

ACTUALITES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR PALIER 3 DES PATIENTS CANCEREUX : L'ACCES DOULEUREUX PAROXYSTIQUE

Katalin TOTH, Pharmacien

Nour BANANA, Médecin Assistant, Hôpital de Jour

Catherine VAN DEN BERGHE, Chef de service, Soins Palliatifs

Staff pluridisciplinaire du 29 mars 2013

CH de BLIGNY

Qu'est-ce que c'est l'accès douloureux paroxystique (ADP) ?

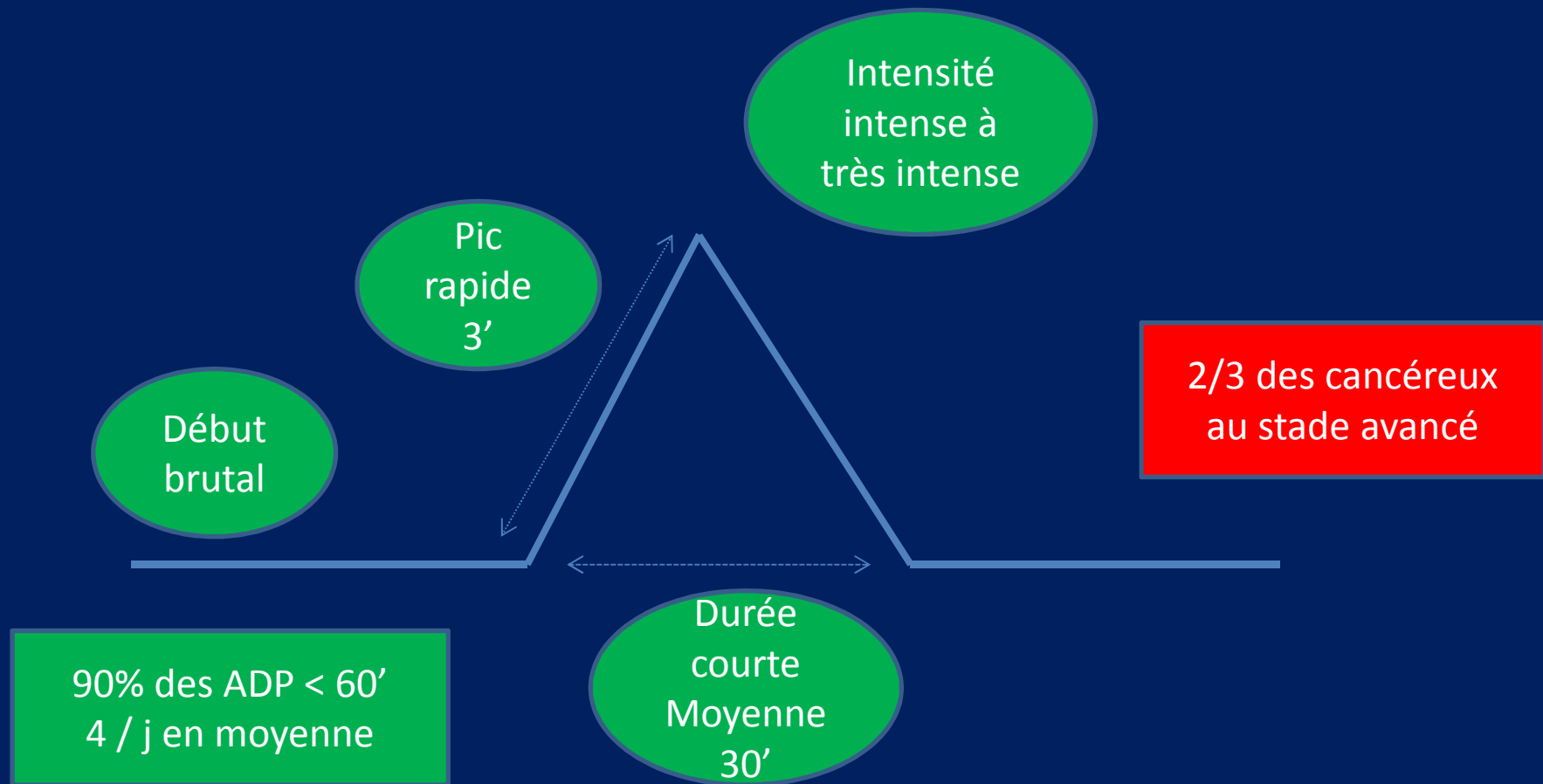
Accès douloureux paroxystique (ADP) : Breakthrough Pain

- Douleur transitoire, sévère, atroce
- Durée : quelques s à des h
- Sur une douleur de fond contrôlée par un traitement
- Chez des patients cancéreux



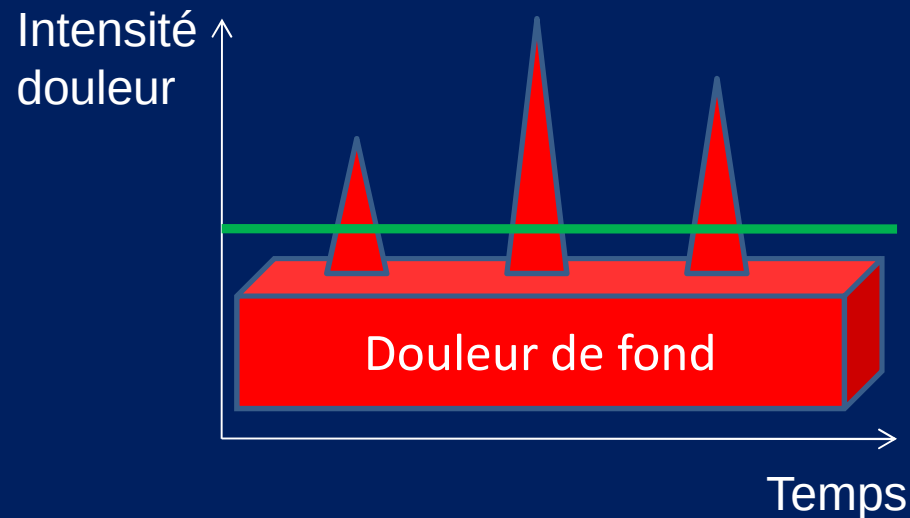
Comment reconnaître l'ADP ?

Les caractéristiques d'un ADP typique



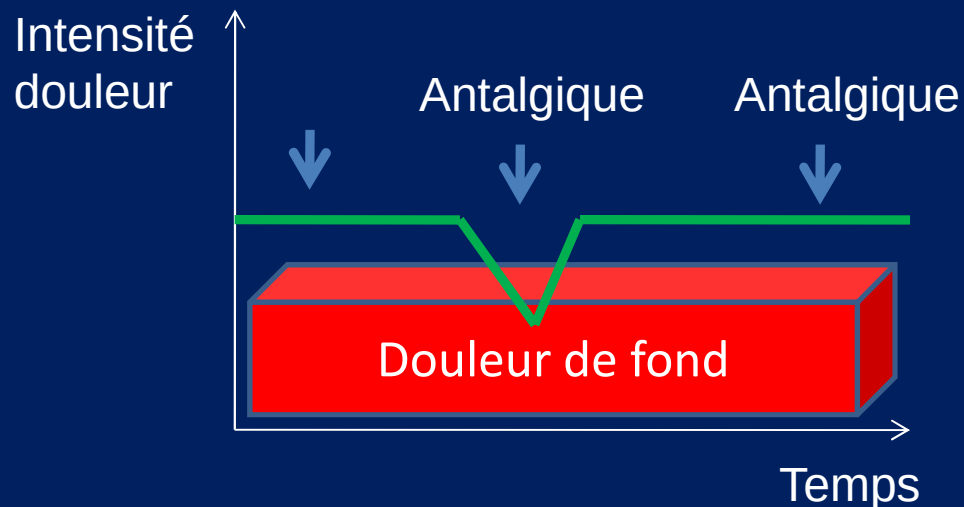
Comment reconnaître l'ADP ?

Ce qui est de l'ADP



ADP :

- Douleur de fond
- Traitement de fond efficace
- Exacerbation douloureuse transitoire



D. de « Fin de dose » :

- Douleur de fond
- Traitement de fond EFFICACE
- Exacerbation douloureuse transitoire

Comment reconnaître l'ADP ?

Ce qui n'est pas de l'ADP

Intensité
douleur



Temps

DOULEUR DE FOND MAL CONTRÔLÉE :

- Exacerbations douloureuses permanentes
- Douleur de fond
- Traitement de fond INSUFFISANT

Intensité
douleur



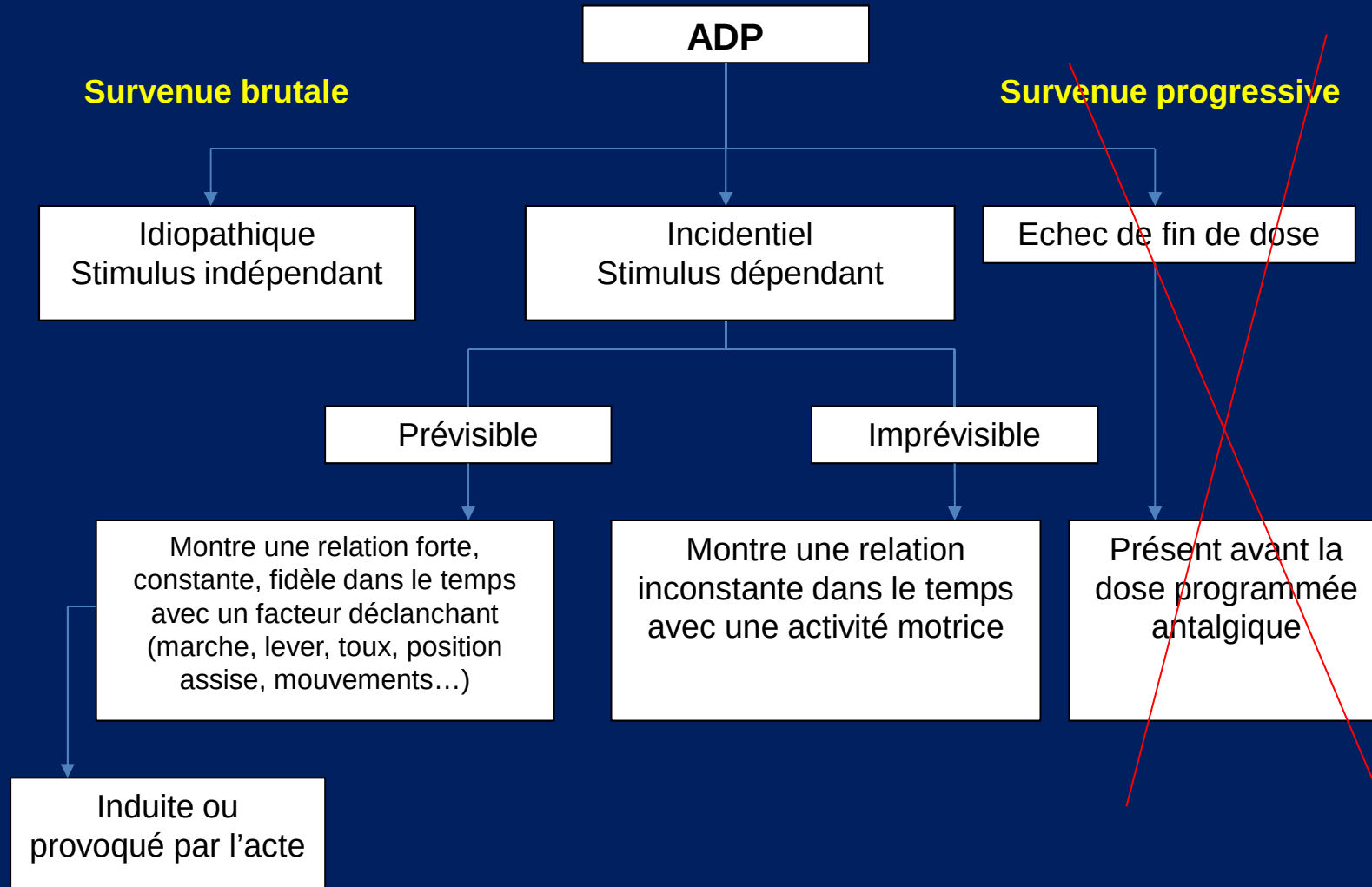
Temps

DOULEUR INTERMITTENTE :

- PAS Douleur de fond
- Exacerbation douloureuse transitoire
- Pas de Traitement de fond

Comment reconnaître l'ADP ?

Les sous-types de l'ADP



La manière à traiter l'ADP : L'A.R.T.

A: Assesement R: Re-assesement T: Treatment

Ré-évaluation

Evaluation initiale

Traitement
symptomatique

Traitement
étiologique

La manière à traiter l'ADP : L'A.R.T.

A: Assesement R: Re-assesement T: Treatment

- **A : Évaluation initiale** : mise en route d'un traitement de fond
- **R : Réévaluation de la douleur et des traitements** : vérification de la stabilité du traitement de fond

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

- **T : fonction du type d'ADP** :
 - Douleur de fin de dose
 - ADP prévisible
 - ADP imprévisible, bref et patient tolérant aux morphiniques: utilisation des morphiniques d'action très rapide
 - **Prise en charge spécialisée**
 - **Prise en charge pluridisciplinaire**

Traitement symptomatique de l'ADP :

Ce que nous connaissons

- Morphine LI :



Sevredol®



Actiskenan®



Oramorph® ...

- Oxycodone LI :



Oxynorm®



Oxynormoro®

- Fentanyl TM :



Actiq®



Effentora®



Abstral®



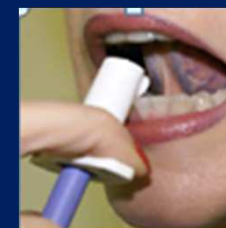
Instanyl®/Pecfent

Traitement symptomatique de l'ADP :

Fentanyl transmuqueux

Fentanyl

- en **comprimé gingival** (Actiq[®], Fentora[®] aux USA ou Effentora[®] en Europe)
- en **comprimé sublingual** (Abstral[®])
- en **film buccal soluble** (Onsolis[®], Breakyl[®]) (USA , Canada, en cours d'évaluation par EMA)
- en **spray nasal** (Instanyl[®], Pecfent[®], Lazanda[®])
- En **spray sublingual** (Subsys[®])(USA)



Résumés des Caractéristiques des Produits : Actiq[®], Effentora[®], Abstral[®], Instanyl[®], Pecfent[®]
FDA - News & Events (site consulté le 28/03/2013)

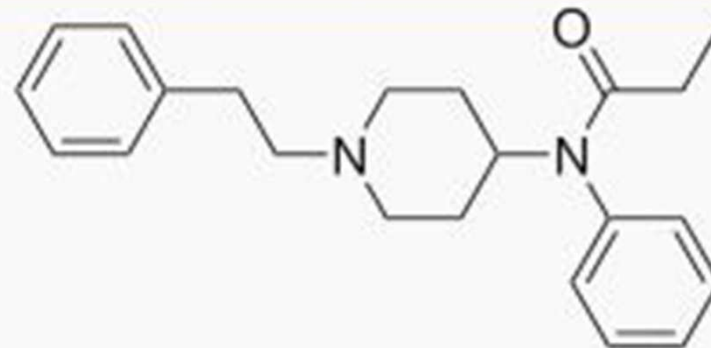
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm172366.htm>

Fentanyl :

Usage thérapeutique

- Découverte : Dr P. Janssen (1960) → Sublimaze®
- Durogesic® patch (1990)
- Actiq® sucette (AMM : 2002)
- Nombreux analogues :
 - Alfentanil (Rapifen®)
 - Rémifentanil (Ultiva®)
 - Sufentanil (Sufenta®)
 - Carfentanil (Wildnil®)
 - Lofentanil

Fentanyl



Général

Nom IUPAC

N-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl)-*N*-phenylpropanamide

Fentanyl : Usage illicite

- Apparition dans des années 1970
- Autres analogues (schedule I drug) (>12):
 - α -methyلفentanyl (AMF)+++
« China white »
Voie orale+++ , fumé, sniffé, injecté
 - +/- cocaïne, héroïne : « Magique » « La bombe »
- Durogésic (patch)
- Actiq (« Percopop » 15 € → 40 €)
 - Dépression respiratoire
 - Epidémie de décès en 2006 (USA) & en 2012 (Estonie)



Fentanyl : Usage militaire

- « Painkiller » :

- Armée Danoise : stick de fentanyl chez des soldats grièvement blessés (Afghanistan)
- US Air Force Pararescue : sucettes de Fentanyl



- Arme chimique :

- Palestine : Levofentanyl (tentative d'assassinat de K. Mishal, 1997)
- Russie : Kolokol-1 (Prise d'otage à Moscou, 2002)



<http://archives.cnn.com/2002/WORLD/europe/10/30/moscow.gas/index.html>

http://www.wired.com/dangerroom/2009/09/airborne_emts_in_astan/ (site consulté le 28/03/2013)

Fentanyl :

Pharmacologie

- Agoniste R° μ opioïdes
- Délai d'action bref
- Durée d'action courte
- Puissance :

100 x morphine

100 μ g de fentanyl = 10 mg de morphine
= 75 mg de péthidine

- Effet tachycardisant
- Propriétés Anti-Ch
- H1-libération > morphine

Écotoxicologie

DL₅₀ 368 mg·kg⁻¹ (souris, oral)

Classe thérapeutique

Analgésique opioïde • Stupéfiant

Données pharmacocinétiques

Biodisponibilité 100% (IV)
92% (transdermique)
50% (orale)

Métabolisme Hépatique, CYP3A4

Demi-vie d'élim. 7 (3 - 12) heures

Excrétion Rénale

Considérations thérapeutiques

Voie d'administration Intraveineuse
Transdermique
Orale

Précautions Dépresseur respiratoire

Caractère psychotrope

Catégorie Stupéfiant

Risque de dépendance Très élevé si usage non-thérapeutique

Fentanyl :

Pharmacocinétique

Opioides LI disponibles en France	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
MORPHINE	20-30'	60-120'	2-3 h
OXYCODONE	20-30'	60-120'	2-3 h
ACTIQ [®] *	10- 15'	20- 30'	1- 2 h
EFFENTORA [®] *	5-10'	20-30'	1- 2 h
ABSTRAL [®]			
INSTANYL [®]			

* Portenoy et al. (2006). Randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clinical Journal of Pain.

Voie transmuqueuse

FENTANYL

Lipophile +++
Puissance =
100 x Morphine



Faible épaisseur

Forte vascularisation

- Biodisponibilité +++ ~ 70-90% vs 50% PO
- Pas de 1er passage hépatique
- Vitesse de passage vasculaire ~ IV

Abstral®



- Dosages: 100-200-300-400-600-800 μg
- Comprimé oro-dispersible sublingual
- Délai d'action : 15-30 min
- Administration : laisser fondre sous la langue
- Limites ? : sécheresse buccale
- Posologie : Maxi 4 prises / jour espacées au minimum de 4 heures
- Dose max par prise : 800 μg

Effentora[®] (Fentora[®])



- Dosages: 100-200-400-600-800 μg
- Comprimé gingival
- Délai d'action : 10-15 min
- Administration : positionner le cpr dans le sillon gingivo-labial (dissolution en 15-25 min)
- Limites ? : mucite, lésion muqueuse
- Posologie : Maxi 4 prises / jour espacées au minimum de 4 heures
- Dose max / prise : 800 μg

(Onsolis[®]USA) (*Breakyl[®]EU*)



- Dosages: 50-400-600-800-1200 µg
- Film buccal soluble
- Délai d'action : 5-10 min
- Administration : placer le film sur la face interne de la bouche
- Maxi 4 prises / jour espacées au minimum de 2 h

Programme REMS (USA)

→ Elargissement du programme REMS à l'ensemble des Fentanyl transmuqueux (USA, mars 2013)

Instanyl[®]/Pecfent[®] (Lazanda[®])



- Dosages:
50-100-200 µg (Instanyl[®])
100-400 µg (Pecfent[®], Lazanda[®])
- Spray nasal
- Délai d'action : 5-10 min
- Administration : 1 pulvérisation nasale
- Limites: rhinite, vaso-constricteurs
- Posologie : Max 4 prises / j espacées au mini de 4 h
- C.I.: ATCD radiothérapie faciale

Subsys®



- Dosages: 100-200-400-600-1200-1600 µg
- Spray sublingual (mono-dose)
- Délai d'action : 5-10 min
- Posologie :
 - 1 pulvérisation sublinguale / ADP à renouveler 1 fois au bout de 30 min (en cas de persistance de l'ADP)
 - Espacer les prises de 4 heures pour traiter un autre ADP

Schémas de Posologie & Titration

Product	Dosage and Administration			Titration
	Initial dose	Max Dose Per Episode	Frequency	
Abstral® (fentanyl) sublingual tablets	Always 100 mcg.	If adequate analgesia is not obtained the patient may use a second ABSTRAL dose (after 30 minutes) as directed by their healthcare provider. No more than two doses of ABSTRAL may be used to treat an episode of breakthrough pain.	Patients must wait at least 2 hours before treating another episode of breakthrough pain with ABSTRAL.	If adequate analgesia was not obtained with the first 100 mcg dose, continue dose escalation in a stepwise manner over consecutive breakthrough episodes until adequate analgesia with tolerable side effects is achieved. During titration, patients can be instructed to use multiples of 100 mcg tablets and/or 200 mcg tablets for any single dose. Instruct patients not to use more than 4 tablets at one time.
Actiq® (fentanyl citrate) oral transmucosal lozenge and generic equivalents	Always 200 mcg.	If the breakthrough pain episode is not relieved after 30 minutes, patients may take 1 additional dose using the same strength. Patients should not take more than 2 doses of ACTIQ per breakthrough pain episode.	Patients must wait at least 4 hours before treating another breakthrough pain episode with ACTIQ.	Closely follow patients and change the dosage level until adequate analgesia with tolerable side effects is achieved with a single unit.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM289730.pdf> (site consulté le 28/03/2013)

Schémas de Posologie & Titration (suite)

Product	Dosage and Administration			Titration
	Initial dose	Max Dose Per Episode	Frequency	
Fentora® (fentanyl citrate) buccal tablet	FENTORA is always 100 mcg (unless the patient is being converted from ≥600 mcg ACTIQ - please see Full Prescribing Information).	If the breakthrough pain episode is not relieved after 30 minutes, patients may take 1 additional dose using the same strength. Patients should not take more than 2 doses of FENTORA per breakthrough pain episode. Patients must wait at least 4 hours before treating another breakthrough pain episode with FENTORA.	For patients being converted from ACTIQ, prescribers must use the Initial Dosing Recommendations for Patients on ACTIQ found in Table 1 of the Full Prescribing Information. The doses of FENTORA in the table are starting doses and not intended to represent equianalgesic doses to ACTIQ	Closely follow patients and change the dosage level until adequate analgesia is achieved with a single tablet. During titration, patients can be instructed to use multiple tablets (one on each side of the mouth in the upper/lower buccal cavity) until a maintenance dose is achieved.
Lazanda® (fentanyl) nasal spray	Always 100 mcg.	Only use LAZANDA once per cancer breakthrough pain episode; i.e. do not redose LAZANDA within an episode. Patients must wait at least 2 hours before treating another episode of breakthrough pain with LAZANDA.	Limit LAZANDA use to 4 or fewer doses per day.	If adequate analgesia was not obtained with the first 100 mcg dose, continue dose escalation in a stepwise manner over consecutive breakthrough episodes until adequate analgesia with tolerable side effects is achieved. Patients should confirm the dose of LAZANDA that works for them with a second episode of breakthrough pain.

Cas cliniques n°1 et n°2

Cas clinique n°1

- Mme C.Je 90 ans Médecin en retraite
- ATCD = maladie de Parkinson
- DOULEUR BUCCO DENTAIRE

Cas clinique n°2

- Mme C.Ch 54 ans Crépière
 - ATCD : adénocarcinome pulmonaire LSD stade IV
(cerveau+médiastin)
- DOULEUR LATÉRO THORACIQUE Dte

Cas clinique n°1 : Mme C. Je

Description Douleur en Octobre 2011

- Siège : mâchoire inférieure Dte sur molaire n°44
- Type : brûlures et picotements
- Rythme : dès le réveil jusqu'au coucher
- Intensité : EN mini = 4/10 ; EN maxi = 8/10
- Traitement en cours : SkénanLP®10 mg + ActiSkénan®5mg

Prise en charge

- Soins dentaires dont extraction racine n°44
- Stop morphiniques (d'autant Pb transit ++)
- Sortie : EN = 0/10

Cas clinique n°1 : Mme C. Je

Description Douleur en Mars 2012

- Reprise du même syndrome algique + AEG
- Intensité : EN mini = 4/10 ; EN maxi = 8/10
- Traitement en cours : Effentora® 100µg « au coup par coup » de façon anarchique
- Pas de contrôle de la douleur => hospitalisation

Prise en charge

- Mise en place traitement antalgique de fond non morphinique (*subocclusion*) => Syndrome d'agitation anxieuse type « algo panique » suite à stop Effentora®
=> Durogésic® 12µg + Vératran® => Contrôle global

Cas clinique n° 2 : Mme C. Ch

- Octobre 2009 : diagnostic adénoK LSD
=> CT1 = 4 cures CarboPlatine + Navelbine + RTC = 30 gy 10 séances
- Février 2010 : échappement => CT2 (*Alimta*)
douleur thoracique Dte pleurale (bilan négatif)
Traitement de fond avec palier I et Rivotril
efficace
- Juin 2010 : Recrudescence douleur thoracique
pendant 3 à 4 j après Alimta (C4) => échec +
intolérance paliers II et morphine LI, seul efficace
et bien toléré : Effentora 100µg

Cas clinique n° 2 : Mme C. Ch

- De Juin à Août 2010 : augmentation du nombre de prises d'Effentora 100 après Alimta puis tous les jours
- Août 2010 : passage à Effentora 200µg par prise → proposition de Durogésic : REFUS de la patiente (intolérance olfactive)
- Novembre 2010 : Effentora 600µg jusqu'à 5 prises/j
- Janvier 2011 : CT3 (Gemzar) Effentora 600µg 8 à 10 prises/j
- Mars 2011 : Effentora 600µg au moins 14 prises /j
- Juin 2011 : Effentora 800µg 10 à 15 prises/j
- Juillet 2011 : AEG => relais IV (décès 03/08/2011)

Conclusion

- Pré requis

- 1) Optimisation des traitements de la maladie

- 2) Utilisation dans le respect des bonnes pratiques et des recommandations

- * uniquement pour ADP du cancer

- * jamais chez le patient vierge de morphiniques

(60 mg Morphine PO = 25µg/h Fentanyl = 30 mg oxycodone = 8 mg sophidone /j depuis au moins 1 sem)

- * toujours débuter par la posologie la plus faible

- Effets indésirables : idem LP

- Précautions d'emploi : BPCO, HTIC, IR, IH, âge, ..