



# Présentation sous forme de club de lecture: le traitement de la douleur cancéreuse

---

Robert Thiffault

Pharmacien

MSc en établissement de santé

# Déclaration des conflits d'intérêt réels ou potentiels

**Nom du conférencier: Robert Thiffault, pharmacien**



Au cours des deux dernières années, j'ai eu ou j'ai, présentement, une affiliation, des intérêts financiers ou autres avec une entreprise commerciale ou je reçois une rémunération, des redevances ou des octrois de recherche d'une entreprise commerciale en lien avec le contenu de cette présentation :

<b>Noms des entreprises</b>	<b>Noms des entreprises</b>
Aucun conflit pour cet atelier	GMF Galt Belvédère (Sherbrooke) Douleur chronique (80% SP 20%)
Cours (1) université de Sherbrooke (2016-2017-2018) Formation continue (2016-2017-2018) Formation sans support de compagnies	CSFV Québec

# Plan de cette présentation

---

- Présentation de 2 articles reliés au traitement de la douleur (EBM)
  - Combinaison d'agents en présence d'une douleur neuropathique
  - Efficacité de la Kétamine dans le traitement de la douleur
- Article de revue sur les douleurs aiguës et chroniques induites par les traitements médicamenteux du cancer (si le temps le permet)

# Premier article

---

Journal of Pain Research

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

EXPERT OPINION

Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process

# Combinaison treatment of...

---

- Journal of Pain Research
  - 2017:10 1467-1475
- Auteurs (6)
  - Auteur principal : Dr Jakob Vormstrup Holbech (Dept. Neurologie CH universitaire Odense Danemark)
  - Autres auteurs: cliniciens en clinique privée et centre hospitalier
- Aucun conflit d'intérêt déclaré sauf...
  - Une employée de Pfizer Danemark

# Combinaison treatment of...

---

- Méthode
  - EBM
  - Expérience clinique
- Méthode Delphi — (Wikipédia) La méthode de Delphes est une méthode de prévision, utilisée en particulier en gestion de projet ou en prévision économique. Le principe de cette méthode est que des prévisions réalisées par un groupe d'experts structuré sont généralement plus fiables que celles faites par des groupes non structurés ou des individus

# Combinaison treatment of...

---

- Aucune approbation d'un comité relié à la recherche selon la législation locale
- Première rencontre en groupe + 2 discussions virtuelles
  - Rencontres virtuelles individuelles sans aucune discussion de groupe
  - Commentaire individuel Vs l'ensemble des autres commentaires et recherche d'un consensus...
- Rédaction d'un article où les auteurs devaient commenter et être en accord avec le texte final pour publication

# Combinaison treatment of...

---

Question principale:

- Quelles sont les combinaisons de traitements nécessaires (agents et posologies impliquées)
  - Neuropathie périphérique
  - Neuropathie d'origine centrale
- Recherche dans Embase et Medline
  - Littérature danoise et anglaise
  - 2012 à 2017
  - Utilisation de la méthode du "CDC"

# Combinaison prégabaline/gabapentin

---

## ○ Résultats 1 + A

- 2400 mg gabapentine + 50 mg ADT
- 300 mg prégabaline + 75 mg ADT

## ○ Résultats 1 + B

- Gabapentin/prégabaline + opioïdes
- Ex: 2400 mg gabapentin + 60 mg morphine
- Efficacité > monothérapie
- Choix de l'opiacé selon le clinicien et la réponse clinique du patient (efficacité/effets secondaires)

# Combinaison prégabaline/gabapentin

---

- Résultats 1 + A/C
  - Pas de consensus clairs des experts mais selon la littérature l'ajout de timbres cutanés pour une douleur neuropathique localisée
    - Lidocaïne
    - Capsaïcine 8%..!(Qutenza®)
    - Autres préparations ? Aucun consensus sur les différentes préparations...
- Résultats 1-2 + B/C (Duloxétine)
- Autres résultats tableau suivant

# Combinaison prégabaline/gabapentin

**Table 2** Combination therapy with pregabalin or gabapentin

Pregabalin/gabapentin combined with:	CDC rating of scientific evidence	RCTs testing the combination	Clinical practice experience concerning combinations
TCA <sup>s</sup>	I + A	Gilron et al <sup>10</sup> and Holbech et al <sup>11</sup>	Combination well documented. Most with peripheral NeP. Useful combination for patients who do not tolerate either drug in larger doses, as well as sedative effect from TCA to improve sleep disturbance
SNRIs	I/II + B/C	Tesfaye et al <sup>12</sup> and Tannenber <sup>g</sup> et al <sup>13</sup>	Combination reasonably well documented. Used by some of the experts with good effect and fewer side effects than with TCA
SSRIs	III + C	None	Insufficient evidence available. SSRIs not relevant in the treatment of NeP
Opioids <sup>a</sup>	I + B	Gilron et al <sup>16</sup> , Hanna et al <sup>17</sup> and Caraceni et al <sup>18</sup>	Good evidence to support combination therapy. Frequently used in daily clinical practice
Other antiepileptics <sup>b</sup> (Na <sup>+</sup> channel blockers)	C	None	Insufficient evidence available. Combination could work in theory due to different mechanisms of action. Limited clinical experience
Cutaneous patches	I + A/C	Casale et al, <sup>19</sup> Meier et al <sup>20</sup> and Irving et al <sup>21</sup>	Mixed evidence and results for localized NeP. Patches add-on to oral therapy are used by some experts with good effect
Others	C	None	Insufficient evidence and clinical practice available

**Notes:** <sup>a</sup>Including synthetics. <sup>b</sup>Mainly sodium channel blockers, but also multiple mode of action drugs (valproic acid and topiramate).

**Abbreviations:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention; NeP, neuropathic pain; RCTs, randomized controlled trials; SNRIs, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

# Combinaison avec ADT

**Table 3** Combination therapy with TCAs<sup>a</sup>

TCAs combined with:	CDC rating of scientific evidence	RCTs testing the combination	Clinical practice experience concerning combinations
SNRIs	C	None	Insufficient evidence available. Overlap in mechanism of action makes the combination less useful in theory
SSRIs	D	None	Moderate evidence against the use of the combination
Opioids <sup>b</sup>	I + B	Mercadante et al, <sup>23</sup> Khoromi et al <sup>24</sup> and Gilron et al <sup>25</sup>	Good evidence to support this combination. Frequently used in daily clinical practice
Other antiepileptics <sup>c</sup> (Na <sup>+</sup> channel blockers)	C	None	Insufficient evidence available. Combination could work in theory due to different mechanisms of action. Limited clinical experience
Cutaneous patches	A/C	None	Insufficient evidence to support a recommendation for this combination therapy. Combination could work in theory
Others	C	None	Insufficient evidence to support a recommendation for this

**Notes:** <sup>a</sup>For the combination of TCAs and pregabalin/gabapentin see Table 2 above. <sup>b</sup>Including synthetics. <sup>c</sup>Mainly sodium channel blockers, but also multiple mode of action drugs (valproic acid and topiramate).

**Abbreviations:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention; RCTs, randomized controlled trials; SNRIs, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

# Combinaison avec ISRN

**Table 4** Combination therapy with SNRIs<sup>a</sup>

SNRIs combined with:	CDC rating of scientific evidence	RCTs testing the combination	Clinical practice experience concerning combinations
SSRIs	D	None	Moderate evidence against the use of the combination.
Opioids <sup>b</sup>	C	None	Insufficient evidence available. Combination could work in theory due to different mechanisms of action.
Other antiepileptics <sup>c</sup> (Na <sup>+</sup> channel blockers)	C	None	Insufficient evidence available. Most experts have no experience with the combination. Combination could work in theory.
Cutaneous patches	C	None	Insufficient evidence available. Combination could work in theory.
Others	C	None	Insufficient evidence to support a recommendation for this.

**Notes:** <sup>a</sup>For the combination of SNRIs and pregabalin/gabapentin see Table 2, and for the combination of SNRIs and TCAs see Table 3 above. <sup>b</sup>Including synthetics. <sup>c</sup>Mainly sodium channel blockers, but also multiple mode of action drugs (valproic acid and topiramate).

**Abbreviations:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention; RCTs, randomized controlled trials; SNRIs, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

# Autres résultats

---

- ISRS
  - Évidence C ou D
- Opiacés (discussion vs abus)
  - Évidence 1 avec gabapentinoïdes et ADT
  - Kétamine (30 mg/jour)
    - Expérience clinique lorsque les patients ne répondent pas aux Tx de 1 ou 2 ième ligne
  - Opioides/opioides (expérience clinique)
    - Tapentadol (Nucynta) via effet NA
  - Autres (expérience clinique)
    - Buprénorphine + Duloxétine

# Autres résultats

---

- Antiépileptiques (Topiramate, Mexilétine, Carbamazépine ect...)
  - Évidence de type C
- Timbre cutané (lidocaïne)
  - Évidence type C (sauf Gapa., ADT)
  - Utilisation lors de douleur localisée est jugée (expérience clinique) sécuritaire lorsque combinée avec thérapie locale...

# Discussions et conclusion des auteurs

---

- EBM et expérience clinique est plus importante au niveau de la neuropathie périphérique Vs neuropathie d'origine centrale
  - Mais en clinique les agents cités en neuropathie périphérique sont aussi utiles en neuropathie d'origine centrale
- Discussions nombreuses sur
  - Multiples combinaisons possibles
  - Vitesse d'ajustement des différentes posologies vs effets secondaires
  - Nécessité de développer des agents avec mécanisme d'action différent...

# Ce qui n'est pas mentionné...

---

- Gapentinoïdes
  - Posologie maximale à dépasser ?
  - Prégabaline posologie BID ? TID et ?
    - ED prn ( 1-2 Ed/semaine ou mois) ?
- ISRN
  - Aucune mention de venlafaxime Vs duloxétine
    - Nécessité de dépasser 150 mg/jour de venlafaxine pour effet NA ?
    - Duloxétine die ou bid ?
- ADT... sont-ils tous identiques ?

# Ce qui n'est pas mentionné...

## Mécanisme d'action

Medication	Serotonin	Norepinephrine	Dopamine —
<i>SSRI</i>			
Fluoxetine (Prozac)	++++	0/+	0
Sertraline (Zoloft)	++++	0/+	+
Paroxetine (Paxil)	+++++	+	0
Citalopram (Celexa)	++++	0	0
<i>Tricyclics</i>			
Desipramine (Norpramin)	+	+++++	0/+
Nortriptyline (Pamelor)	++	+++	0
Amitriptyline (Elavil)	++++	++++	0
Imipramine (Toframil)	+++	++	0/+
Doxepin (Sinequan)	+++	+	0
<i>Others</i>			
Bupropion (Wellbutrin)	0/+	+	+
Venlafaxine (Effexor)	++++	+++	0
Nefazodone (Serzone)	+++	0	0
Mirtazapine (Remeron)	+++	++++	0

## Mécanismes d'action de certains antidépresseurs

### Sources :

- Vigilance, Repentigny: Vigilance Santé inc. Version Février 2012, <http://www.vigilance.ca/en/rxvigilance/>
- Bezchlibnyk-Butler, K.Z., Jeffries, J.J. & Virani, A.S. [Eds.] (2007). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 17<sup>th</sup> edition. New York, USA: Hogrefe & Huber.
- Conrath, M. & Van Steenwinckelhttp, J. (2009). Rôle du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> de la sérotonine dans la douleur neuropathique périphérique. *Docteurs*, 10(3) 127-135.

### Inhibiteurs de la recapture de la norépinephrine et de la sérotonine (ISRN)

Nom	Bloque la recapture de la norépinephrine	Bloque la recapture de la sérotonine (5-HT)	Bloque la recapture 5-HT 2A (récepteur de la sérotonine qui pourrait avoir un effet bénéfique sur la douleur neuropathique périphérique)
Duloxetine (Cymbalta)	++++	++++	++
Venlafaxine (Effexor XR, etc.)	+	+++	-
Amitriptylline (Elavil, etc.)	+++	+++	+++
Desipramine (Norpramin, etc.)	+++++	++	++
Nortriptyline (Aventyl, etc.)	++++	++	+++

# Nanna B Finnerup

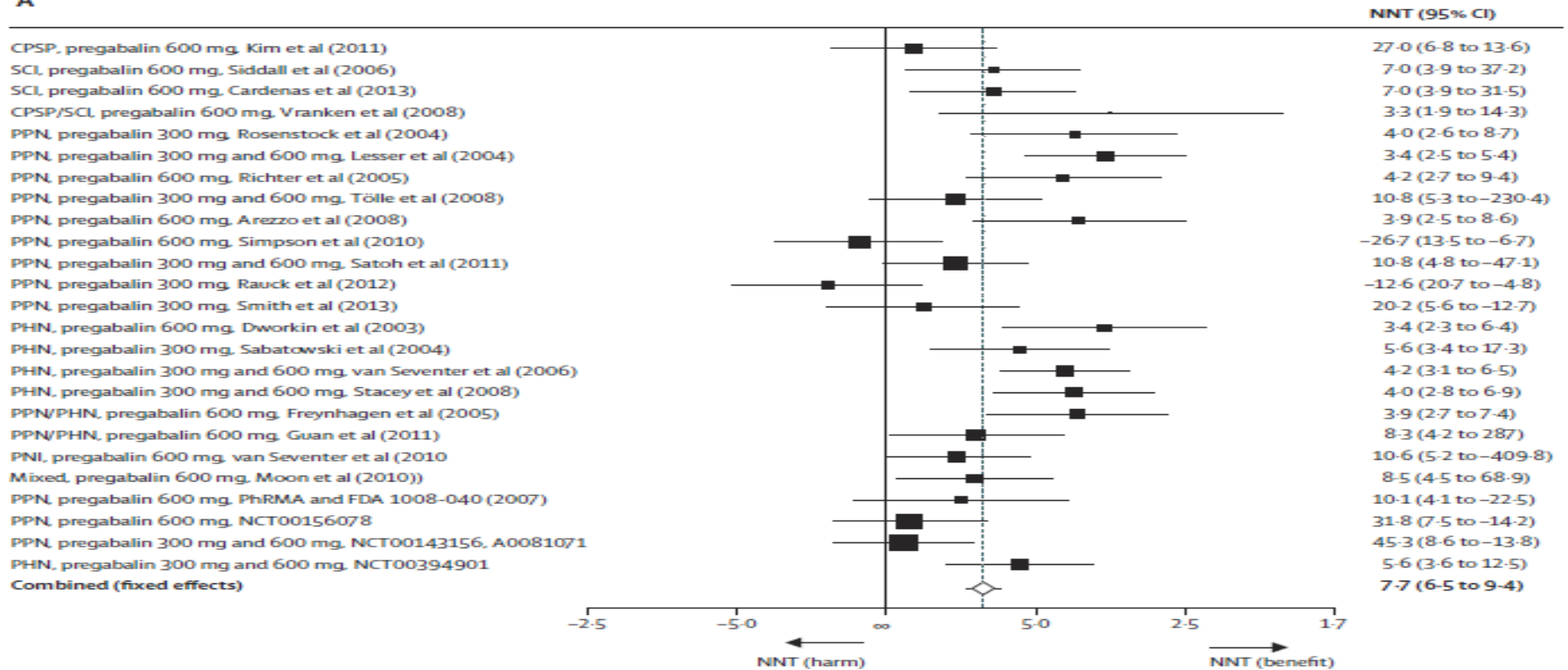
---

- Lancet Neurol 2015 (70 références)
- 4/2013 à 01/2014
  - Littérature depuis 1996 jusqu'à avril 2013
  - 229 études répertoriées (vs 1541)
    - NNT (30-50%) NNH (abandon d'un patient)
- Quelques résultats...

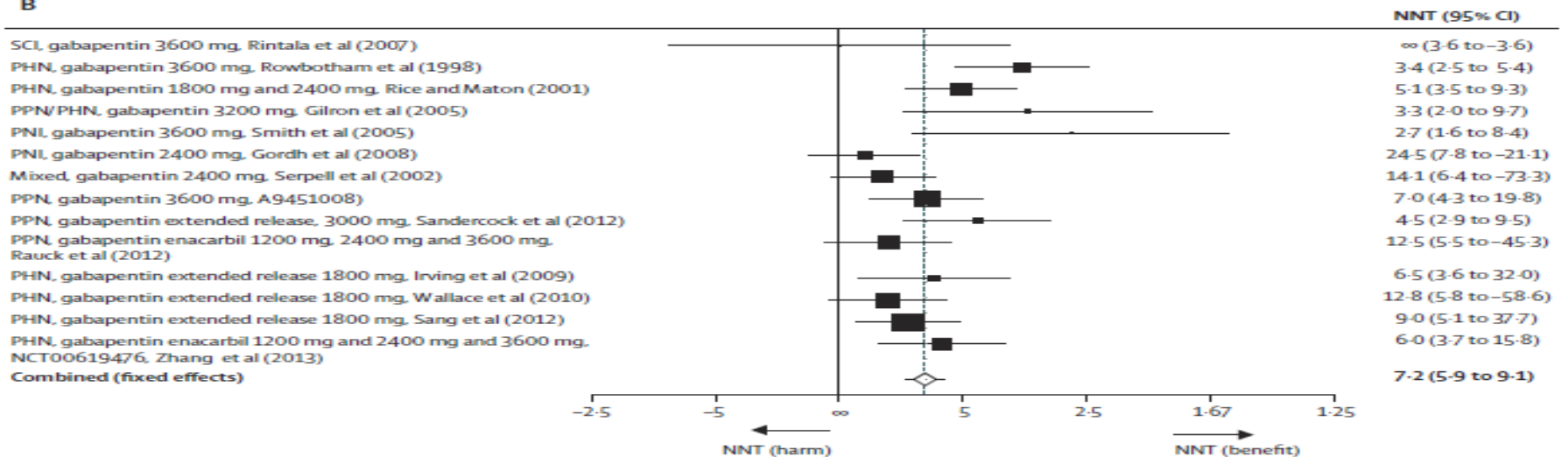




**A**



**B**



	Total daily dose and dose regimen	Recommendations
<b>Strong recommendations for use</b>		
Gapabentin	1200–3600 mg, in three divided doses	First line
Gabapentin extended release or enacarbil	1200–3600 mg, in two divided doses	First line
Pregabalin	300–600 mg, in two divided doses	First line
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine or venlafaxine*	60–120 mg, once a day (duloxetine); 150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25–150 mg, once a day or in two divided doses	First line†
<b>Weak recommendations for use</b>		
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30–60 min every 3 months	Second line ( peripheral neuropathic pain)‡
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line ( peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)
Strong opioids	Individual titration	Third line§

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (see appendix for details about the GRADE classification). \*Duloxetine is the most studied, and therefore recommended, of the serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors. †Tricyclic antidepressants generally have similar efficacy (appendix); tertiary amine tricyclic antidepressants (amitriptyline, imipramine, and clomipramine) are not recommended at doses greater than 75 mg/day in adults aged 65 years and older because of major anticholinergic and sedative side-effects and potential risk of falls;<sup>31</sup> an increased risk of sudden cardiac death has been reported with tricyclic antidepressants at doses greater than 100 mg daily.<sup>34</sup> ‡The long-term safety of repeated applications of high-concentration capsaicin patches in patients has not been clearly established, particularly with respect to degeneration of epidermal nerve fibres, which might be a cause for concern in progressive neuropathy. §Sustained release oxycodone and morphine have been the most studied opioids (maximum doses of 120 mg/day and 240 mg/day, respectively, in clinical trials; appendix); long-term opioid use might be associated with abuse, particularly at high doses, cognitive impairment, and endocrine and immunological changes.<sup>35–37</sup>


**Table 2: Drugs or drug classes with strong or weak recommendations for use based on the GRADE classification**

# Second article

---

REVIEW

**Ketamine for pain [version 1; referees: 2 approved]**

Kelly Jonkman, Albert Dahan , Tine van de Donk, Leon Aarts, Marieke Niesters,  
Monique van Velzen

Department of Anesthesiology, Anesthesia & Pain Research Unit, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

# Ketamine for pain

---

- F1000Research Sept.2017 (52 références)
- Auteurs (6)
  - Auteur principal : Dr Kelly Jonkman
  - Dr Albert Dahan Unité de recherche, dept. D'anesthésie, Leiden University Medical Center, Netherlands
    - Aucun conflit d'intérêt déclaré sauf AD ( 2 subventions de l'Eurocept BV)
- Réviseurs (2)
  - Dr Zenaide Quezado (National Institutes of Health, Bethesda)
  - Dr Stephan A Schug Cie Biopharma LTD

# Ketamine for pain

---

- Introduction...
  - Médicament le plus versatile en anesthésie
  - Utilisation depuis environ 50 années
  - Tx de la douleur chronique modérée à sévère
  - Récemment utilisé dans la dépression sévère ne répondant pas à la thérapie conventionnelle
  - Mécanisme d'action multiple:
    - Bloque le récepteur NMDA
      - Présent dans cerveau et m.é.
    - Interactions avec plusieurs autres récepteurs: Agoniste des R opioïdes, AMPA, GABA, cholinergiques, dopaminergiques, K, Ca, Na....

# Ketamine for pain

---

## o Introduction... (suite)

- Actuellement le débat porte sur les indications comme la douleur neuropathique et l'utilisation dans la douleur d'origine cancéreuse
- Actuellement, l'utilisation dans le Tx de la douleur est très limitée...
  - Malgré la publication d'études démontrant son efficacité
  - Manque de support au niveau des sociétés médicales et des recommandations dans les "guidelines" de pratique
- Pas de consensus quant à la posologie
- Analgésie: dose "sous-anesthésique" soit:
  - 0.5-0.6 mg/kg IV en 30-60 minutes... mais...

# Ketamine for pain

---

## o Pharmacologie (brièvement)

- Voie d'administration:
  - IV, IM, SC, orale, nasale, transdermique et rectale
  - Récemment en nébulisation (kétamine sans agent préservatif...)
- Métabolisme:
  - Cyt. P-450 = norkétamine et autres métabolites
    - Élimination rénale et biliaire sous forme de glucuronides
- Discussion sur l'importance de la kétamine Vs norkétamine Vs analgésie: possibilité d'hyperalgésie et d'allodynie lorsque la kétamine est utilisés à long terme dans la douleur neuropathique.

# Ketamine for pain

---

- Pharmacologie (brièvement)
  - Pharmacocinétique:
    - Rx lipophile donc passe la barrière SNC rapidement et facilement:
  - Discussion sur l'importance de la kétamine Vs l'analgésie: possibilité d'une action pharmacologique même si les niveaux sériques sont très bas
    - Mécanisme complet à lire !!!
    - SRC:  $T_{1/2} = 10.9 \pm 4$  jours même si les taux sériques de kétamine sont non détectables !!!

# Ketamine for pain

---

- Principaux effets secondaires
  - Effets de types schizophréniques
    - Hallucination
    - Idées paranoïdes
    - Dépersonnalisation
    - Attaque de panique
  - Traitement: Benzodiazépine ou autre médication Ex: halopéridol
  - Autres effets secondaires (long terme)
    - Hypertension
    - Cystite hémorragique
    - Hépatite

# Ketamine for pain

---

## ○ Méthode

- Recherche d'articles de revues systématiques
- Méta-analyse dans différentes banques de données
  - PubMed
  - Web of Science
  - Embase
  - Cochrane Library (mars 2017)
- 190 articles
- 29 articles retenus pour cette publication

**Table 1. Description of studies retrieved from the literature.**

	Type of study	Included trials, number	Patients, number*	Favorable ketamine outcome?	Comments
<b>Ketamine for acute pain (emergency or pre-hospital setting)</b>					
Lee and Lee (2016) <sup>21</sup>	Meta-analysis	6	438	No	
Motov <i>et al.</i> (2016) <sup>22</sup>	Literature review	8	NA	Yes	
Sin <i>et al.</i> (2015) <sup>23</sup>	Literature review	4	428	No	
Jennings <i>et al.</i> (2011) <sup>24</sup>	Literature review	6	340	-	Insufficient quantitative data available
Duncan and Riley (2016) <sup>25</sup>	Literature review	2	158	No	
<b>Ketamine for acute postoperative pain</b>					
Michelet <i>et al.</i> (2016) <sup>26</sup>	Meta-analysis	11	508	No	Study in children; trial sequential analysis
Assouline <i>et al.</i> (2016) <sup>27</sup>	Meta-analysis	19	1,453	Yes	Population includes children; trial sequential analysis
Wang <i>et al.</i> (2016) <sup>28</sup>	Meta-analysis	36	3,502	Yes	
Mayhood and Cress (2015) <sup>29</sup>	Meta-analysis	5	NA	Yes	Ketamine preoperatively given as gargle
Cho <i>et al.</i> (2014) <sup>30</sup>	Meta-analysis	24	1,257	Yes	Tonsillectomy in children
Ding <i>et al.</i> (2014) <sup>31</sup>	Meta-analysis	7	492	Yes	Ketamine + morphine versus morphine
Tong <i>et al.</i> (2014) <sup>32</sup>	Meta-analysis	10	522	Yes	Tonsillectomy in children
Yang <i>et al.</i> (2014) <sup>33</sup>	Meta-analysis	5	266	Yes	
Mathews <i>et al.</i> (2012) <sup>34</sup>	Literature review	9	NA	Yes	Study includes RCTs and systematic reviews
Dahmani <i>et al.</i> (2011) <sup>35</sup>	Meta-analysis	35	1,925	Yes	Children; systemic, local, and caudal ketamine studied
Laskowski <i>et al.</i> (2011) <sup>36</sup>	Meta-analysis	70	4,071	Yes	
Bell <i>et al.</i> (2009) <sup>37</sup>	Meta-analysis	37	2,240	Yes	
Elia and Tramèr (2005) <sup>38</sup>	Meta-analysis	53	2,839	Yes	Population includes children
Subramaniam <i>et al.</i> (2004) <sup>39</sup>	Meta-analysis	37	2,385	Yes	Studies in children included
<b>Ketamine for prevention of persistent postoperative pain</b>					
Klatt <i>et al.</i> (2015) <sup>40</sup>	Meta-analysis	10	784	No	
McNicol <i>et al.</i> (2014) <sup>41</sup>	Meta-analysis	17	1,015	No	
<b>Ketamine for chronic non-cancer pain</b>					
Bell (2009) <sup>20</sup>	Literature review	29	579	No	Acute but no sustained pain relief
Maher <i>et al.</i> (2017) <sup>42</sup>	Literature review	26	315	No	Variable effects depending on protocol
Connolly <i>et al.</i> (2015) <sup>43</sup>	Literature review	45	NA	No	Ketamine in CRPS; includes reviews, RCTs, observational studies, and case reports
Noppers <i>et al.</i> (2010) <sup>44</sup>	Literature review	36	776	No	Acute pain; sustained pain relief when administered for at least 10 hours
Blonk <i>et al.</i> (2010) <sup>45</sup>	Literature review	20	166	No	Studies on oral ketamine
<b>Ketamine for cancer pain</b>					
Jonkman <i>et al.</i> (2017) <sup>5</sup>	Literature review	4	245	No	
Bredlau <i>et al.</i> (2013) <sup>46</sup>	Literature review	11	483	Effect in some patients	Includes five RCTs and six uncontrolled studies
Bell <i>et al.</i> (2012) <sup>47</sup>	Meta-analysis	2	30	-	Evidence is insufficient

\*Includes treatment and control. CRPS complex regional pain syndrome; NA, not available; RCT, randomized controlled trial.

# Ketamine for pain

---

- Kétamine dans la douleur d'origine cancéreuse
  - Seulement 3 revues systématiques retrouvées
  - Article de 2017 (Jonkman K et al)
    - Revue de 4 études
      - Total de 245 patients
      - Kétamine utilisé en adjuvant aux opioïdes
      - Traitement par voie orale, IV et SC
      - Études incluant l'utilisation par voie épidurale ou intrathécale non incluses

# Ketamine for pain

---

- Kétamine dans la douleur d'origine non cancéreuse
  - Seulement 5 revues descriptives retrouvées dont 3 depuis 2010
    - Conditions cliniques très variables: douleur neuropathique chronique, douleur neuropathique périphérique, SRC, migraine chronique, fibromyalgie, trauma de la moëlle épinière ect...
  - Article de Nopper et al. (2010)
    - Revue de 36 études prospectives
    - Total de 776 patients
    - Conditions cliniques douloureuses très variables...

# Ketamine for pain

---

## ○ Discussion

- Douleur post-op (incluant Cx cancéreuse)
  - Kétamine = très efficace pour ↓ consommation des opioïdes en post-op.
  - Absence d'effets secondaires de types schizophréniques...
- Douleur chronique d'origine cancéreuse et non cancéreuse
  - Kétamine = manque d'évidence clinique mais...
    - Utilisation clinique importante et publiées sous forme de cas-patients ou d'études "ouvertes"
    - Posologie et mode d'administration variés rendent les conclusions difficiles
    - Importance de la posologie et de la "titration"

# Ketamine for pain

---

- Discussion (suite)
  - Durée de perfusion IV
  - Effet antidépresseur vs effet analgésique dans la douleur chronique
    - Qualité de vie non mesurée dans les études Vs échelle de douleur (0-10) ?
- Conclusion
  - Douleur post-op = Kétamine est efficace
  - Douleur aiguë, Douleur chronique d'origine cancéreuse et non cancéreuse = manque d'évidence scientifique



# Ketamine for cancer pain

---



## Ketamine for cancer pain: what is the evidence?

---

*Kelly Jonkman, Tine van de Donk, and Albert Dahan*

---

# Ketamine for cancer pain

---

## ○ Méthode

- Recherche de littérature dans différentes banques de données dont Cochrane (oct.2016)
  - 4 études contrôlées et randomisées

## ○ Hardy et al (2012) (kétamine = adjuvant)

- 185 patients (étude contre placebo)
- Échelle de douleur > 3
- Kétamine 100mg/jour SC ad 500mg/jour
- Durée de l'étude = 5 jours !!!???
- NNT 25 NNH 6 !!!

# Ketamine for cancer pain

---

- Salas et al (2012)
  - 20 patients (douleur  $5.8 \pm 1.8$ )
  - Morphine IV (n=11 Kétamine 0.5-1 mg/kg IV)
  - Aucune différence entre les 2 groupes...
- Ichizuka et al (2007)
  - 30 patients
  - Kétamine 10 mg po q 8 heures
- Mercadante et al (2000)
  - 10 patients
  - Kétamine 0.25 et 0.5 mg/kg IV en 30 minutes
  - Évaluation à 180 min. favorable pour Kétamine

# Ketamine for cancer pain

---

## ○ Discussion

- Faible posologie de la kétamine utilisée
- Durée de 5 jours ( Hardy et al)
- Douleur neuropathique ?
- Capacité fonctionnelle non évaluée
  - Non mesurée avec échelle de douleur
- Composante "activité antidépressive" ???
- Approche personnalisée en SP compromise dans les études

## ○ Conclusion

- Les études actuelles...

# Conclusion à la conclusion

---

- Place de la Kétamine en clinique
  - Douleur neuropathique sévère > 7
  - Principalement douleur neuropathique ou douleur mixte avec une prédominance de douleur neuropathique
  - Utilisée en dernier recours (topiramate et cie)
- Posologie
  - Kétamine IV (urgence)
  - Kétamine SC (Unités SP, CH, CHSLD)
    - Kétamine Vs examen "douloureux" (radio, IRM)
  - Kétamine orale (Unité SP, CH, CHSLD , domicile, chronicité)

# Conclusion à la conclusion

---

- Effets secondaires (pour ↓ NNH de 6)
  - Effets de dissociation : nécessité de prophylaxie chez les patients anxieux (vulnérables) et chez les patients recevant plus de 100 mg/jour
    - Benzodiazépine Ex lorazépam 0.5-1mg 2-3/jour
    - Autre médication Ex halopéridol 0.5 mg 1-2/jour
- Kétamine utilisé en adjuvant aux opioïdes ....donc
  - Importance +++ d'ajuster la posologie des opioïdes car beaucoup des effets secondaires rapportés sont de types "opioïdes"
  - Importance d'établir la posologie et la voie d'administration

# Troisième article

---

## Douleurs aiguës et chroniques induites par les traitements médicamenteux du cancer



*Acute and chronic pains led by the drug therapies of the cancer*



Fabienne Marcaillou

Christine Villatte<sup>a</sup>, Nicolas Authier<sup>b</sup>, Pascale Picard<sup>b</sup>,  
Fabienne Marcaillou<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> *Unité de coordination des soins oncologiques de support, consultation douleur, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand cedex, France*

<sup>b</sup> *Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, 59, rue Montalembert, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand cedex, France*

Reçu le 4 janvier 2017 ; accepté le 19 février 2017

Disponible sur Internet le 14 avril 2017

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Article de revue publié 2017
  - Douleurs Évaluation-Diagnostic-Traitement (2017) 18, 78-86
- 58 références
- Auteure principale: Dr Fabienne Marcaillon
  - Champ professionnel : évaluation et traitement de la douleur
- Déclaration: aucun conflit d'intérêt

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

## ○ Introduction

- Douleur = Sx fréquent en SP
- France: 300,000/an nouveaux Dx
  - Douleur d'origine cancéreuse touche 2-3 millions pts
- Survie des patients augmentée
  - Douleur iatrogène reliée aux chimiothérapies sont importantes
    - Étude de 2010 (INCA en France) a démontré: 53% des pts avaient une douleur d'origine cancéreuse
      - 50% d'entre eux = douleur chronique
      - 1/3 de ces pts = douleur neuropathique (DN4 +)
      - Tx anticancéreux = possibilité de douleur aiguë dont 10-15% sont de douleurs chroniques neuropathiques

## Encadré 1. Douleurs associées aux traitements médicamenteux anticancéreux [9–11]

Douleurs aiguës (et subaiguës) induites par les médicaments anticancéreux :

- douleurs aiguës associées à une chimiotoxicité :
  - mucites (5 fluoro-uracile, capécitabine, bévacizumab, cétuximab...),
  - syndrome palmoplantaire (5 fluoro-uracile, capécitabine...),
  - neuropathies périphériques aiguës douloureuses (oxaliplatine, taxanes...),
  - céphalées : syndrome méningé (méthotrexate intrathécal), thromboses veineuses de la dure-mère avec la L-asparaginase, céphalées de l'acide transrétinoïque,
  - douleur musculosquelettiques (taxanes, acide transrétinoïque),
  - douleurs thoraciques angineuses du 5-fluoro-uracile, à la farmorubicine ou la vinorelbine,
  - ischémie digitale aiguë (bléomycine, vincristine ou le cisplatine) ;
- douleurs aiguës associées à l'hormonothérapie : douleurs musculosquelettiques diffuses ;
- douleurs aiguës liées à l'immunothérapie : syndrome pseudogrippal ;
- douleurs aiguës dues aux facteurs de croissance hématopoïétiques : douleurs musculosquelettiques ; syndrome pseudogrippal ;
- douleurs aiguës induites par les bisphosphonates : syndrome pseudogrippal, conjonctivite, uvéite, douleurs esophagiennes.

Douleurs chroniques dues aux médicaments

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Les mucites (5-Fu et cie)
  - Inflammation de la cavité buccale ou oropharyngée
    - Ad estomac et intestin...
  - Sensation de brûlure + modification quantitative et/ou qualitative de la salive
  - Possibilité d'aphtes, douleur, saignements, ulcères, surinfections (C. Albicans/Herpès simplex)
  - Prévention et le traitement = hygiène buccodentaire/bain de bouche et si saignements = ac. Tranexaminique possible
  - Tx analgésique local ou systémique

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Le syndrome palmoplantaire
  - Fréquence : 40-90% des perfusions 5-Fu
  - Rash érythémateux localisé (paume, plante des pieds)
    - Présence de douleur de type brûlure, paresthésie douloureuse et invalidante
      - Physiopathologie inconnue
    - Survenue brutale et intense
    - Débute par rougeur/sécheresse cutanée → bulles → desquamation (puis guérison)
  - Traitement symptomatique (crème hydratante)

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Syndrome pseudogrippal
  - Secondaire avec Tx d'immunothérapie (cytokines), bisphosphonates
  - Signes généraux: asthénie, fièvre, faiblesse, céphalée, vertiges, myalgie et arthralgie
  - Traitement: acétaminophène (en prophylaxie) habituellement efficace
- Céphalées (aiguë habituellement)
  - Secondaire aux thérapies ciblées (anticorps, molécules inhibitrices de la tyrosine-kinase)
  - Fréquence: 10-53% (imatinib), 21-39% (nilotinib), 12-56% (dasatinib), 10% et + (sunitinib, sorafénib)

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Céphalées (suite)
  - Un des Sx présents lors de méningite aseptique survenant dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose de charge de cétuximab
- Neuropathies périphériques
  - Neuropathie habituellement sensitive (parfois motrice) , symétrique
    - Parfois sous forme d'une zone d'hypoesthésie
    - Elles sont dose-dépendantes
  - Processus physiopathologique très hétérogènes (cf tableau suivant)

Tableau 1 Spécificités des NP en fonction des produits de chimiothérapie [12,21–31].

Produits	Types de NP	Particularités	Risque NP chroniques
<i>Vinca-alkaloïdes</i>			
Vincristine	Sensitivomotrices et du système nerveux autonome	La plus neurotoxique Prévalence : 75 % pour des doses cumulées de 10 mg/m <sup>2</sup> Atteinte possible des nerfs crâniens	+
Vinorelbine	Plutôt sensitive	10 à 15 % des cas	–
<i>Taxanes</i>			
Paclitaxel	Sensitive ou sensitivomotrice mais à prédominance sensitive	Prévalence paclitaxel : > 50 % pour des doses de plus de 250 mg/m <sup>2</sup>	+++
Docétaxel			++
<i>Sels de platine</i>			
Cisplatine	Sensitivomotrice	Toxicité à long terme env 28 %	+++
Oxaliplatine	Sensitive hypersensibilité spécifique au froid	NP A : 80 % dès la 1 <sup>re</sup> cure NP C : dose dépendante : 800 mg/m <sup>2</sup> , lentement régressive sauf pour 15 à 20 %	+
Thalidomide	Sensitive		++
<i>Thérapie ciblée</i>			
Bortézomib	Sensitive	30–60 %	++
Imatinib	Sensitive	4 %	?
<i>Epothilone</i>			
Ixabépilone		50 % NP sévère pour doses supérieures à 25 mg/m <sup>2</sup>	?

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Neuropathies périphériques (suite)
  - Neurotoxicité accrue si combinaison de taxanes et de platines (taux variant de 25-71%)
  - Âge ne serait pas un facteur important
  - Importance de faire le Dx différentiel de la neuropathie paranéoplasique Vs les autres étiologies: carences vitaminiques, diabète, alcoolisme chronique, infection à VIH, association à des médicaments neurotoxiques (autres que chimio), antécédents de neuropathies familiales ou de Syndrome de Guillain-Barré

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Neuropathies périphériques (suite)
  - Examens électrophysiologiques pas utiles pour détecter précocement les neuropathies induites en chimiothérapie
  - Vérifier dès le début les symptômes et l'impact sur la qualité de vie
  - Réversibilité à l'arrêt du traitement en 3 ou 4 mois dans environ 2/3 des cas
  - Prévention est essentielle : identifier rapidement la douleur, réfrigération des extrémités pendant l'administration de l'agent

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Neuropathies périphériques (suite)
  - Traitement: pas de traitement spécifique...utilisation des mêmes agents que pour les autres neuropathies
- Douleurs musculosquelettiques
  - Taxanes responsables des myalgies et arthralgies dans 10-20% des cas
    - Débutant 1 à 4 jours après leur administration
    - Durée de 3 à 7 jours
    - Tableau clinique ~ fibromyalgie et pouvant se chroniciser...
    - Douleur réversible (en 2-5 jours) à l'arrêt et répond à l'acétaminophène ou aux AINS

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Douleurs musculosquelettiques (suite)
  - Interférons et agents de l'EPO: (estimation jusqu'à 59%) dont des myalgies sévères (13%)
  - Autres agents impliqués: alcaloïdes de la Vinca (vinorébline), certains inhibiteurs de la tyrosine kinase, anticorps monoclonaux et agents de G-CSF
- Symptômes douloureux précoces
  - Conjonctivite
    - Habituellement bénin et accompagne souvent le syndrome pseudo grippal (Bisphosphonates IV)

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Douleurs musculosquelettiques (suite)
  - Interférons et agents de l'EPO: (estimation jusqu'à 59%) dont des myalgies sévères (13%)
  - Autres agents impliqués: alcaloïdes de la Vinca (vinorébline), certains inhibiteurs de la tyrosine kinase, anticorps monoclonaux et agents de G-CSF
  - Traitement: habituellement: acétaminophène, AINS (opioïdes habituellement non nécessaire)

# Cas particulier des bisphosphonates

---

- Symptômes douloureux précoces
  - Syndrome pseudogrippal (déjà traité)
  - Conjonctivite
    - Habituellement bénin et accompagne souvent le syndrome pseudo grippal (Bisphosphonates IV)
  - L'uvéite (douleur oculaire)
    - Débute rapidement (24-72 heures) après le Tx des bisphosphonates
    - Incidence faible: 0.05% à 1%
    - Réversible à l'arrêt de l'agent ± cortico. Local

# Cas particulier des bisphosphonates

---

- Symptômes douloureux tardifs
  - Ostéonécrose maxillaire
    - Incidence ~ 0.8-12 % (sous-estimé ?)
      - ↑ incidence après 3 ans de Tx avec bisphosphonates
    - Sx = apparition d'une douleur spontanée modérée à sévère de la mâchoire lors de la mastication/brossage des dents.
    - Maxillaire inférieur 2 fois plus concerné que le maxillaire supérieur
    - Notion de Cx dentaire récente dans 60% des cas
    - Tx = prévention (bon hygiène dentaire, vit D + Ca si carence)
      - Débridement conservateur de l'os nécrosé + gestion de l'infection si présente

# Cas particulier des bisphosphonates

---

- Symptômes douloureux tardifs (suite)
  - Fractures atypiques sous trochantériennes fémorales
    - Récemment décrit (littérature) depuis 2007
    - Suspectée chez un patient traité avec un bisphosphonate présentant des douleurs, une faiblesse ou un inconfort au niveau de la cuisse

**Encadré 4. Critères diagnostiques de suspicion de fractures atypiques sous trochantériennes induites par les bisphosphonates (ASBMR, 2010)**

- Survenue spontanée, ou lors d'une rotation du bassin, ou avec traumatisme minime.
- Affectent la diaphyse fémorale, parfois bifémorale.
- Avec corticale externe du fémur épaissie.
- Trait de fracture horizontal.

# Cas particulier des anti-aromatases

---

- Les anti-aromatases: Anastrozole (Arimidex®) et cie...
  - Étude rétrospective de Mao de 2009 : 300 ptes traitées pour cancer du sein ayant reçues des anti-aromatases
    - 47% ont présenté douleurs diffuses (myalgies/arthralgies)
    - Pic maximal de survenue (75%) dans les 3 mois après le début du Traitement
    - Douleurs modérées-sévères proche ~ fibromyalgie qui sont d'apparition plus tardives et potentiellement moins réversibles.
    - Tx = AINS associé ou pas avec autres agents

# Douleurs aiguës et chroniques...

---

- Conclusion des auteurs
  - Douleurs aiguës ou chroniques induites par les Tx du cancer peuvent diminuer la qualité de vie des patients
  - Neuropathies et les douleurs musculosquelettiques peuvent se chroniciser après l'arrêt des traitements anticancéreux
  - Ces douleurs sont parfois plus pénible pour le patient que de vivre avec le cancer
  - Nécessité de les prévenir (lorsque possible), de les identifier afin de les traiter rapidement

# Questions ???

---

