

STAFFs de Médecine Polyvalente - 26 Novembre 2020



13h - 13h30

Prescription des opiacés en salle

Dr Guillaume Gay

Médecin de la Douleur

Hôpital Saint Camille

13h30 - 14h

Point sur l'Épidémie à SARs COV2

Pr Karine Lacombe

Infectiologue

Hôpital Saint Antoine

PRESCRIPTION DES OPIOÏDES

Dr Gay

Equipe mobile douleur et soins palliatifs

Hôpital Saint Camille

26/11/20

LES MÉCANISMES DE LA DOULEUR

- l'excès de stimulations nociceptives : mécanisme le plus courant (la majorité des douleurs aiguës et les pathologies lésionnelles persistantes de maladies chroniques : cancer, rhumatologie...)
- l'origine neuropathique : douleurs dues à une lésion du système nerveux périphérique ou central (zona, section d'un nerf, tumeur...)

ANCIENNE CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES

Classification de l'OMS (1986) fondée sur la puissance des antalgiques sur la douleur par excès de nociception et plus particulièrement sur la douleur cancéreuse :

- palier 1 : paracétamol, AINS, néfopam
- palier 2 : opioïdes faibles (tramadol et tout ce qui est paracétamol + autre chose)
- palier 3 : opioïdes forts

NOUVELLE CLASSIFICATION

- En fonction du mécanisme d'action (par Lussier et Beaulieu, IASP 2010) :
- antalgiques anti-nociceptifs : non opioïdes (paracétamol, AINS) et **opioïdes faibles et forts**
 - mixte : **Tramadol**
 - anti-hyperalgésiques : utiles dans les douleurs neuropathiques centrales ou les autres situations avec hyperalgésie : antagonistes NMDA, gaba-pentinoïdes, néfopam
 - modulateurs des contrôles inhibiteurs descendants : antidépresseurs tricycliques et IRSNA
 - modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphériques : traitements locaux comme lidocaïne et capsaïcine, carbamazépine

LES OPIOÏDES DITS FAIBLES

- Paracétamol associé à la codéine, au tramadol ou à l'opium
- Tramadol seul (Zamudol[®] gélule de 50 mg, en LP 50, 100, 150 ou 200 mg)

Variabilité de métabolisme (1)

- L'oxycodone, le tramadol et la codéine sont des prodrogues inactives, elles doivent être métabolisées par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 pour être antalgiques
- Différents métaboliseurs :
 - les lents : gène inactif, 5 à 10 % de la population : inefficacité antalgique
 - les extensifs ou intermédiaires : gène normal : efficacité antalgique
 - les rapides : effets indésirables fréquents
 - les ultra-rapides : plusieurs copies du gène normal : 1% des européens, 3% des africains : surdosage

Variabilité de métabolisme (2)

- Nombreuses interactions médicamenteuses :
 - inhibition du 2D6 : amiodarone, cimétidine, clomipramine, flécaïnide, fluoxétine, halopéridol, paroxétine
 - induction du 2D6 : aucun

LES MORPHINIQUES

LES PRINCIPAUX MORPHINIQUES

- Morphine
- Fentanyl
- Oxycodone
- Méthadone

LA MORPHINE

- Longue durée : (ne pas écraser les formes LP)
 - sous forme de sulfate de morphine
 - Skénan[®], Moscontin[®] : 10, 30, 60, 100 et 200 mg
 - T max = 2 h ; Durée d'action : 12 h
- Action immédiate : (interdoses)
 - voie orale : Acti-Skénan[®] gélules : 5, 10, 20 et 30 mg
 - Sévrédol[®] comprimés : 10 et 20 mg
 - Oramorph[®] solution buvable
 - voie IV ou sous-cutanée
 - Délai d'action : 5 à 30 minutes ; Durée d'action : 4 h

INITIATION D'UN TRAITEMENT MORPHINIQUE (1)

1- PER OS :

- par titration : en donnant 5 à 10 mg d'équivalent morphine orale toutes les 4 h si douleur pendant 24h. Puis une fois les besoins morphiniques sur 24h du patient connus : mise en place de la dose LP et des interdoses

Ex : Actiskénan 10 mg proposé toutes les 4h en cas de douleur au patient. Au bout de 24h, on constate que le patient a eu besoin de 4 Actiskénan en 24h pour être soulagé soit 40 mg. On prescrit alors : Skénan LP : 20 mg à 8h et à 20h avec des interdoses de 5 mg d'Actiskénan

- d'emblée mise en place d'une dose de fond équivalente à 0,5 mg/kg/jour de Morphine équivalent orale (MEO) pour la personne âgée (plus de 80 ans) et 1 mg/kg/jour pour l'adulte plus jeune + interdoses de 1/10 à 1/6 de la dose de fond

Ex : Patient de 85 ans pesant 80 kg. On débutera à 40 mg de MEO/j soit Skénan LP : 20 mg à 8h et à 20h et interdoses d'Actiskénan 5 mg toutes les 4h si douleur

Bien entendu, par la suite, si le patient prend 3 à 4 interdoses par jour, on intégrera ces interdoses à sa dose de fond.

Si le patient est douloureux mais ne prend pas ses interdoses : possibilité d'augmenter la dose de fond de 50 %.

INITIATION D'UN TRAITEMENT MORPHINIQUE (2)

2- Titration par voie IV :

Injection de 1 à 3 mg de Morphine en IV toutes les 5 minutes jusqu'à obtention d'une EN < 4. Avec surveillance : état de conscience et FR. Avoir de la Naloxone à disposition si besoin.

Une fois le patient soulagé :

- soit retitrer lors du prochain épisode douloureux
- soit refaire la même dose de Morphine lors du prochain épisode
- soit mettre une seringue électrique IV à un débit = dose de titration X 4 par jour avec des interdoses si douleur

Ex : le patient a été soulagé par 3 bolus de 3 mg soit 9 mg de Morphine IV. Je mets en place une SE à 9 mg X 4 soit 36 mg/j avec interdoses de 4 mg en IVL toutes les 4 h si douleur

LE FENTANYL (1)

- Alternative à la morphine en 1ère intention
- Si douleur cancéreuse stable
- Dans les situations suivantes
 - voie orale impossible
 - malabsorption digestive
 - insuffisance rénale
 - polymédication orale préexistante

LE FENTANYL (2)

- Trans-dermique :

- Durogésic[®]
- dosage à 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h
- délai d'action : 12 heures
- durée d'action : 72 heures

Ex : pour un relais de Skénan LP : 30 mg à 8h et à 20h vers un patch de Durogésic 25 µg/h. Pose du 1^{er} patch à 20h en même temps que la dernière prise de Skénan

- Trans-muqueux :

- Actiq[®], Instanyl[®] ...

- Sublingual :

- Abstral[®], Effentora[®]

LE FENTANYL : Abstral® (3)

- Comprimé sublingual à dissolution rapide avec efficacité antalgique au bout de 15 minutes environ
 - Comprimés de 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg
 - Indication : traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse
 - Posologie : par titration : commencer à 100 µg : - si soulagement donner la même dose la prochaine fois
- si toujours douleur après 15 minutes reprendre 100 µg, donner 200 µg au prochain accès
- Maximum : 4 doses par jour (1 dose = 1 accès)

L'OXYCODONE

- Forme longue durée : (ne pas écraser les formes LP)
 - Oxycontin LP[®] : 5, 10, 20, 40 et 80 mg
 - délai d'action : 2 h ; durée d'action : 12 h
- Forme à action immédiate :
 - OxyNorm[®] gélules : 5, 10 et 20 mg
 - délai d'action : 30 min ; durée d'action : 4 h
 - forme injectable

AUTRES MORPHINIQUES

- Sufenta[®] (IV ou SC 1000 fois plus puissant que la Morphine per os)
- Méthadone[®] (per os, pour les douleurs mixtes ou en cas de tolérance aux morphiniques)

LE CHANGEMENT D'OPIOIDES

En cas d'effets indésirables ou d'inefficacité avec un opioïde, il est légitime de changer la voie d'administration de l'opioïde ou de changer d'opioïde : c'est ce qu'on appelle une rotation d'opioïde.

Pour cela, on utilise une table d'équianalgésie.

Ou l'application Opiocovert[®].

EFFETS INDESIRABLES DES OPIOIDES

- Nausées, vomissements : anti-émétiques classiques voire Haldol[®] 2 mg/ml : 5 gouttes 3 fois par jour
- Constipation : laxatifs systématiques
- Somnolence
- Hallucinations
- Syndrome confusionnel
- Myoclonies
- Détresse respiratoire (rare) : FR < 8/min et respiration irrégulière (CAT : stimuler le patient, lui demander de respirer profondément, mettre oxygène nasal, appel réa de garde ou protocole Narcan[®])

PROTOCOLE NARCAN®

- Diluer une ampoule de Naloxone (Narcan®) à 0,4 mg/ml dans 9 ml de sérum physiologique
- Injecter en IV 1 ml de solution toutes les 3 minutes jusqu'à ce que le patient soit réveillé et retrouve une FR supérieure à 10/min
- Passer ensuite 2 à 4 ampoules de Narcan® diluées dans du sérum physiologique sur x heures en fonction de la durée d'action de l'antalgique en cause dans le surdosage

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 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 SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).

Morphine en mg									Oxycodone en mg						Fentanyl en µg	
PO Per os			SC Sous cutanée			IV Intraveineuse			PO			SC - IV			Transdermique	Transmuqueux
Dose / 24h	Dose du bolus*		Dose par 24 heures	Dose du bolus*		Dose par 24 heures	Dose du bolus*		Dose / 24h	Dose du bolus*		Dose par 24 heures	Dose du bolus*		Dose / 72h	Dose du bolus
Moscontin cp LP Skénan gel LP 10 - 30 - 60 100 - 200 mg	Actiskénan gel LI 5 - 10 - 20 - 30 mg Sévedol cp LI 10 - 20 mg Oramorph sol buv unidose LI 10 - 30 - 100 mg/5m			Morphine sol inj amp 1 - 10 - 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 sol inj amp 10 - 20 50 - 200 mg	Durogésic Fentanyl Ratiopharm Fentanyl Sandoz Fentanyl Winthrop Matrifen patch 12 - 25 50 - 75 - 100 µg/h		Abstral cp sublingual 100 - 200 - 300 400 - 600 - 800 µg Actiq appl. Buccale 200 - 400 - 600 800 - 1200 - 1600 µg Breakyl film orodispersible 200 - 400 - 600 800 - 1200 µg Effentora cp gingival 100 - 200 - 400 600 - 800 µg Récivit cp sublingual 133 - 267 - 400 533 - 800 µg Instanyl pulv. Nasale 50 - 100 - 200 µg PecFent spray nasal 100 - 400 µg			
	1/10	1/6						1/10	1/6					1/10	1/6	1/10
20	2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1	10	1	1,5	6,5	0,5	1		
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	12	
60	6	10	30	3	5	20	2	3	30	3	5	20	2	3	25	
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	45	4,5	7,5	30	3	5	37	
120	12	20	60	6	10	40	4	7	60	6	10	40	4	7	50	
160	16	27	80	8	13	53	5	9	80	8	13	53	5	9		
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	9	15	60	6	10	75	
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	10	17	67	7	11		
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	12	20	80	8	13	100	
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	14	23	93	9	16		
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	15	25	100	10	17	125	
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	18	30	120	12	20	150	
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	20	33	133	13	22		
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	24	40	160	16	27	200	
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	27	45	180	18	30	225	
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	30	50	200	20	33	250	

(*) = Dose du supplément = 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 6 h

Rotation des opioïdes

Changement de voie d'administration de l'opioïde ou changement d'opioïde à dose équianalgésique.

- Indications : ► Effets secondaires intolérables
 ► Résistance rapide
 ► Marge efficacité/tolérance étroite

Notes sur le Fentanyl

- Un patch de Fentanyl posé met 12 h avant d'agir et un patch de Fentanyl retiré agit encore 12 h
- Les Fentanyl transmuqueux ne sont à prescrire que pour traiter les accès douloureux paroxystiques chez les patients douloureux cancéreux bien équilibrés

Pas de règles entre la dose du bolus et celle du traitement opioïde de fond.
 La dose initiale doit être le plus faible dosage avec augmentation de la posologie, si nécessaire, jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace avec une seule unité par accès douloureux paroxystique.
 (Cf. AMM).

Effets indésirables et prévention

- ▶ **Constipation**
prévention systématique
laxatif systématique (Macrogol)
microlavements, suppositoires
- ▶ **Nausées, vomissements** quasi systématiques dans les premières 48h du traitement
1^{ère} intention et pendant 48h :
Primpéran 10 mg : 1-1-1
2^{ème} intention :
Halopéridol (2mg/ml) 5 à 10 gouttes x 3 par jour
ou en IV Dropréridol 2,5 à 5 mg dans la perfusion de base sur 24h
- ▶ **Rétention urinaire**
+/- en prévention de la récurrence :
Tamsulosine LP 0,4 mg : 1 par jour
- ▶ **Confusion, hallucination**
+/- rotation de l'opioïde
- ▶ **Dépression respiratoire**
FR < 8/min et respiration irrégulière :
CAT : *stimuler le patient,*
arrêter l'opioïde en cause,
mettre Oxygène nasal ou au masque,
appeler le réanimateur
+/- protocole Naloxone
- ▶ **Somnolence**

Références :

- 1 Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception ; version 7 ; Pédition des activités de soins palliatifs et de soins de support du CHU de Grenoble
- 2 Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain : evidence based recommendations from EAPC. A. Caraceni et col. Lancet oncol 2012
- 3 FNCLCC. Standard, Options, Recommandations (SOR) pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. 2002.
- 4 mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse (version longue). P. Poulain et col. Douleur analgésie 2012

Indications

- ▶ Douleurs aiguës intenses (EVA \geq 6) et/ou rebelles aux paliers 1 ou 2
- ▶ Douleurs chroniques non cancéreuses (selon bénéfice/risque)
- ▶ Douleurs cancéreuses chez l'adulte et l'enfant.

Instauration

- ▶ Posologie initiale :
1 mg/kg/j de Morphine Equivalent Orale (MEO)
- ▶ Au-delà de 80 ans :
débuter à 0.5 mg/kg/j de MEO

Contre indications

- ▶ hypersensibilité au produit
- ▶ Insuffisance respiratoire chronique décompensée
- ▶ Insuffisance hépato-cellulaire sévère

Précautions d'emploi

- ▶ Insuffisant rénal avec clairance < 30 ml/min
éviter les formes LP d'embiée et préférer la titration : dose de Morphine à libération immédiate à donner toutes les 4h au patient en cas de douleur
- ▶ Insuffisant respiratoire

Fiche d'utilisation des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception

CLUD-SP
Version 1
Juin 2017

Validation :
Dr G.GAY
Dr D. ROSCOULET

Maquette :
M. LASNE

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Quelques réponses aux questions posées le jour de la présentation

- Etre vigilant dans les posologies d'opioïdes que l'on prescrit quand DFG ou clairance < 30 ml/min, car risque d'accumulation sauf pour les patches de Fentanyl
- Savoir que 15 % des patients ont tendance à absorber le fentanyl de manière plus importante que les autres et ainsi peuvent se retrouver éventuellement avec un patch efficace que 48h : c'est alors une indication à changer le patch toutes les 48h
- Si un patch de Durogésic se décolle : on le retire et on en colle immédiatement un autre. Il n'y a alors aucun risque de surdose