

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

Fiche outil 1

Antalgie des douleurs rebelles en situations palliatives chez l'adulte : en pratique pour le médecin généraliste

Janvier 2020

OBJECTIF

En ce qui concerne l'antalgie, les objectifs de cette recommandation sont de :

- mieux définir les modalités d'utilisation des traitements antalgiques, notamment hors AMM, en situation palliative chez l'adulte pour la prévention des douleurs provoquées ou en cas de douleurs rebelles ;
- préciser, le cas échéant, les modalités spécifiques de l'utilisation à domicile des médicaments antalgiques en situation palliative avancée.

La douleur rebelle est une problématique importante en phase palliative

Cette recommandation concerne le traitement de la composante nociceptive de la douleur, incluant les traitements qui n'ont pas l'AMM pour cette indication, et leur place dans la prise en charge de ces malades en fonction des contextes de soins.

Une douleur rebelle est définie comme une douleur n'ayant pas répondu aux thérapeutiques « habituelles » mais pour laquelle des solutions antalgiques peuvent encore exister. Cette douleur est qualifiée de réfractaire lorsque tous les traitements antalgiques qui font l'objet de cette recommandation ne sont pas efficaces ou ne sont pas utilisables.

CHANGEMENT D'OPIOÏDE (HORS VOIES D'ADMINISTRATION CENTRALES)

Le changement d'opioïde est une pratique clinique qui consiste à changer de molécule opioïde ou de voie d'administration pour contrôler la douleur (nociceptive), liée ou non au cancer. Elle répond à une problématique clinique fréquente lors d'échappement thérapeutique par opioïdes (jusqu'à 30 % des patients).

Avant tout changement d'opioïde, il est recommandé de réaliser une évaluation minutieuse de la douleur dans toutes ses composantes (cognitivo-comportementale, affectivo-émotionnelle, sensori-discriminative) et ses mécanismes physiopathologiques (dont neuropathique).

Un changement d'opioïde est recommandé en cas :

- de douleur non contrôlée malgré un traitement opioïde à dose suffisante bien conduit (< 30 % de soulagement ou EN \geq 5/10) ; et/ou
- de phénomène de tolérance ;
- d'effets indésirables « importants » liés au traitement opioïde (grade 3 ou 4 sur une échelle allant de 0 à 4) ;
- de nécessité médicale (insuffisance d'organe susceptible d'interférer avec la pharmacocinétique du traitement, interactions médicamenteuses) (*grade B*).

Un changement de voie d'administration est recommandé en cas de nécessité clinique (voie *per os* impossible, équilibration rapide en IV, effets indésirables) (*grade B*) et peut être envisagé lors d'un changement de structure de prise en charge.

Il est recommandé de choisir l'opioïde en fonction de la situation clinique du patient, de l'état de ses fonctions hépatiques et rénales et des traitements associés.

En dernier recours, l'instauration d'un traitement par fentanyl IV ou sufentanil IV (usage hors AMM) peut être envisagée. Elle nécessite l'avis d'une équipe formée à leur utilisation.

Une prudence particulière est de mise pour l'utilisation des ratios de changement. Il convient de se baser sur des ratios qui privilégient la sécurité (fourchette basse). Pour le calcul des doses nécessaires du nouvel opioïde, il est recommandé d'utiliser une table de conversion de type Opiconvert au format électronique¹. Cette utilisation n'exempte pas d'une analyse attentive des doses proposées en fonction des données disponibles.

Il est recommandé (*accord d'experts*) :

- de tenir compte de la singularité de la situation ;
- de prescrire des interdoses permettant l'adaptation thérapeutique.

En traitement de fond (hors interdoses), l'association de différents opioïdes n'est pas recommandée (*accord d'experts*).

MÉTHADONE, POUR LES DOULEURS REBELLES LIÉES AU CANCER

Instauration du traitement par méthadone² par une équipe spécialisée

Le changement d'opioïde en faveur de la méthadone peut être envisagé en cas de douleur rebelle liée au cancer après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur), et en deuxième intention, après échec d'au moins un traitement opioïde bien conduit (AMM) (*grade C*).

La méthadone est un opioïde possédant des caractéristiques antalgiques spécifiques. Ses propriétés pharmacologiques nécessitent une approche particulière pour l'instauration du traitement.

Ce traitement doit être instauré en hospitalisation, par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs.

L'instauration nécessite une surveillance particulière, notamment en raison du risque de surdosage retardé jusqu'à 7 jours après le début du traitement.

Une fois la posologie optimale obtenue, le renouvellement du traitement pourra être effectué par un médecin généraliste.

¹ Un groupe de travail issu de la SFAP, de l'AFSOS et de la SFETD a établi des recommandations concernant les ratios de changement d'opioïde ou de voie d'administration des opioïdes, disponibles notamment à travers le site Opiconvert : <https://opioconvert.fr>

² Un seul médicament, en attente de fixation de prix, a reçu un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Précautions d'emploi, interactions, effets indésirables

Il est recommandé de procéder à l'**analyse d'interactions médicamenteuses potentielles** lors de l'instauration, lors d'une variation de posologie de la méthadone, **et particulièrement lors de l'instauration de tout nouveau traitement en cas de traitement régulier par méthadone** (*accord d'experts*).

Il est recommandé de suivre quelques règles de bon usage (*accord d'experts*) :

- réalisation d'un ECG avec mesure de l'espace QT corrigé et mesure de la kaliémie avant l'instauration de la méthadone, et poursuite de la surveillance après équilibration ;
- protocole de prescription et de suivi clair, disponible dans le dossier de soins ;
- surveillance de la survenue d'effets indésirables et si nécessaire traitement de ceux-ci à prévoir ;
- surveillance notamment des signes de surdosage d'opioïde :
 - somnolence,
 - fréquence respiratoire (< 8/min) ;
- protocole de prise en charge du surdosage disponible dans le dossier de soins ;
- **information du patient sur le risque d'interaction avec des traitements courants, en lien étroit avec le médecin traitant et le pharmacien et l'équipe paramédicale ;**
- mise en place d'un protocole de surveillance et de suivi.

SUIVI À DOMICILE DE LA CO-ANTALGIE PAR KÉTAMINE

L'utilisation de la kétamine (usage hors AMM) est possible comme co-antalgique en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré (permettant de réduire les doses d'opioïdes) dans le traitement des douleurs rebelles, liées ou non au cancer. La kétamine a également une action qui réduit l'hyperalgésie induite par l'administration d'opioïdes.

La voie d'administration privilégiée de la kétamine est la voie parentérale, si possible intraveineuse.

La dose administrée à l'instauration du traitement varie de 0,15 à 0,5 mg/kg/j. Elle peut être ensuite progressivement augmentée (*accord d'experts*). Au-delà de la dose de 5 mg/kg/j, l'effet anesthésique devient prédominant ainsi que le risque d'effets indésirables.

L'absence d'efficacité après 5 à 7 jours implique l'arrêt du traitement.

L'instauration du traitement doit être faite en hospitalisation par une équipe spécialisée en raison d'effets indésirables graves potentiels (atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes, hépatiques et cardiovasculaires)³. Ces effets sont majorés lors d'une utilisation prolongée ou répétée, ce qui nécessite une évaluation régulière et rigoureuse.

Devant la survenue d'effets psychodysléptiques (perturbations des sensations visuelles, auditives, de l'humeur), une association avec des benzodiazépines doit être envisagée.

Le suivi peut être réalisé à domicile, en EHPAD ou autre établissement médico-social, par un professionnel de santé expérimenté, en lien avec une structure douleur et/ou soins palliatifs et le recours éventuel à une HAD. **Le médecin généraliste est partie prenante et doit être informé.**

³ Cf. Information de sécurité de l'ANSM : [Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Lettre aux professionnels de santé](#)

Blocs périphériques

Le bloc périphérique d'anesthésie locorégionale consiste à injecter un agent anesthésique local au contact d'une structure nerveuse pour interrompre la transmission des influx nociceptifs vers les centres supérieurs. Le cathéter peut être tunnélisé ou relié à un site d'administration implanté en sous-cutané.

Les blocs nerveux périphériques peuvent être envisagés dans les douleurs rebelles périphériques localisées. Leur durée d'utilisation est limitée par la survenue d'une complication (obstruction, déplacement, infection...).

L'administration de l'anesthésique local peut être réalisée en bolus, en continu, ou en continu avec bolus grâce à la mise en place d'un cathéter périmerveux.

Le choix de l'agent anesthésique et sa posologie sont déterminés par l'équipe référente.

Ce traitement doit être instauré en hospitalisation, par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur.

Le suivi peut être réalisé à domicile, en EHPAD ou autre établissement médico-social, par un professionnel de santé expérimenté, en lien avec l'équipe hospitalière référente ou en HAD. **Le médecin généraliste est partie prenante et doit être informé.**

La surveillance comporte :

- les paramètres hémodynamiques (pouls, tension artérielle) ;
- les signes de surdosage :
 - signes neurosensoriels (céphalées, tremblements, goût métallique, picotements péribuccaux, troubles visuels et auditifs, dysarthrie, confusion, agitation, sédation, convulsions),
 - signes cardio-vasculaires (tachycardie, arythmie, hypotension) ;
- l'évaluation de la douleur ;
- les effets secondaires éventuels : nausées, prurit ;
- la qualité d'analgésie : la zone d'action du bloc sensitif, la présence d'un bloc moteur (bloc des fibres motrices) ;
- la surveillance des points d'appui afin d'éviter les escarres ;
- la surveillance des points de ponction.

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*).

L'antalgie intrathécale (ou sous-arachnoïdienne) permet d'administrer les antalgiques dans le liquide céphalo-rachidien, au plus près des récepteurs médullaires impliqués dans la transmission du message nociceptif.

L'indication de cette technique d'analgésie est validée en réunion de concertation pluridisciplinaire par une équipe formée et spécialisée dans la technique.

Le traitement par voie intrathécale est administré en continu associé à des bolus déclenchés par le patient ou à sa demande.

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 EMO⁴, sans dépasser 5 mg/j) ;

⁴ EMO : Equivalent Morphine Orale

- la ropivacaïne (6 à 8 mg/j, usage hors AMM) ;
- le ziconotide (0,25 à 0,50 µg/j).

L'utilisation de la bupivacaïne est également possible.

En cas de soulagement insuffisant ou d'effet indésirable marqué, il est nécessaire de recontacter le centre qui a mis en place la pompe implantable.

Les associations médicamenteuses, notamment entre morphine et ziconotide, sont synergiques et sont recommandées en première intention en cancérologie (*accord d'experts*).

Mise en œuvre de la technique et surveillance

Une espérance de vie estimée au-delà de 3 mois est habituellement admise pour proposer une pompe implantable. Cependant, cette limite doit être discutée en fonction de la situation clinique du malade et de l'amélioration de la qualité de vie espérée.

L'alternative est la pose d'un site d'administration implanté relié à une pompe externe.

La surveillance postopératoire doit être renforcée 24 à 48 heures pour repérer les complications liées au geste opératoire et au traitement (céphalées post-ponction, syndrome de sevrage, surdosage, etc.) (cf. tableau 1). La phase de titration dure en moyenne une semaine, ou moins en cas d'implantation précoce. Les opioïdes administrés par les autres voies sont arrêtés lorsque le traitement par voie IT est débuté.

Tableau 1. Complications les plus fréquentes de l'antalgie intrathécale.

Mécaniques postopératoires	Mécaniques pendant l'utilisation	Médicamenteuses
<ul style="list-style-type: none"> ■ céphalées post-ponction (régression en quelques jours, traitées par une hydratation +/- caféine IV), <i>blood patch</i> ■ infections superficielles ou profondes ■ hématomes ■ blessures médullaires ou radiculaires 	<ul style="list-style-type: none"> ■ liées au cathéter : <ul style="list-style-type: none"> ▶ déconnexion, plicature ▶ désinsertion ■ liées à la pompe : <ul style="list-style-type: none"> ▶ retournement ▶ arrêt 	<ul style="list-style-type: none"> ■ syndrome de sevrage ■ œdèmes périphériques ■ prurit ■ trouble du transit : diarrhées/constipation ■ rétention aiguë d'urine (RAU) ■ granulome favorisé par l'administration d'opioïdes à forte concentration délivrés à faible débit (incidence < 1 %) ■ surdosage : <ul style="list-style-type: none"> ▶ lié au ziconotide : nausées, troubles neuropsychiques : syndrome anxio-dépressif, vertiges, ataxie, hallucinations, confusion, RAU ▶ lié aux opioïdes : détresse respiratoire, œdèmes ▶ lié aux anesthésiques locaux : déficit sensitivo-moteur, RAU, hypotension artérielle ■ sous-dosage

Conditions permettant de sécuriser l'administration de l'antalgie intrathécale

Une prescription du mélange d'antalgiques et anesthésiques à partir d'un logiciel dédié à la prescription de l'antalgie intrathécale est souhaitable afin de diminuer les erreurs et les risques de surdosage.

Les remplissages de la pompe interne ou les changements de poche en cas de pompe externe sont réalisés en milieu hospitalier dans des conditions d'asepsie stricte ou bien à domicile dans le cadre d'hospitalisation à domicile (HAD) par des personnels expérimentés.

La programmation de la pompe est un acte médical réalisé par un médecin formé.

Une injection sous-cutanée au niveau abdominal chez les patients ayant une pompe implantée est à éviter.

Le médecin généraliste est partie prenante et doit être informé.

Analgésie péridurale

L'analgésie péridurale est une technique qui consiste à introduire un cathéter dans l'espace péridural pour administrer des antalgiques (opioïdes et anesthésiques locaux).

L'indication de l'analgésie péridurale reste limitée aux contre-indications de l'antalgie intrathécale et posée dans les mêmes conditions qu'une analgésie intrathécale.

Les débits nécessaires interdisent l'utilisation d'une pompe implantée.

Le risque de complications, notamment infectieuses, est plus élevé qu'avec la voie intrathécale.

Les contraintes de la surveillance sont les mêmes que celles de l'analgésie intrarachidienne.

Ce traitement doit être instauré en hospitalisation, par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur.

Le suivi peut être réalisé à domicile, en EHPAD ou autre établissement médico-social par un professionnel de santé expérimenté, en lien avec l'équipe hospitalière référente ou en HAD. **Le médecin généraliste est partie prenante et doit être informé.**

~