



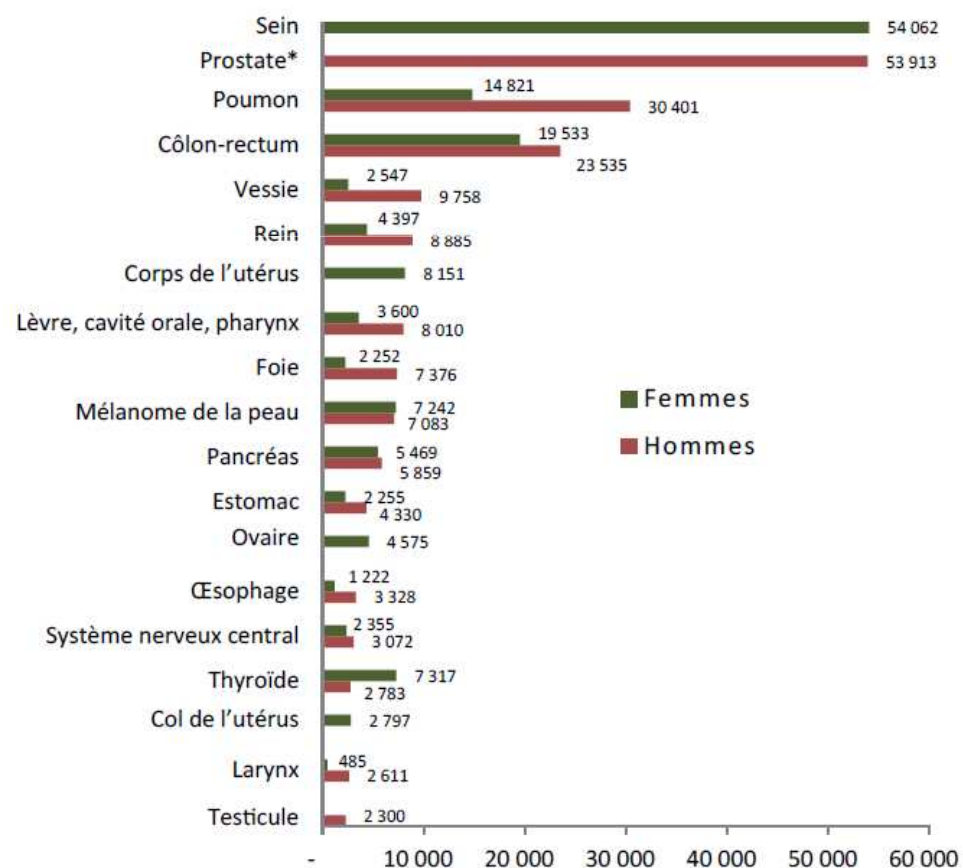
**Douleur du cancer,
douleur en lien avec les
traitements du cancer.
*Etat des lieux & Actualité***

REMALDO 12 septembre 2017

Dr Thierry Delorme
Centre De la douleur Partagé (ICO Paul Papin- CHU Angers)

Est-ce vraiment un problème ?

[Figure 2] Classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2015 en France métropolitaine selon le sexe



* Les données de projection 2015 ne sont pas fournies pour ce cancer. Il s'agit de l'estimation pour 2011.
Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Leone N, 2015]. Traitement : INCa 2015

CHIFFRES CLÉS

Tous cancers/projections
2015/France métropolitaine

384 442 nouveaux cas
149 456 décès

Chez l'homme

210 882

nouveaux cas

TSM = 362,4

pour 100 000 PA [H]

84 041 décès

TSM = 124,0

pour 100 000 PA [H]

Chez la femme

173 560

nouveaux cas

TSM = 272,6

pour 100 000 PA [F]

65 415 décès

TSM = 72,9

pour 100 000 PA [F]

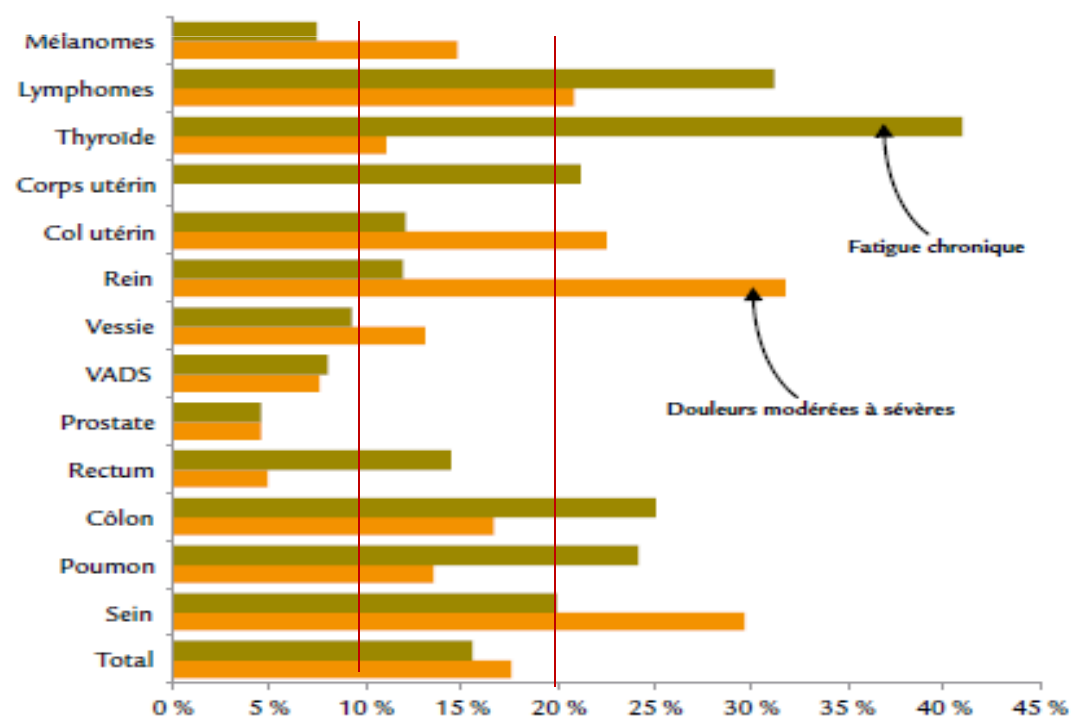
Séquelles douloureuses ?

En France

Tableau 1.6. Caractéristiques sociodémographiques des répondants par strate d'âge (VICAN2 2012)

Strate 1 (20-54 ans)		Strate 2 (55-84 ans)	
brut N = 2 109 (%)	pondéré N = 916 (%)	brut N = 2 240 (%)	pondéré N = 3 433 (%)

FIGURE 6.27.
DOULEURS ET FATIGUE CHRONIQUE :
SÉQUELLES DÉCLARÉES SELON LA LOCALISATION DU CANCER
PARMI LES RÉPONDANTS AYANT DES SÉQUELLES
DE LEUR PRISE EN CHARGE (VICAN2 2012)



VICAN 2

10 à 20% douleur chronique pour les cancers les plus fréquents

Données littérature : en rémission

Revue	Nbre études (Nbre patients)	Prévalence douleur [intervalle CI 95%]	Prévalence douleur modérée à sévère >5 EN (patients pour cette donnée)
VdB 2007 (période 1989-2005)	7 études 726 pts	33 % [21-46%]	?
VdB 2016 (période 2005-2014)	29 études 18832 pts	55% [49,5-64,2%]	27,6% [18,9-36,3%] (7322 pts)

Van den Breuken-van Everdinguen MHJ: Annals of Oncology 2007 & JPSM 2016.

Confirme les 10 à 20% douleur chronique modérée à intenses

Douleurs quand le cancer est actif ?

Cancer avancé

	Nbre études (Nbre patients)	Prévalence douleur [intervalle CI 95%]	Prévalence douleur modérée à sévère (>5 EN) (patients pour cette donnée)
VdB 2007 (période 1989-2005)	22 études 9763 pts	64 % [58-69%]	45% (3405 pts)
VdB 2016 (période 2005-2014)	24 études 9653 pts	50,7% [37,2-64,1%]	51,9% [37,7-66,1%] (7482 pts)
INCa (France 2010)	étude transversale 799 pts	58%	56,1%

**1/2 à 2/3 de douloureux ; 50% douleur modéré à forte
Pas modification évidente 1989->2014**

La douleur du cancer est elle bien
prise en charge ?

Indicateur classique : PMI

- Pain management index (PMI)
 - Score douleur : 0 (pas douleur) à 3 (intense)
 - Score antalgique : 0 (aucun) à 3 (palier III OMS)
 - PMI = score antalgique – score douleur
 - Score négatif : inadéquation entre puissance antalgique et douleur. (ex -3 = douleur intense non traitée)
- Méthode de référence dans la littérature même si il existe des biais

Comparaison entre 2010 et résultats historiques (France 1991 et 2004)

63,3% patients « sous traités »,
pas de progrès depuis 1991

	1991 (Larue)	2004 (Brasseur)	2010 (Inca)
Nombre patients douloureux évaluables pour le calcul du PMI	273	336	401
PMI -1	41,4%	15,4%	27%
PMI -2	9,5%	19,1%	28 %
PMI -3	5,4%	4%	8,3%

Pas spécifique à la France...

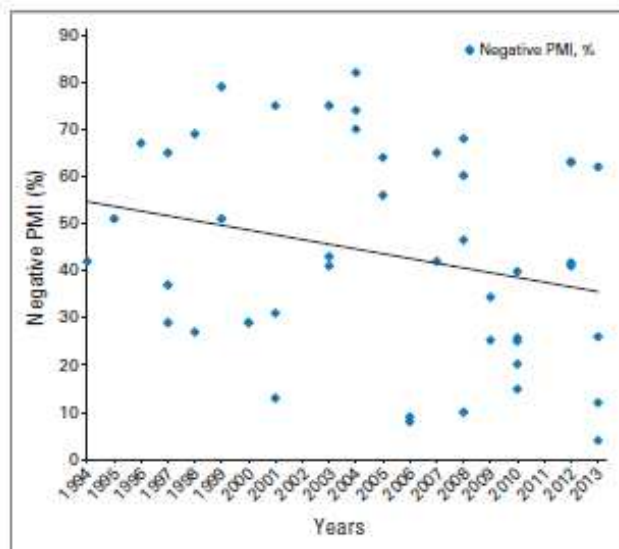
		PMI négatif
Deandrea 2008 (période 1987-2007)	26 études	43% [8-82%]
Greco 2014 (période 2008-2013)	20 études	31,8% [4-68%]

Table 3. Change in Undertreatment (negative PMI score) in Relation to Time of Publication

Year of Publication	No. of Articles	PMI Score Range (%)	Weighted Mean*	Change (%)
1994 to 2000	12	27-79	46.6	—
2001 to 2007	14	8-82	41.5	-11
2008 to 2013	20	4-68	31.8	-32

Abbreviation: PMI, Pain Management Index.

*Percentage of negative PMI scores weighted by sample size for subgroups.



Distribution of undertreatment (Pain Management Index [PMI] negative scores) in relation to time (year) of publication.

- Légère tendance au progrès

Table 1. Details of 20 Original Studies Reporting Cleeland⁹ PMI Scores

Study	Year of Publication	Country/Region	No. of Patients	Setting	Negative PMI Scores		Quality Score (%)
					%	95% CI	
van den Beuken-van Everdingen et al ¹²¹	2007	Netherlands	1,429	Mixed	42.0	39.44 to 44.56	79
Donovan et al ²³	2008	North America	131	Specific	46.5	37.96 to 55.04	100
Kalyadina et al ¹⁰⁸	2008	Russia	120	Specific	68.0	59.65 to 76.35	79
Shen et al ²⁹	2008	China	304	Specific	60.2	54.70 to 65.70	74
Torvik et al ¹²	2008	Norway	79	Specific	10.0	3.38 to 16.62	63
Apolone et al ²²	2009	Italy	1,801	Specific	25.3	23.29 to 27.31	100
Gagliese et al ²⁵	2009	Canada	32	Specific	34.4	17.94 to 50.86	93
Fan et al ²⁴	2010	Asia	98	Specific	39.8	30.11 to 49.49	40
Lovell et al ²⁷	2010	Australia	158	Specific	20.2	13.94 to 26.46	74
Mitera et al ²⁰	2010	Canada	2,011	Specific	25.1	23.20 to 27.00	100
Mitera et al ¹³	2010	Canada	1,000	Specific	25.8	23.09 to 28.51	100
Sichetti et al ³⁰	2010	Italy	819	Mixed	14.9	12.46 to 17.34	93
Fisch et al ¹²	2012	North America	2,026	Specific	41.0	38.86 to 43.14	80
Makama et al ²⁴	2012	Nigeria	58	Nonspecific	63.1	50.68 to 75.52	67
Tateno et al ²¹	2012	Japan	24	Specific	41.7	21.97 to 61.43	73
Yen et al ²⁵	2012	United Kingdom	57	Specific	63	50.47 to 75.53	87
Gonçalves et al ²⁶	2013	Europe	136	Specific	4	0.71 to 7.29	87
Kwon et al ²⁷	2013	Asia	201	Specific	12	7.46 to 16.42	60
Mercadante et al ²⁸	2013	Europe	167	Specific	26	19.12 to 32.38	67
Te Boveldt et al ²⁸	2013	Europe	129	Specific	62	53.64 to 70.39	87

Abbreviation: PMI, Pain Management Index.

Rappel France 2010 = 63,3%
Rouge = au-delà de 50% PMI négatif

Est-ce vraiment un problème ? : OUI

Toujours d'actualité :

- prise en charge « de base » à améliorer**
- prise en charge des échecs des traitements bien conduits**

Processus continu de recommandations prise en charge de la douleur du cancer en langue française



- Fondé sur analyse littérature et expertise clinique
- Historique : Standard Options Recommandations
 - Coordonné FNCLCC + acteurs cancérologie publique et privée. Termine avec création INCa
 - SOR « douleur » : traitement douleur nociceptive (2002) évaluation adulte enfant (2003) gestes douloureux (2005)
- Epoque actuelle : pas relais par INCa, sociétés savantes SFETD, AFSOS, SFAP décident produire et publier mise à jour en leur nom propre
 - Groupe experts nommé qui définit thématique de mise à jour et produit recommandation
 - Relecture et critique texte par chaque société savante avant version finale publiable
 - Fentanyl transmuqueux (2011) / Méthadone (2014) / **Changement opioïde** – oxycodone (2016) morphine (2017) chapitre général (soumis) / Mise au point douleur neuropathique et cancer (en cours production).



Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

Accueil

Prise en charge

Congrès et formations

Recherche et Douleur

Mieux nous connaître

Médiathèque de la SFETD

Espace Membres

Accueil > Prise en charge > Traitement / Prise en charge > Les recommandations professionnelles > Cancer

Cancer



Standards, Options : Recommandations (SOR)

L'objectif du programme SOR à destination des professionnels de santé est d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer en fournissant aux praticiens des documents d'aide à la décision médicale contenant une information accessible et actualisée. Initié en 1993 par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), ce programme est piloté par l'Institut National du Cancer (INCa) depuis mai 2008.



SOR sur la morphine

dans le cadre du changement d'opioïde ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur due au cancer (2017)

L'objectif de ces "Standards, Options et Recommandations" est de fixer les modalités d'administration de la morphine dans le cadre du changement d'opioïde ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur due au cancer

[Télécharger les recommandations](#)



SOR sur l'oxycodone

dans le cadre du changement d'opioïde en oncologie (2016)

L'objectif de ces "Standards, Options et Recommandations" est de fixer les modalités d'administration du nouvel opioïde dans la prise en charge de la douleur due au cancer

[Télécharger les recommandations](#)



SOR pour la prise en charge des douleurs provoquées

espace Membres

Adresse email

Mot de passe *

Quoi de neuf ?

- Consulter toute l'actualité
- Accéder à l'agenda des manifestations
- Découvrir nos offres d'emploi

Accès libre



Notion changement opioïde

Années 1990

- Constats :
 - Opioides agonistes purs palier 3: en théorie, pas effet plafond donc pas limite d'action
 - Dans la vraie vie : perte efficacité ou impossible obtenir posologie qui soulagent, du fait d'effets indésirables (EI) incompatibles avec le quotidien
 - Un patient ne va pas présenter les même EI avec les différents opiacés.
 - Changement molécule : parfois améliore la situation = EI faible ou absent et possibilité nouvelle escalade de dose

Bruera : [J Pain Symptom Manage.](#) 1995 Jul;10(5):378-84.

Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients

Rotation ?

- Trop connoté à la stratégie préventive qui n'a jamais fait réellement preuve de son intérêt
- Terme préféré actuellement : **Changement**
 - Produit : exemple morphine -> oxycodone
 - Avec un sens de changement
 - Voie d'administration morphine orale -> morphine iv
 - Ou les 2 : morphine iv -> oxycodone orale

Choix produit lors changement ?

- Il est possible de réaliser un changement d'opioïdes entre tous les agonistes purs opioïdes : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, tapentadol, méthadone (*accord d'experts*).
- Pour réaliser un changement, il n'existe pas de critères de choix validés permettant de privilégier l'ordre ou le choix des opioïdes en dehors des précautions d'emploi et contre-indications propres à chaque opioïde (*recommandation, accord d'experts*).

Modalité du relais

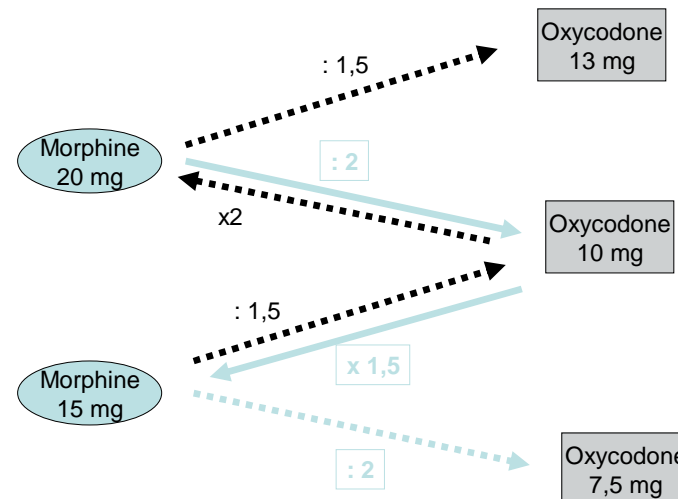
- Dans les études retenues après lecture critique de la littérature, que ce soit pour un changement de molécule ou pour un changement de voie d'administration, les modalités recommandées sont de type **stop and go**, c'est-à-dire arrêt avec relais immédiat pour le traitement de fond, tout en tenant compte de la cinétique de la forme galénique des opioïdes utilisés (recommandation grade B).

Equi-antalgie = n'existe pas

- « L'équiantalgie a été étudiée chez l'animal ; elle est calculée lors d'administration unique d'un opioïde donné, rarement en administrations répétées comme en clinique humaine. »

$X \text{ mg molécule A} = Y \text{ mg molécule B} = \text{DANGER}$

- **Notion « ratio de changement » :**
 - Pour passer d'un produit à autre
 - Fourchette de correspondance (basé sur la posologie des 24h).
 - « Par sécurité, le groupe d'experts recommande d'utiliser des ratios de changement dans la fourchette basse des ratios publiés dans la littérature, puis de procéder à une nouvelle titration pour atteindre la dose antalgique efficace (accord professionnel) »
 - Donc : choix assumé de ratio différent selon le sens du changement
 - Risque = surdosage, antalgie insuffisante va être réglée par titration en l'absence EI



2 mg MORPHINE orale = 1 à 1,5 mg OXYCODONE orale
 Choix : selon le sens de rotation, borne inférieure de l'intervalle :
 20 mg M = 10 mg O // 10 mg O = 15 mg M

- Expression ratio dans les publications exemple ; *morphine orale/oxycodone = 1,5:1*
 - Veut dire: 1,5 mg morphine orale transformé en 1 mg oxycodone orale (dans ce sens de changement)
- Différence entre ratio publiés à partir études cliniques et ratio extrapolés quand passage direct de A->B jamais étudié

Obsolète, potentiellement dangereux pour les posologies élevées

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale)

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais d'action approximatifs de morphine LI : Per os : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn.
 1 morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.
 1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC.
 1 oxycodone orale = 1/2 oxycodone IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).

Version 8 - Octobre 2016
 Fédération des soins de support - soins palliatifs - CHU de Grenoble-Alpes (38)
 coordonnesupport@chu-grenoble.fr - soinspaliatifs@chu-grenoble.fr

Morphine en mg			Oxycodone en mg						Hydromorphone en mg		Fentanyl en µg			
PO			SC			IV			PO		Transdermique	Transmuqueux		
Dose / 24h	Dose du bolus**		Dose par 24 heures		Dose du bolus**		Dose par 24 heures		Dose du bolus**		Dose / 72h	Dose du bolus		
Moscontin cp LP 10 - 30 - 60 100 - 200 mg	Actiskénan gel LI 5 - 10 - 20 - 30 mg	Sévrédol cp LI 10 - 20 mg	Oramorph sol buv unidose LI 10 - 30 - 100 mg/5ml	Morphine sol inj amp 1 - 2 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg	OxyContin cp LP 5 - 10 - 15 - 20 30 - 40 - 60 - 80 120 mg	OxyNorm gel LI 5 - 10 - 20 mg	OxyNormORO cp orodispersible LI 5 - 10 - 20 mg	OxyNorm solution buvable 10 mg/ml	OxyNorm sol inj amp 10 - 20 50 - 200 mg	Sophidone gel LP 4 - 8 - 16 - 24 mg	Durogésic Fentanyl Ratiopharm Fentanyl Sandoz Fentanyl Winthrop Matrifren patch 12 - 25 - 50 75 - 100 µg/h	Abstral cp 100 - 200 400 - 600 mg	Actiq app 200 - 400 800 - 1200 mg
	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6				
20	2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1	10	1	1,5			
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	15	1,5	2,5			
60	6	10	30	3	5	20	2	3	30	3	5			8
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	45	4,5	7,5			12
120	12	20	60	6	10	40	4	7	60	6	10			16
160	16	27	80	8	13	53	5	9	80	8	13			25
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	9	15			37
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	10	17			50
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	12	20			80
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	14	23			125
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	15	25			167
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	18	30			240
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	20	33			320
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	24	40			412
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	27	45			480
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	30	50			400
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	36	60			480
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	45	75			600
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	50	83			667

** Dose supplémentaire = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie. LP = Libération prolongée = durée d'action 12 h. LI = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6h.

FÉDÉRATION DES ACTIVITÉS
DE SOINS PALLIATIFS
ET DE SOINS DE SUPPORT
DU CHU DE GRENOBLE-ALPES

**TABLE PRATIQUE
D'ÉQUIANTALGIE
DES OPIOÏDES FORTS
DANS LA DOULEUR CANCÉREUSE
PAR EXCÈS DE NOCICEPTION**



Pas de ré-
la dose d
celle du t
opioïde
La dose ir
être le p
dosag
augment
la posolog
si nécessa
jusqu'à l
de la dose
une antalg
avec une
seule unit
accès dou
paroxysti
(Cf. AMM).

Données de la littérature ratio selon les circonstances cliniques

1. Echecs

Motif conduisant au changement	Situations concrètes	Exemples
Traitement non efficace	<p>Majoration adaptée de l'opioïde en cours.</p> <ul style="list-style-type: none">- Aucun impact des majorations des posologies, antalgie insuffisante.- Quand la composante neuropathique et/ou inflammatoire et/ou émotionnelle est par ailleurs prise en compte et traitée.	<p>Majoration de plus de 50% de la posologie chaque jour depuis 3 jours sans aucun effet antalgique.</p>
Effet indésirable limitant et persistant imputé à l'opioïde	<p>Traitement entraînant un effet indésirable qui altère la qualité de vie au quotidien :</p> <ul style="list-style-type: none">- que le soulagement soit obtenu ou non- quand l'effet indésirable ne peut pas être corrigé	<ul style="list-style-type: none">- Sédation excessive de plus de 7 jours après la dernière adaptation de posologie- Nausées ou vomissements persistants (en l'absence de trouble métabolique, d'occlusion ou d'HTIC ...)

Situation la plus fréquente en clinique +++

- Publications correspondant à « échec » (toutes niveau 4):
 - Opioïde* -> Methadone
 - 11 études , 447 pts au total (**transforme au préalable opioïde en équivalent morphine orale à partir de ratio théoriques ...*)
 - Ratio très variables selon la posologie EMO; EMO:Me va de 5:1 à 10:1
 - Opioïde* -> Hydromorphone
 - 1 étude, 50 pts
 - Morphine -> Fentanyl transdermique
 - 3 études, 361 pts au total
 - ratio M:F va de 50:1 à 150:1
 - Morphine -> Oxycodone
 - 2 études, 75 pts au total
 - Methadone -> autre
 - 2 études, 42 pts au total
 - Différents opioïdes -> autre opioïde
 - 2 études 74+201 (?) pts (Même auteur, même série ?)

Donc : situation la plus fréquente en clinique, mal explorée dans la littérature.

2. Et si on faisait mieux ?

Demande du patient	Le résultat antalgique est correct, les effets indésirables acceptables, les contraintes acceptables. Mais le patient souhaite changer	
---------------------------	---	--

Situation qui correspond le plus aux essais cliniques de qualité méthodologique correcte

Équilibrage avec A

Changement pour B avec équilibrage équivalente

En cross over ou non

Calcul ratio A:B

Études « d'équivalence »

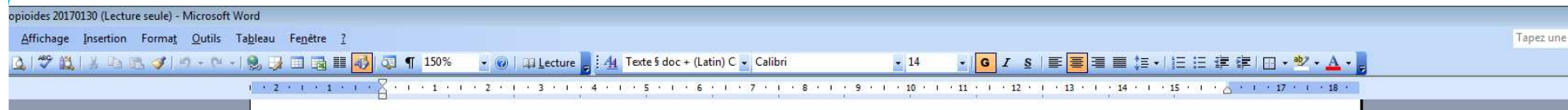
Études « d'équivalence » exemples

- Morphine orale : Oxycodone orale
 - 3 études, cross over, double insu, 72 pts évaluables (103 inclus)
 - Ratio varie de 1:1 à 2,3:1 – ration médian 1,5:1
 - Recommandations EAPC M:O= 1,5:1 dans les 2 sens
 - Recommandations « SOR » :
 - M->O orale = 1:0,5 (*NB correspond AMM*)
 - O->M orale = 1:1,5 (grade C)
 - Par ailleurs interrogation au-delà 400 mg/j oxycodone ou 600 mg/j morphine voie orale, car posologie maximale dans ces études.

Changement de ...	vers...	Dans les 2 sens ?	Ratio proposé	Incertitude posologie pour ?
Oxycodone orale	Morphine orale	oui	O->M 1:1,5 M->O 1:0,5	O = 400 mg/j M = 650 mg/J (voie orale)
Oxycodone orale	Morphine parentérale	non	?	
Morphine orale	Fentanyl transdermique	oui	M<->F 100:1	EMO 600 mg/J F TD 200 µg/h
Morphine iv	Fentanyl transdermique	oui	Miv->F 50:1	
Morphine orale	Hydromorphone orale	oui	M->H 7,5:1 H->M 1:5	
Morphine ou EMO	Méthadone orale	+/-	Spécial : EMO/10 max 30 mg/ prise	
Morphine orale	Morphine iv	oui	Mo->Miv 3:1 Miv->Mo 1:2	
Oxycodone orale	Oxycodone iv	oui	Oo->Oiv 1:0,5 Oiv->Oo 1:1,25	

Ce qui a été étudié vs extrapolé

Appli IOs, Android : **opioconvert**® à venir



Le tableau se lit de gauche à droite



Dose/24h	Morphine PO	Morphine IV	Morphine SC	Oxycodone PO	Oxycodone IV ou SC	Patch Fentanyl	Hydromorphone PO	Méthadone PO
Morphine PO		3 : 1 diviser la dose de morphine PO par 3	2 : 1 diviser la dose de morphine PO par 2	2 : 1 diviser la dose de morphine PO par 2	3 : 1 diviser la dose de morphine PO par 3	100 : 1 diviser la dose de morphine PO par 100, et multiplier par 1000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	7,5 : 1 diviser la dose de morphine PO par 7,5	Pas de dose de fond de la Méthadone, mais titration avec prise unitaire de méthadone = 1/10 de la dose journalière de morphine PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1h entre les prises
Morphine IV	1 : 2 multiplier la dose de morphine IV par 2		1 : 1 même dose	1 : 1 même dose	1 : 1 même dose	50 : 1 diviser la dose de morphine IV par 50 et multiplier par 1000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	3,75 : 1 diviser la dose de morphine IV par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5 de la dose journalière de morphine IV, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1h entre les prises
Morphine SC	1 : 2 multiplier la dose de morphine SC par 2	1,5 : 1 diviser la dose de morphine SC par 1,5		1 : 1 même dose	1 : 1 même dose	50 : 1 diviser la dose de morphine SC par 50 et multiplier par 1000 pour convertir en µg	3,75 : 1 diviser la dose de morphine SC par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5 de la dose journalière de morphine SC, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai

Conclusion

