

2020

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Thérapie antalgique intrathécale

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Janvier 2020

► Antalgie intrathécale

Indications

L'analgésie intrathécale est recommandée chez les patients en situation palliative ayant des douleurs rebelles, lorsqu'un syndrome douloureux n'est pas contrôlé par une équivalence de l'ordre de 300 mg de morphine *per os*, ou chez les patients présentant des effets indésirables graves des antalgiques (*accord d'experts*).

Les médicaments suivants et leurs posologies initiales recommandées par voie intrathécale sont (*accord d'experts*) :

- la morphine (posologie au 1/100^e de la dose par voie IV, soit 300 mg EMO⁷, sans dépasser 5 mg/j) ;
- la ropivacaïne (6 à 8 mg/j, usage hors AMM) ;
- le ziconotide (0,25 à 0,50 µg/j).

Thérapie antalgique intrathécale

- Bon soulagement
 - \pm 60% des patients ont un soulagement $>$ 50% (Dupoirion et al, 2019)
- Moins d'effets secondaires
- Survie prolongée? (2005 Smith, Coyne, Staats et al)
- Contraintes pour le patient et l'équipe soignante
 - Expertise technique
 - Implantation
 - Remplissages
 - Hotline 24h/24h
 - Coût
- Sous-utilisée?

Recommandations fortes

« Do » A faire !

Chapman EJ, 2020

- Traiter la douleur causée par des métastases osseuses par radiothérapie ± biphosphonates

Clinical Oncology 24 (2012) 112–124



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Clinical Oncology

journal homepage: www.clinicaloncologyonline.net



Original Article

Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases

E. Chow *, L. Zeng *, N. Salvo *, K. Dennis *, M. Tsao *, S. Lutz †

2012

Modalités de traitement:

- Fractionnement des séances (30Gy/10 séances, 20Gy/5 séances...)
- Irradiation « flash » (8Gy/1 séance)

Traiter la douleur causée par des métastases osseuses par radiothérapie + biphosphonates

25 études
2818 patients irradiation « flash »
2799 patients multiples irradiations



	Irradiation « flash »	Multiples séances
Diminution de la douleur dont disparition de la douleur	72% 28%	74% 30%
Risque de fracture pathologique	3,3%	3,0%
Risque de compression médullaire	2,8%	1,9%
Nécessité d'une ré-irradiation	20%	8%***

Traiter la douleur causée par des métastases osseuses par radiothérapie + biphosphonates

Review Article

Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project

**Josep Porta-Sales¹, Cristina Garzón-Rodríguez¹,
Silvia Llorens-Torromé¹, Cinzia Brunelli^{2,3},
Alessandra Pigni² and Augusto Caraceni^{2,3}**

Palliative Medicine
2017, Vol. 31(1) 5–25
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269216316639793
pmj.sagepub.com



2017

- Les biphosphonates et le denosumab (Prolia[®], Xgeva[®]) inhibent – par des mécanismes différents – l'activité des ostéoclastes et ralentissent le remodelage osseux
- Ils retardent chez des patients avec des métastases osseuses ostéolytiques la survenue d'évènements indésirables (fracture pathologique, hypercalcémie...), le dénosumab semble être supérieur aux biphosphonates.

Traiter la douleur causée par des métastases osseuses par radiothérapie + biphosphonates

Review Article

Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project

Josep Porta-Sales¹, Cristina Garzón-Rodríguez¹,
Silvia Llorens-Torromé¹, Cinzia Brunelli^{2,3},
Alessandra Pigni² and Augusto Caraceni^{2,3}

Palliative Medicine
2017, Vol. 31(1) 5–25
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269216316639793
pmj.sagepub.com




2017

- Ils retardent dans ce sens la survenue d'évènements douloureux
- Les études sont par contre contradictoire quant à un effet analgésique direct des biphosphonates; sur 28 études contre placebo, 79% ne trouvent pas d'action antalgique rapide.
- Pas d'études contre placebo disponibles évaluant un éventuel effet antalgique du denosumab.
- Réserver les traitements par biphosphonates aux patients avec une espérance de vie longue en tenant compte des effets secondaires fréquents: nausées, vomissements, arthralgies, fièvre et moins fréquents, mais graves: ostéonécrose de la mâchoire (0,5%)

Recommandations fortes

« Do » A faire !

Chapman EJ, 2020

- Education thérapeutique pour encourager les patients dans la gestion de la douleur.
- Physiothérapie et réhabilitation
- Approches non pharmacologiques
 - la musicothérapie diminue la douleur, l'anxiété et la fatigue
 - Augmente la qualité de vie
- Evaluer et réévaluer la douleur et adapter le traitement



Cochrane Database of Systematic Reviews

2016

Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients (Review)

Bradt J, Dileo C, Magill L, Teague A

Recommandations fortes

« Do not ! » A ne pas faire !

Chapman EJ, 2020

Il ne faut pas associer systématiquement du paracétamol aux opioïdes forts



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

2017

Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain (Review)

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, McIntyre M, Wee B

- 3 études d'une durée d'au moins 7 jours, 122 patients
- Opioïdes forts MEO = 60 à 225mg/j
- Paracétamol contre placebo
- Aucune différence des évaluations de la douleur entre opioïde + paracétamol ou placebo



ELSEVIER

Critical Reviews in **Oncology/Hematology** 87 (2013) 140–145

2013

CRITICAL REVIEWS IN

*Oncology
Hematology*

Incorporating Geriatric Oncology

www.elsevier.com/locate/critrevonc

The long and winding road of non steroidal antinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: A critical review

Sebastiano Mercadante^{a,b,*}, Antonino Giarratano^{a,b}

Table 1
Studies of paracetamol. R (randomized), DB (double blind), CO (crossover), P (parallel).

Authors	No.	Design	Drug - doses	Results	Comments
Axelsson (2003)	30	DB CO 7 days	Paracetamol 4 g versus Placebo	No differences in pain intensity	Pain level too low High doses of paracetamol
Stockler (2004)	30	DB CO 2 days	Paracetamol 5 g versus Placebo	Significant differences in pain intensity	High doses of paracetamol Differences clinically not significant
Tasmacouglu (2009)	43	DB P 24 h	Paracetamol 4 g Morphine PCA versus Placebo Morphine PCA	No differences in opioid consumption or pain intensity	High doses of paracetamol
Israel (2010)	22	DB CO 4 days	Paracetamol 2g versus Placebo	No differences in pain intensity	Pain was already controlled with mean doses of 255 mg of oral morphine
Cubero (2010)	50	DB P 7 days	Paracetamol 1.5 g versus Placebo	No benefit in analgesia or time to stabilization	Add-on opioid switching to methadone. No data on final doses of methadone

175 patients

The long and winding road of non steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: A critical review

Sebastiano Mercadante^{a,b,*}, Antonino Giarratano^{a,b}

- L'ajout de paracétamol à un traitement de fond par opiacés du palier III semble être sans bénéfice sur la douleur.
- Certains AINS semblent pouvoir apporter un effet antalgique additif.

Conclusion:

Faire un essai d'introduction ou d'arrêt du paracétamol durant 2 à 4 jours

Recommandations fortes

« Do not ! » A ne pas faire !

Chapman EJ, 2020

Original Article

Kidney Res Clin Pract 2020;39(1):81-92
pISSN: 2211-9132 • eISSN: 2211-9140
<https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.106>

2020



La prise régulière de paracétamol augmente le risque de développer une insuffisance rénale. Le risque augmente avec la quantité de paracétamol ingérée.

Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis

Sukrit Kanchanasurakit^{1,2}, Aimusa Arsu¹, Wuttikorn Siriplabpla³, Acharaporn Duangjai⁴⁻⁶, Surasak Saokaew^{1,5-9}

Conclusion:

Faire un essai d'introduction ou d'arrêt du paracétamol durant 2 à 4 jours

Vol. 46 No. 5 November 2013

2013

Journal of Pain and Symptom Management 747

Therapeutic Reviews

Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP

Acetaminophen (Paracetamol)

Recommandations fortes

« Do not ! » A ne pas faire !

Chapman EJ, 2020

Il ne faut pas utiliser en routine des opioïdes faibles dans le traitement de la douleur cancéreuse

Published Ahead of Print on January 11, 2016 as 10.1200/JCO.2015.61.0733
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.0733>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

2016

Elena Bandieri, Marilena Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Artioli, Daniela Sichetti, Caterina Fanizza, Daniele Santini, Luigi Cavanna, Barbara Melotti, Pier Franco Conte, Fausto Roila, Stefano Cascinu, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Luppi

See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537

- 240 patients avec une douleur cancéreuse (nociceptif, neuropathique et mixte avec EN 4 à 6/10) et naïfs d'opiacés inclus dans 17 centres
- Opiacés forts 118 patients / Opiacés faibles 122 patients, randomisés
- Durée 28 jours, évaluations à J0, J7, J14, J21, J28

Il ne faut pas utiliser en routine des opioïdes faibles dans le traitement de la douleur cancéreuse

Questions posées:

1. Combien de répondeurs?

- Patient répondeur
 - amélioration de la douleur > 20%
 - Cliniquement significative > 30%
 - Cliniquement très significative > 50%

2. Différence effets secondaires?

3. Différence de bien-être général évalué par l'échelle d'évaluation des symptômes Edmonton Symptom Assessment System ESAS

Published Ahead of Print on January 11, 2016 as 10.1200/JCO.2015.61.0733
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.0733>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

Elena Bandieri, Marilena Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Artioli, Daniela Sicchetti, Caterina Fanizza, Daniele Santini, Luigi Cavanna, Barbara Melotti, Pier Franco Conte, Fausto Reila, Stefano Cascino, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Luppi

See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537

Opioides faibles dans le traitement de la douleur cancéreuse

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

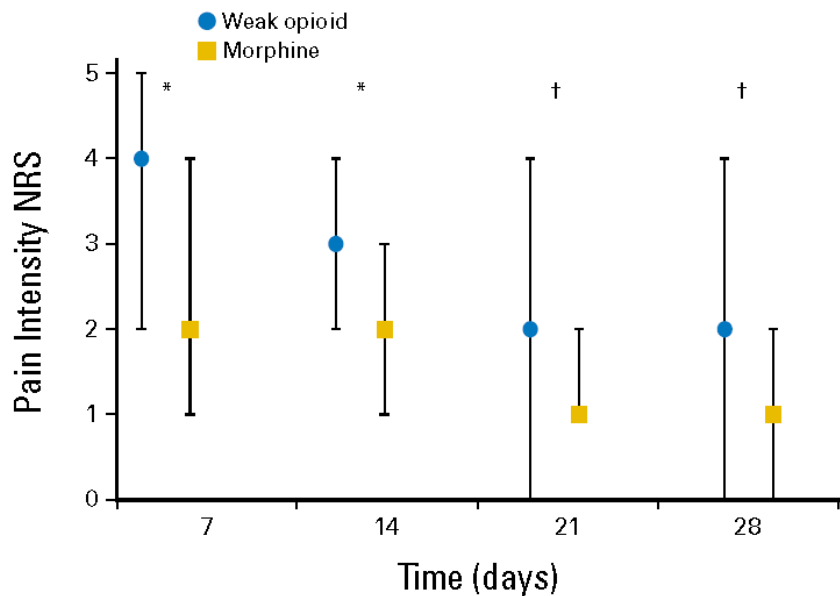
ORIGINAL REPORT

Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

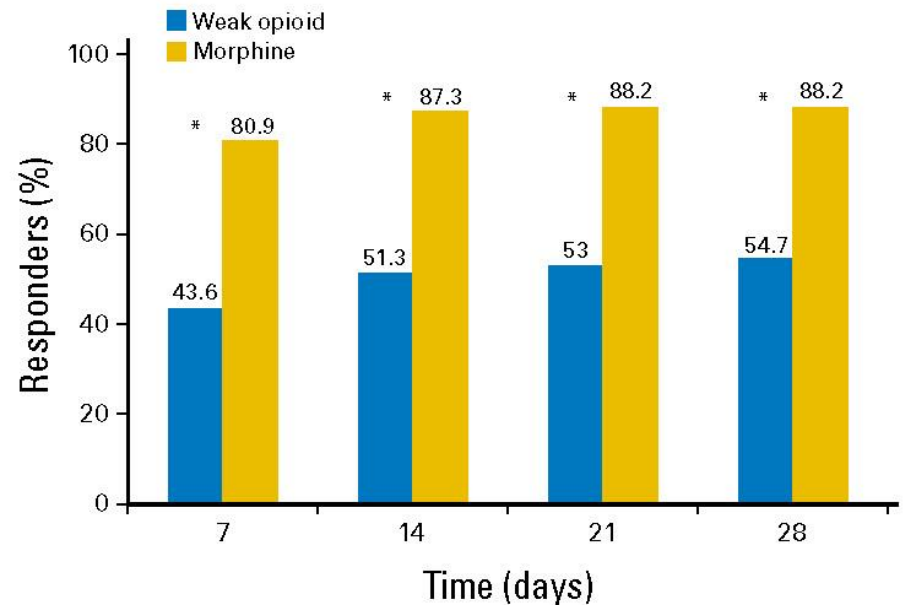
Elena Bandieri, Marilena Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Artoli, Daniela Sichetti, Caterina Farizza, Daniele Santini, Luigi Cavanna, Barbara Melotti, Pier Franco Conte, Fausto Roila, Stefano Cascinu, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Luppi

See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537

Diminution de la douleur sur 28 jours après le début du traitement



Pourcentage de patients avec un soulagement > 20%



Opioides faibles dans le traitement de la douleur cancéreuse

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

Elena Bandieri, Marilena Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Artioli, Daniela Sichetti, Caterina Fanizza, Daniele Santini, Luigi Cavanna, Barbara Melotti, Pier Franco Conte, Fausto Roila, Stefano Cascinu, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Luppi

See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537

Conclusions:

- La morphine diminue plus rapidement et plus efficacement la douleur cancéreuse qu'un antalgique du palier II.
- Les effets secondaires sont comparables.
- Le bien-être général évalué par l'échelle d'évaluation des symptômes Edmonton semble meilleur sous morphine.

Traiter la douleur modérée et sévère par opiacés forts !

Recommandations fortes

« Do not ! » A ne pas faire !

Chapman EJ, 2020

Place de la Ketamine ? À ne pas utiliser systématiquement....



Cochrane Database of Systematic Reviews

2017

Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain (Review)

Bell RF, Eccleston C, Kalso EA



Pain Medicine 2013; 14: 1505-1517
Wiley Periodicals, Inc.

CANCER PAIN & PALLIATIVE CARE SECTION Review Article

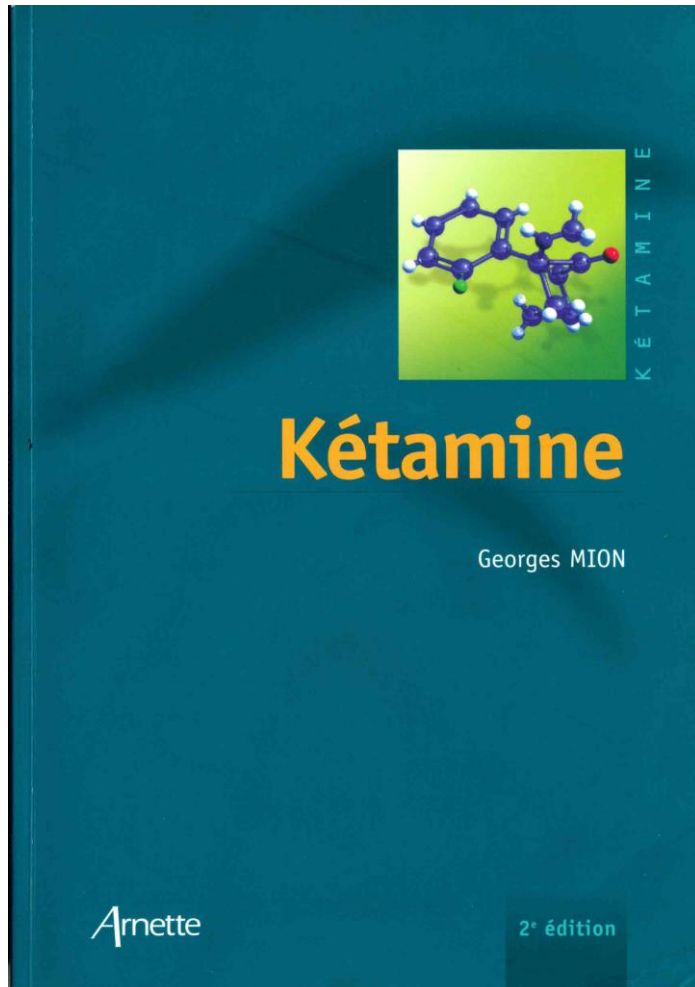
Ketamine for Pain in Adults and Children with Cancer: A Systematic Review and Synthesis of the Literature

Amy Lee Bredlau, MD,* Rajbala Thakur, MD,†
David Nathan Korones, MD,‡ and
Robert H. Dworkin, PhD§

2013

- ✓ 3 études, pas de conclusion ou recommandation possible
- ✓ 5 études randomisées en double aveugle + 6 études prospectives: « la kétamine est une option valable dans le traitement de la douleur cancéreuse réfractaire »

Kétamine



Ketamine
Georges Mion
Arnette 2012

Kétamine

- Mélange racémique de 2 isomères
 - S(+)-kétamine: 4 fois plus puissante que R(-)-kétamine, 2 fois plus puissante que le mélange racémique
 - La S(+)-kétamine isolée est disponible dans d'autres pays (Spravato-spray nasal en France)
- Actions multiples en supraspinal et médullaire
 - ✓ *Antagoniste des récepteurs NMDA*
ces récepteurs interviennent dans des situations d'hyperalgésie (par exemple liées aux douleurs neuropathiques) et de tolérance aux opiacés
 - ✓ *Système monoaminergiques (inhibition de la recapture de la noradrénaline, sérotonine et dopamine)*
 - ✓ Récepteurs opioïdes (mais cette action semble peu impliquée dans l'effet analgésique de la molécule, l'effet analgésique n'est pas inhibé par la naloxone)
 - ✓ Récepteurs cholinergiques (nicotiniques et muscariniques)
 - ✓ Augmentation de l'activité du système sympathique
 - ✓ Action sur les canaux ioniques

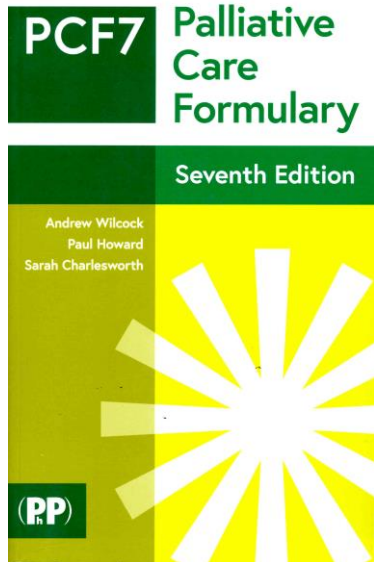
Kétamine

- Activité
 - ✓ Antalgique
 - ✓ Antihyperalgésiante
 - ✓ Anti-inflammatoire
 - ✓ Antidépressive
- La Kétamine donnée en faibles doses en périopératoire diminue les besoins en opioïdes jusqu'à 40%
- Prévention de douleurs chroniques postopératoires?
- Efficacité antidépressive, mais apparemment de courte durée (14 jours) quelle place dans le traitement de la dépression résistante?
- Douleurs rebelles du cancer – hors AMM (HAS Bonnes pratiques 2020 – essai possible)
- Douleur chronique non cancéreuse ??

Kétamine

- Utilisation per os, IM, SC (irritant), IV, sublinguale, intrarectale et nasale possible
- Biodisponibilité – premier passage hépatique Cytochrome P450 –
 - IM 93%
 - Per os 17-24%
 - Intranasal 45%
 - Sublingual 30%

➤ Posologie



2020, pp 675-686

- Per os : 10 à 25mg x 3 ou 4/24h, augmenter par palier de 10-25mg par prise jusqu'à 100mg x 4/24h
- Souscutané à la demande: 10 à 25mg, si nécessaire augmenter par palier de 25 à 33%
- Souscutané continu: diluer dans du sérum physiologique 1-2,5mg/kg/24h, souvent entre 50-100mg/24h titrer en augmentant de 50-100mg jusqu'à un soulagement adéquat maximum 500mg/24h
- Intraveineux continu: 50-150µg/kg/h, typiquement 50 à 100mg/24h, augmenter par palier de 25 à 50mg/24h
 - 20% répondent à $\leq 100\text{mg}/24\text{h}$
 - Dose typique: 100 à 300mg/24h
 - Pas d'effet psychomimétique pour des doses $< 300\text{mg}/24\text{h}$
- Faire un essai d'arrêt après 2 à 3 semaines d'analgésie satisfaisante

Kétamine

➤ Effets secondaires

- Hallucinations, anxiété, délirium, cauchemars etc
- Augmentation des enzymes hépatiques (kétamine est un inducteur du Cytochrome P450)
- Symptômes urinaires (cystite interstitielle, nécroses papillaires etc)
- Douleurs abdominales surtout douleur épigastrique, vomissements, ulcère et hémorragie

➤ Contre-indications relatives

- Maladie cardiovasculaire sévère
- Pression intraoculaire élevée
- Episodes psychotiques dans les antécédents
- Hyperthyroïdie
- Porphyrie
- Hyperpression intracrânienne

Recommandations fortes

« Do not ! » A ne pas faire !

Chapman EJ, 2020

Place de la Lidocaïne ? À ne pas utiliser systématiquement....

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 22, Number 3, 2019
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2018.0257

2019

Palliative Care Review

Feature Editor: Vyjeyanthi S. Periyakoil

Lidocaine for Cancer Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jessica T. Lee, BSc(Med), MBBS¹⁻³ Christine R. Sanderson, BA, BMBS, MPH, FRACP,⁴
Wei Xuan, MSc, MAppStat, PhD,^{5,6} and Meera Agar, MBBS(Hons 1), MPC, FRACP, FChPM, PhD^{1,6,7}

- 3 études, 60 patients
- Evidence modérée que la lidocaïne devrait être proposée dans la douleur cancéreuse rebelle

Intravenous Lidocaine for Cancer Pain without Electrocardiographic Monitoring: A Retrospective Review

Renata D'Alpino Peixoto, MD¹ and Pippa Hawley, BMed, FRCPC²

Etude rétrospective sur 11 années de pratique: *Utilisation de la Lidocaïne intraveineuse dans la douleur cancéreuse sévère.*

51 patients (âge moyen: 53 ans) ont reçu au total 122 perfusions de lidocaïne, proposée à des patients avec une douleur sévère après échec de la méthadone

49% réponse majeure (diminution de l'EVA > 3 points)
23% réponse mineure
27,5% pas de réponse

Effets secondaires:

30,7% vertiges
13,4% hypoesthésie periorale
5,7% nausées
3,8% variation de la TA

Douleurs

78,8% douleur neuropathique
5,8% douleur uniquement par excès de nociception
7,7% douleur viscérale
5,7% douleur postzostérienne

Intravenous Lidocaine for Cancer Pain
without Electrocardiographic Monitoring:
A Retrospective Review

2015

Renata D'Alpino Peixoto, MD¹ and Pippa Hawley, BMed, FRCPC²

Ont été exclus des patients:

- Avec une allergie connue aux anesthésiques locaux
- Atteints d'insuffisance hépatique (Bilirubine > 251mol/L)
- Insuffisance cardiaque sévère ou AV-Bloc du 2^{ème} ou 3^{ème} degré
- Épilepsie non contrôlée
- Tension artérielle systolique > 160 mmHg
- Hypokaliémie

Précautions:

- ECG chez les hommes > 65ans et les femmes >55ans et chez les patients connus pour avoir des problèmes cardiaques

2015

Intravenous Lidocaine for Cancer Pain without Electrocardiographic Monitoring: A Retrospective Review

Renata D'Alpino Peixoto, MD¹ and Pippa Hawley, BMed, FRCPC²

Protocole en Hôpital de jour:

5mg/kg en IV sur 60 minutes dans 250ml de sérum physiologique
Si inefficace augmenter lors des perfusions suivantes par
incréments de 2mg/kg jusqu'à
10mg/kg en IV sur 60 minutes

Donc pour 60kg entre 300 et 600mg sur 60 minutes

Si effet secondaire:

Arrêter la perfusion jusqu'à résolution puis reprendre un peu plus
lentement (perfuser alors sur 90 à 120 minutes)

2015

Intravenous Lidocaine for Cancer Pain without Electrocardiographic Monitoring: A Retrospective Review

Renata D'Alpino Peixoto, MD¹ and Pippa Hawley, BMed, FRCPC²

- L'amélioration survient en cours de perfusion et peut se majorer dans les 2 à 3 jours post-infusion.
- Elle dure de quelques heures jusqu'à 4 semaines et est en général reproductible par une nouvelle perfusion.

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Janvier 2020



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

2020

- Il est recommandé d'utiliser la lidocaïne par voie intraveineuse en dernière intention après échec des traitements antalgiques et co-antalgiques bien conduits et des techniques interventionnelles possibles
- La lidocaïne IV, sans conservateur ni vasoconstricteur, peut être instaurée par une perfusion intraveineuse à la dose de 5 mg/kg/j en continu. La dose peut être augmentée par paliers de 24 heures et jusqu'à 8 mg/kg/j (*accord d'experts*).
- Son utilisation est réservée au milieu hospitalier
- Faire un ECG avant la 1^{ère} perfusion

Recommandations fortes

« Do not ! » A ne pas faire !

Chapman EJ, 2020

Les Cannabinoïdes - À ne pas utiliser systématiquement....

- Situation loin d'être claire
- Hiatus entre les attentes des patients et les résultats des études !
- Une multitude de substances.....

- Utilisation du chanvre à des fins médicinales depuis des milliers d'années
- Découverte des récepteurs aux cannabinoïdes et des endocannabinoïdes à la fin des années 1980/début 1990
- Deux récepteurs: CB1 et CB2

Les Cannabinoïdes

Cannabis sativa, indica, ruderalis

>500 composantes
dont

> 70 cannabinoïdes

Marijuana

Résine de cannabis

Endocannabinoïdes

- N-arachidonylethanolamine (AEA - Anandamide)
- 2-arachidonoylglycerol (2-AG)
-

Enzymes de dégradation:

- Fatty acid amine hydrolase (FAAH)
- Monoacylglycerol lipase

Cannabinoïdes synthétiques

- Δ^9 -THC Dronabinol (*Marinol**, *Syndros**)
- Nabiximols (*Sativex**) (2,7 mg THC + 2,5mg CBD à chaque bouffée)
- Nabilone (*Cesamet**, *Canemes**)
-
-

Phytocannabinoïdes

- Δ^9 -THC (*psychoactif*)
- Cannabidiol (CBD) (*non psychoactif*)
- Cannabinol (CBN)
- Cannabigerol (CBG)
- Tetrahydrocannabinavarin (THCV)

Les Cannabinoïdes

Der Schmerz

Schwerpunkt

Schmerz 2019 · 33:424–436
<https://doi.org/10.1007/s00482-019-0373-3>
Published online: 9 May 2019
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



2019

Winfried Häuser^{1,2,3} · Patrick Welsch³ · Petra Klose⁴ · Lukas Radbruch⁵ · Mary-Ann Fitzcharles^{6,7}

Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain

A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials

Nabiximols = mélange de 2,7 mg de tétrahydrocannabinol et de 2,5 mg de cannabidiol extraits de la plante cannabis sativa

- 4 études, 1333 patients avec une douleur cancéreuse rebelle, 786 patients sous nabiximols (Nabiximols = Sativex®) et 547 sous placebo

786/547 patients	Nabiximols	Placébo
Amélioration de la douleur >50%	93/786 (11,8%)	53/547 (9,7%)
Amélioration de la douleur >30%	231/786 (29,4%)	145/547 (26,5%)

Situation en France

ATU nominative

MARINOL 2,5 mg, capsule molle	
Spécialité(s) pharmaceutique(s)	MARINOL 2,5 mg, capsule molle
Substance active	Dronabinol
Critères d'octroi	<ul style="list-style-type: none">• Douleurs neuropathiques centrales et périphériques.• Après échec des traitements de première ou deuxième ligne:<ul style="list-style-type: none">• Antidépresseurs tricycliques : Laroxyl/Elavil (amitriptyline), Ludiomil (maprotiline), Anafranil (clomipramine), Tofranil (imipramine),• Anti-épileptiques : Neurontin (gabapentine), Lyrica (prégabaline),• ISRNA : Cymbalta (duloxétine),• Versatis (lidocaïne), Qutenza (capsaïcine),• Opioïdes forts (par exemple tramadol).• Prescription réservée aux médecins exerçant dans un centre anti-douleur

Etude sur l'utilisation du cannabis médical en cours

Don't know !

PALLIATIVE
MEDICINE

Review Article

Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer

Emma J Chapman¹ , Zoe Edwards¹ , Jason W Boland² ,
Matthew Maddocks³, Lucy Fettes³ , Catherine Malia⁴,
Matthew R Mulvey¹  and Michael I Bennett¹

Palliative Medicine
2020, Vol. 34(4) 444–453
© The Author(s) 2020



Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0269216319896955
journals.sagepub.com/home/pmj

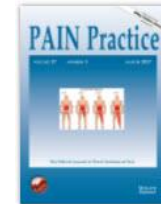
2020

- AINS ?
- Antiépileptiques? Antidépresseurs ?
- Corticostéroïdes ?
- Bloc nerveux, cordotomie, stimulation médullaire ?
- Acupuncture, massage ?
- Stimulation électrique transcutanée ?

Antalgiques adjuvants

REVIEW ARTICLE

2016



Volume 17, Issue 3
March 2017
Pages 409-419

Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review

Marieke H.J. van den Beuken-van Everdingen, MD, PhD^{*,†}; Alexander de Graeff, MD, PhD[‡]; Joost L.M. Jongen, MD, PhD[§]; Denise Dijkstra, MsC[¶]; Irina Mostovaya, MD, PhD^{**}; Kris C. Vissers, MD, PhD^{††} the national guideline working group “Diagnosis treatment of cancer pain”

- Les antiépileptiques, plus particulièrement la gabapentine > prégabaline diminuent la douleur cancéreuse mixte ou neuropathique
- Les antidépresseurs tricycliques, la venlafaxine et la duloxetine diminuent la douleur cancéreuse mixte ou neuropathique

Antalgiques adjuvants

Bull Cancer 2019; 106: 784-795

en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com



Prise en charge médicamenteuse des douleurs neuropathiques périphériques liées au cancer : une revue systématique de la littérature

Jacques Medioni¹, Gisèle Pickering², Claire Delorme³, Thibaud Lansaman⁴, Michel Lanteri-Minet^{5,6}, Antoine Legras⁷, Malou Navez⁸, Michel Prudhomme⁹, Alain Serrie¹⁰, Éric Viel¹¹, Serge Perrot¹²

2019

- Manque de données
- Hétérogénéité des douleurs cancéreuses neuropathiques
 - Invasions/compression tumorale
 - Chimio-/Radioinduites
 - Postchirurgicales
 - Néoplasiques auto-immunes
- Une comparaison des recommandations des sociétés savantes d'oncologie européennes, japonaise et des États-Unis montre qu'il n'y a pas d'unanimité quant à l'utilisation des antidépresseurs tricycliques, de la gabapentine et de la prégabaline.



Prise en charge médicamenteuse des douleurs neuropathiques périphériques liées au cancer : une revue systématique de la littérature

Jacques Medioni¹, Gisèle Pickering², Claire Delorme³, Thibaud Lansaman⁴, Michel Lanteri-Minet^{5,6}, Antoine Legras⁷, Malou Navez⁸, Michel Prudhomme⁹, Alain Serrie¹⁰, Éric Viel¹¹, Serge Perrot¹², **2019**

J. Medioni, G. Pickering, C. Delorme, T. Lansaman, M. Lanteri-Minet, A. Legras, et al.

Antalgiques adjuvants

2019

TABLEAU I

Recommandations de traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les patients avec un cancer

Traitement	Europe 2010 [24]	Espagne 2012 [44]	Japon 2013 [45]	États-Unis 2014 [46]
ATC ^c (p. ex. : amitriptyline, nortriptyline)	+ ^{b,d}	+ ^{b,d}	+ ^{b,d}	+ ^e
IRSN/IRSNa ^c (p. ex. : duloxétine) ^c	/	/	+ ^d	+ ^d
Antiépileptiques gabapentinoïques ^c (p. ex. : gabapentine, prégabaline)	+ ^{a,d}	+ ^{a,d}	+ ^{a,d}	+ ^e
Autres antiépileptiques (p. ex. : valproate)	- ^b	/	/	/
Opioides faibles (p. ex. : tramadol)	+ ^e	/	/	/
Corticoïdes ^c	/	+ ^f	+ ^f	/
Lidocaïne ^c (voie intraveineuse)	/	/	+ ²	/
Kétamine ^c	/	/	+ ^e	/
Baclofène + amitriptyline + kétamine (gel topique)	/	/	/	+ ^e

ATC : antidépresseurs tricycliques ; IRSN/IRSNa : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; + : recommandé ; - : non recommandé ; / : non précisé - donnée manquante.

^aNiveau de preuve A.

^bNiveau de preuve B.

^cEn adjuvant aux opioïdes.

^dPreuves solides chez les patients avec un cancer.

^ePreuves insuffisantes chez les patients avec un cancer.

^fPas de preuve chez les patients avec un cancer.

Antalgiques adjuvants

REVUE NEUROLOGIQUE 176 (2020) 325–352



Available online at

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Practice guidelines

Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations

X. Moisset^{a,b,*}, D. Bouhassira^{c,d}, J. Avez Couturier^e, H. Alchaar^f, S. Conradi^g, M.H. Delmotte^h, M. Lanteri-Minet^{a,i}, J.P. Lefaucheur^{j,k}, G. Mick^l, V. Piano^m, G. Pickering^{a,n}, E. Piquetⁱ, C. Regis^o, E. Salvat^p, N. Attal^{c,d}

2020

Douleur analg. (2020) 33:101-112

DOI 10.3166/dea-2020-0113

2020

RECOMMANDATIONS *vs* RECOMMENDATIONS

Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises

Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment for Neuropathic Pain: Short Form French Guidelines

X. Moisset · D. Bouhassira · J. Avez Couturier · H. Alchaar · S. Conradi · M.-H. Delmotte · M. Lanteri-Minet · J.-P. Lefaucheur · G. Mick · V. Piano · G. Pickering · E. Piquet · C. Regis · E. Salvat · N. Attal

Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises

Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment for Neuropathic Pain: Short Form French Guidelines

X. Moisset · D. Bouhassira · J. Avez Couturier · H. Alchaar · S. Conradi · M.-H. Delmotte · M. Lanteri-Minet · J.-P. Lefaucheur · G. Mick · V. Piano · G. Pickering · E. Piquet · C. Regis · E. Salvat · N. Attal

Antalgiques adjuvants douleurs neuropathiques

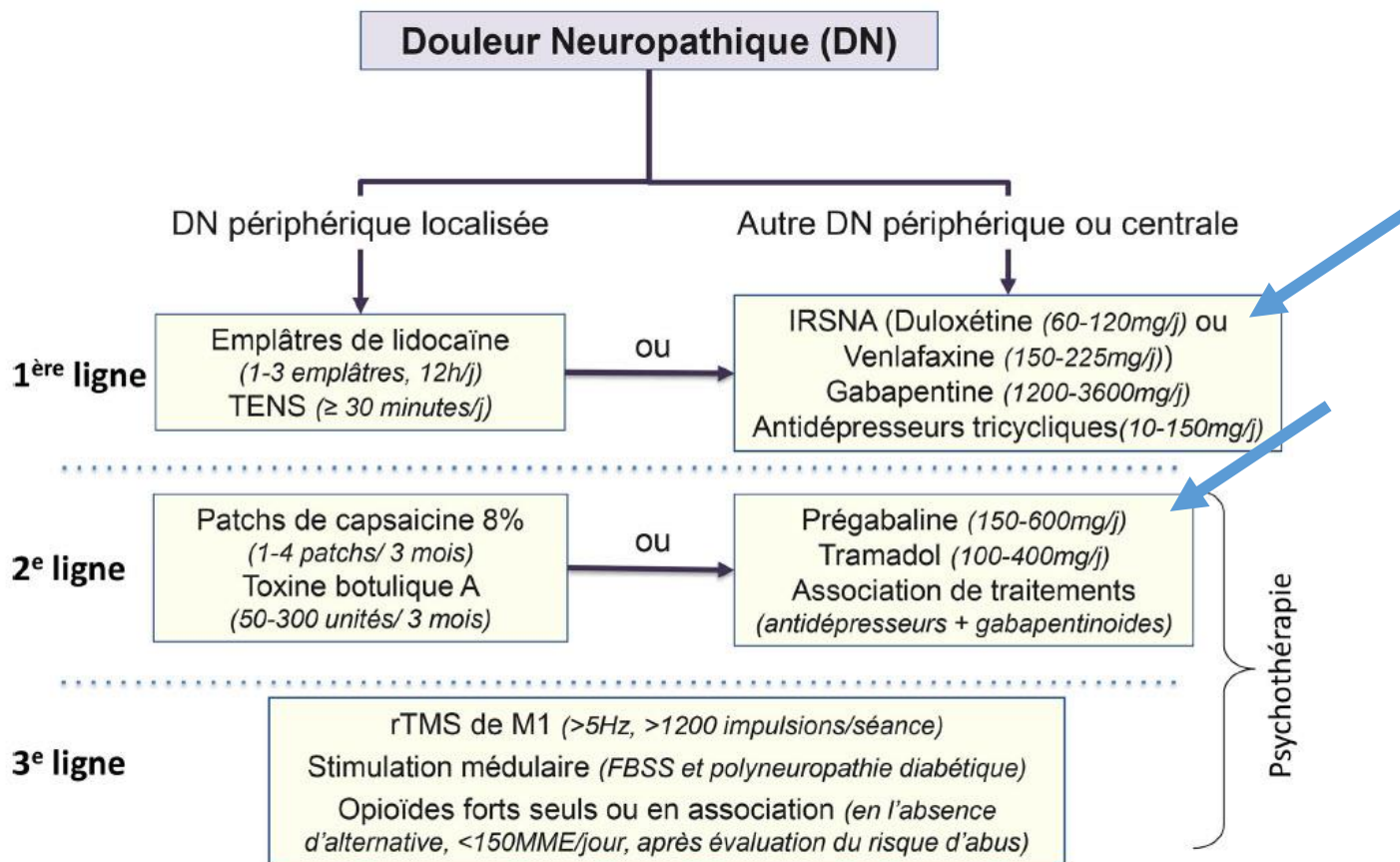


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : *transcutaneous electrical nerve stimulation* ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*

Méthadone ET Kétamine ???



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

2003

ejp

European Journal of Pharmacology 477 (2003) 23–28

www.elsevier.com/locate/ejphar

Antinociceptive interactions of ketamine with morphine or methadone in mononeuropathic rats

Teresa Pelissier^{a,*}, Claudio Laurido^b, Verónica Kramer^a, Alejandro Hernández^b, Carlos Paeile^a

- Douleur expérimentale neuropathique chez le rat:
 - Effet antinociceptif de kétamine + méthadone est supérieur à
 - l'effet de kétamine + morphine
- L'effet de kétamine et méthadone est synergique malgré – ou à cause? – de la redondance au récepteur NMDA.

Méthadone ET Kétamine ???

Randomized Trial

2017

Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial

Pain Physician 2017; 20:207-215 • ISSN 1533-3159

Flávia Karine Rigo, PhD^{1,2}, Gabriela Trevisan, PhD², Maria C. Godoy, MD, PhD³, Mateus F. Rossato, PhD⁴, Gerusa D. Dalmolin, PhD⁵, Mariane A. Silva, PhD⁶, Mirian S. Menezes, MD³, Wolnei Caumo, MD⁷, and Juliano Ferreira, PhD⁵

- 42 patients inclus
- 3 bras à 14 patients: Méthadone 3mg x 3/24h
Kétamine 30mg x 3/24h
(Méthadone 3mg + Ketamine 30mg) x 3/24h
- Evaluation à J0, J7, J15, J30, J60 et J90
- 37 patients terminent l'étude
- Cette publication contient un certain nombre d'imprécisions.....

Méthadone ET Kétamine ???

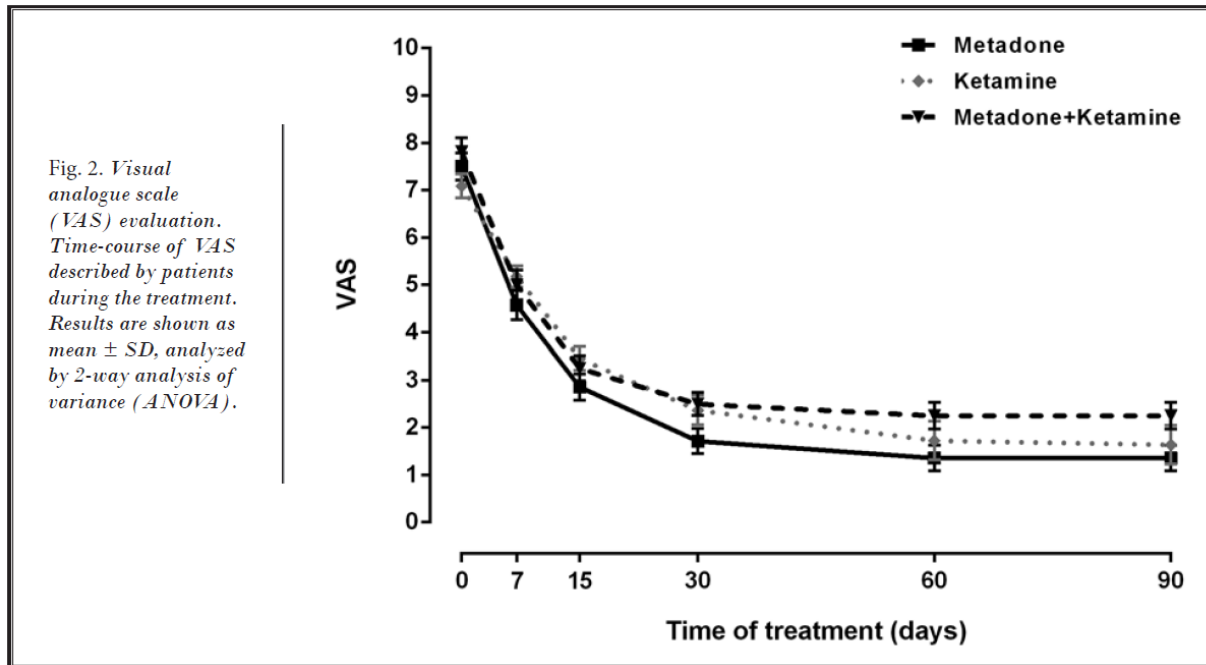
Randomized Trial

Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial

2017

Pain Physician 2017; 20:207-215 • ISSN 1533-3159

Fjávía Karine Rigo, PhD^{1,2}, Gabriela Trevisan, PhD², Maria C. Godoy, MD, PhD³, Mateus F. Rossato, PhD⁴, Gerusa D. Dalmolin, PhD⁵, Mariane A. Silva, PhD⁶, Mirian S. Menezes, MD³, Wolnei Caumo, MD⁷, and Juliano Ferreira, PhD⁵



Pas de différence de l'EVA dans les 3 bras
La kétamine diminuerait plus particulièrement l'allodynie

Méthadone ET Kétamine ???

Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 1250–1256
Printed in Singapore. All rights reserved

2012

© 2012 The Authors
Acta Anaesthesiologica Scandinavica
© 2012 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation
ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA
doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02743.x

The perioperative combination of methadone and ketamine reduces post-operative opioid usage compared with methadone alone

S. PACREU, J. FERNÁNDEZ CANDIL, L. MOLTÓ, J. CARAZO and S. FERNÁNDEZ GALINSKI
Department of Anaesthesiology, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Chirurgie du rachis (arthrodèse)

20/22 patients ont terminé l'étude

- PCA post-opératoire - 2 bras avec des bolus différents:
 1. Méthadone 0,25mg + 0,5mg de kétamine
 2. Méthadone 0,5mg
- Temps d'interdiction 10min, 3 bolus max/heure

Méthadone ET Kétamine ???

Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 1250–1256
Printed in Singapore. All rights reserved

2012

© 2012 The Authors
Acta Anaesthesiologica Scandinavica
© 2012 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation
ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA
doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02743.x

The perioperative combination of methadone and ketamine reduces post-operative opioid usage compared with methadone alone

S. PACREU, J. FERNÁNDEZ CANDIL, L. MOLTÓ, J. CARAZO and S. FERNÁNDEZ GALINSKI
Department of Anaesthesiology, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Twenty-four-hour and 48-h consumption of methadone by patient-controlled analgesia.

Post-operative period (hours)	Methadone group	Methadone–ketamine group	<i>P</i>
24	15 (9.65–17.38)	3.43 (1.9–6.5)	< 0.001
48	9.5 (3.5–13.75)	2 (0.5–3.63)	0.001

Data are expressed as median and interquartile range.

Méthadone ET Kétamine ???

REGIONAL ANESTHESIA AND ACUTE PAIN

Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 43, Number 5, July 2018

OPEN

Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists

Eric S. Schwenk, MD, Eugene R. Viscusi, MD,* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Amij Bhatia, MD, MBBS,** Fred N. Davis, MD,††
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD,§§*

- **Kétamine** en péri-opératoire (1,2mg/kg/h) diminue le besoin post-opératoire en opiacés (d'environ 40%) et les évaluations de la douleur (Schwenck et al, 2018)

Clinical Effectiveness and Safety of Intraoperative Methadone in Patients Undergoing Posterior Spinal Fusion Surgery

A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial

Glenn S. Murphy, M.D., Joseph W. Szokol, M.D., Michael J. Avram, Ph.D., Steven B. Greenberg, M.D., Torin D. Shear, M.D., Mark A. Deshur, M.D., Jeffery S. Vender, M.D., Jessica Benson, B.S., Rebecca L. Newmark, B.A.

Anesthesiology, V 126 • No 5 822 May 2017

- **Méthadone** (Bolus de 0,2mg/kg en début d'intervention) diminue les besoins en opiacés et les évaluations de la douleur jusqu'à J 3 (Murphy et al, 2017).

Méthadone ET Kétamine ???

ANESTHESIOLOGY

Perioperative Methadone and Ketamine for Postoperative Pain Control in Spinal Surgical Patients

A Randomized, Double-blind,
Placebo-controlled Trial

Glenn S. Murphy, M.D., Michael J. Avram, Ph.D.,
Steven B. Greenberg, M.D., Jessica Benson, B.S.,
Sara Bilimoria, B.S., Colleen E. Maher, B.S.,
Kevin Teister, B.S., Joseph W. Szokol, M.D.

ANESTHESIOLOGY 2021; 134:697–708

2021

Chirurgie du rachis (arthrodèse)

- Est-ce que l'ajout de kétamine à la méthadone permet de diminuer le besoin postopératoire d'opiacés ?

Méthadone ET Kétamine ???

2021

Opération →

Remifentanil
Fentanyl

PCA Hydromorphone puis Hydrocodone per os

0h

24h

48h

72h

Methadone
Bolus 0,2mg/kg
sur 5 min

Glucosé 5% +

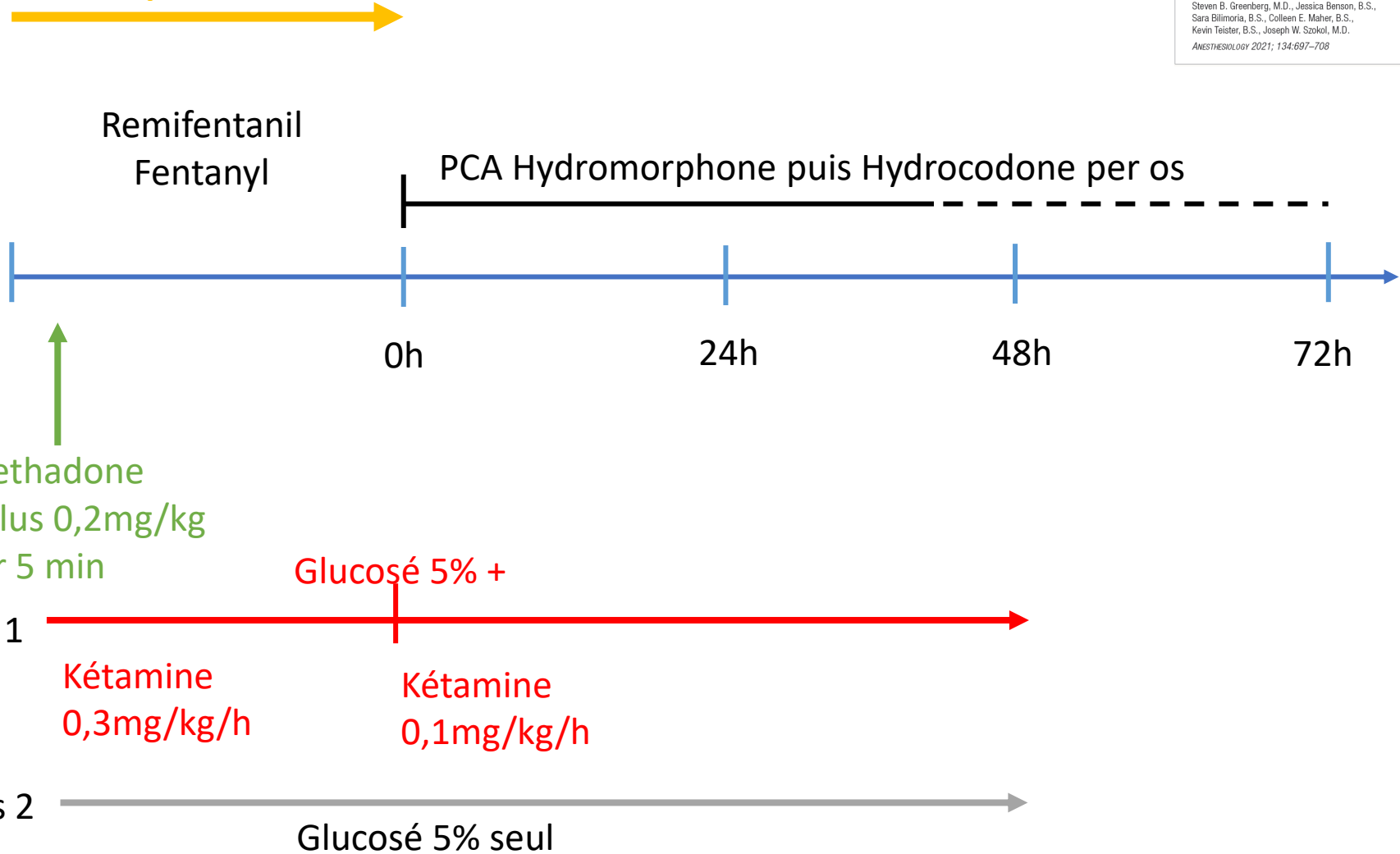
Bras 1

Kétamine
0,3mg/kg/h

Kétamine
0,1mg/kg/h

Bras 2

Glucosé 5% seul



Méthadone ET Kétamine ???

- 127/130 patients terminent l'étude
 - 61 patients méthadone
 - 66 patients méthadone et kétamine
- Quantité d'opiacés intraopératoire nécessaire non différente (fentanyl, remifentanyl)
- Les premières 24 heures post-op:

Table 3. Primary Outcome: Intravenous Hydromorphone Requirements in the First 24 h Postoperatively

	Methadone Group	Methadone/Ketamine Group	Difference (95% CI)	P Value
Intravenous hydromorphone, mg first 24 h	4.6 (3.2 to 6.6)	2.0 (1.0 to 3.0)	2.5 (1.8 to 3.3)	< 0.0001

The data are reported as median (interquartile range) and were compared between groups using the Mann-Whitney U test. These data are also reported in fig. 2A with the difference (99% CI) for the sake of completeness and consistency. n = 61 in the methadone group, and n = 66 in the methadone/ketamine group.

Méthadone ET Kétamine ???

- Hydromorphone IV post-opérative mg

A

Group	Methadone	Methadone/Ketamine
PACU	1.2 (0.5 to 2.2)	0.7 (0 to 1.2)
First 24 h	4.6 (3.2 to 6.6)	2.0 (1.0 to 3.0)
Second 24 h	1.2 (0 to 3.0)	0 (0 to 1.2)
Third 24 h	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)
Total	5.8 (3.9 to 9.2)	2.7 (1.0 to 4.8)

Data are reported as median (interquartile range).
n = 61 in the methadone group and n = 66 in the methadone/ketamine group.

- Hydrocodone 5mg cp

B

Group	Methadone	Methadone/Ketamine
First 24 h	4 (0 to 8)	2 (0 to 3)
Second 24 h	8 (2 to 12)	6 (2 to 8)
Third 24 h	8 (2 to 12)	3 (0 to 6)
Total	20 (12 to 30)	11 (4.25 to 16)

Data are reported as median (interquartile range).
n = 61 in the methadone group and n = 66 in the methadone/ketamine group.

Merci pour votre attention !

annasimon@free.fr

Dropbox:

https://www.dropbox.com/sh/dqawrt38xxm1j8j/AADw4xq_OeMbFn07jO520qjSa?dl=0