

DOULEUR DUE AU CANCER : CHANGEMENT D'OPIOÏDE OU DE VOIE D'ADMINISTRATION

P. Poulain, N. Michenot, S. Rostaing, E. Collin, T. Delorme, L. Baron, S. Faure, P. Hubault, C. Minello, M. Filbet, D. Ammar, C. Delorme, G. Chvetzoff, N. Jovenin, I. Krakowski.

Trois sociétés savantes, l'AFSOS, la SFAP et la SFETD, ont été à l'initiative de la création d'un groupe de travail dans le cadre de la réactualisation des Standards Options et Recommandations (SOR) pour la prise en charge de la Douleur due au Cancer (1). Ce groupe d'experts issus de ces sociétés, a établi des recommandations concernant les différents opioïdes disponibles et les ratios de changement d'opioïde à partir de la morphine (2). Le document présent concerne les généralités sur le changement d'opioïde ou de voie d'administration et des ratios de changement avec un tableau les synthétisant.

1 - CHANGEMENT D'OPIOÏDE

La rotation des opioïdes a été définie la première fois en 1995 par Bruera et coll (3). Elle se définit par le changement systématique d'un opioïde par un autre en prévention de l'apparition d'une tolérance ; l'intérêt de cette procédure n'a pas été démontrée par les études disponibles à ce jour (4,5).

Nous préférons employer la notion de changement d'opioïde qui se justifie lorsqu'il survient des effets indésirables intolérables pour une efficacité antalgique insuffisante pour le patient. En pratique, un changement est proposé dans les conditions suivantes:

- . Apparition d'effets indésirables intolérables, lors d'augmentations de posologie, pendant une titration, en particulier troubles des fonctions cognitives et sédation, hallucinations, myoclonies et nausées. Ici, le changement d'opioïde s'envisage après avoir éliminé une autre cause (non liée à l'opioïde en cours) et lorsque les traitements symptomatiques ne sont pas efficaces ou pas envisageables.
- . Mauvaise qualité de l'antalgie, malgré une titration ou une réadaptation des posologies et la prise en compte de l'étiologie (inflammation, neuropathies, état émotionnel...)
- . Interractions médicamenteuses (par exemple avec des médicaments métabolisés par le même cytochrome ...)
- . Simplification d'un traitement pour faciliter un retour à domicile ou une modification du lieu d'accueil du patient.
- . Modification de la situation clinique du patient (malabsorption digestive, insuffisance hépatique ou rénale ...) (6)
- . Demande argumentée du patient

Tableau de synthèse des différents motifs et situations conduisant à un changement de molécule et/ou de voie d'administration.

Motif conduisant au changement	Situations concrètes	Exemples
Traitement non efficace	Majoration adaptée de l'opioïde en cours. - 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.	Majoration de plus de 50% de la posologie chaque jour depuis 3 jours sans aucun effet antalgique.
Effet indésirable limitant et persistant imputé à l'opioïde	Traitement entraînant un effet indésirable qui altère la qualité de vie au quotidien : <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 ...)
Le traitement en cours ne peut plus être administré	La voie d'administration utilisée n'est plus possible	<ul style="list-style-type: none"> - voie digestive peu fiable ou impossible - Troubles de la vigilance et de la déglutition rendant difficile une administration PO - voie IV (PAC) plus utilisable...
Le traitement en cours présente un risque	La situation du patient a changé	Risque lié à la situation du patient : <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance rénale - insuffisance hépatique - troubles cognitifs sévères Risques non liés au patient : <ul style="list-style-type: none"> - nouveau médicament entraînant une interaction métabolique avec l'opioïde en cours
Le traitement doit être simplifié	Les circonstances, ou le lieu de vie conduisent à changer le traitement.	<ul style="list-style-type: none"> - relais oral ou transdermique d'une PCA IV utilisée dans le cadre d'une titration rapide - diminution du nombre de médicaments PO ou IV

		- La galénique n'est plus adaptée à la posologie ...
Demande du patient	Le résultat antalgique est correct, les effets indésirables acceptables, les contraintes acceptables Mais le patient souhaite changer	

Il est possible de réaliser un changement d'opioïdes entre tous les agonistes purs opioïdes disponibles en France : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, méthadone (*accord professionnel*). Le Tapentadol dispose d'une AMM mais n'est pas commercialisé à ce jour. En tenant compte de ses particularités (opioïde partiellement agoniste avec un effet plafond) la buprénorphine peut aussi être utilisée.

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 (*accord professionnel*).

L'équianalgie 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. Chez l'homme, il existe d'importantes variations inter et intraindividuelles. Désormais il convient de se baser sur des ratios de changement qui privilégient la sécurité (fourchette basse des ratio équianalgiques). Ce changement en sécurité requiert le plus souvent une nouvelle titration de dose pour le second opioïde, et évite les surdosages. Les modalités d'administration du nouvel opioïde doivent prendre en compte le motif du changement, la pharmacocinétique de la forme galénique utilisée, l'état métabolique du patient. (*accord professionnel*).

2 - CHANGEMENT DE MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Les recommandations préconisent la voie d'administration la plus simple possible (OMS, EAPC) c'est à dire voie orale, voie transdermique, transmuqueuse.

Pratiquée sur indication médicales parce que :

- La voie utilisée devient impossible ou inadaptée
- Le contrôle de la douleur est mauvais, malgré un traitement bien conduit (changement de voie seule ou changement de voie et de molécule)
- Il existe des effets indésirables imputables à la voie d'administration
- La douleur est instable
- Une titration rapide est nécessaire (passage transitoire par la voie IV)
- Le patient n'est pas compliant
- Le patient le souhaite
- l'état de conscience du patient se modifie et la voie ne peut plus être utilisée ainsi
- Le lieu de vie du patient se modifie

En raison de :

- Difficultés de déglutition : lésions des muqueuses buccales et œsophagiennes, fausses-routes
- Fistules oeso-trachéales des cancers des voies aéro-digestives supérieures,
- Compressions œsophagiennes chez des malades ne nécessitant pas une nutrition par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie.
- Anorexie, polymédications orales, etc.
- Malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhées profuses, etc. : Ces situations peuvent compromettre l'absorption de la morphine, en particulier des formes à libération prolongée. Il faut alors passer à une autre voie d'administration.
- Sub-occlusion ou occlusion chroniques : carcinose péritonéale, obstacle digestif, etc.
- Nausées et vomissements non contrôlés par un traitement symptomatique : radiothérapie ou chimiothérapie en cours.
- Troubles métaboliques (natrémie, calcémie, insuffisance rénale, hépatique...),
- Troubles cognitifs et de la vigilance.
- En raison de mise en danger du patient par lui-même ou par son entourage

3 – RATIO DE CHANGEMENT

Des précédentes recommandations du groupe de travail AFSOS/SFAP/SFETD concernant les ratio de changement concernant l'oxycodone (7), la méthadone (8) et la morphine (2), stipulent que :

- Les modalités d'administration du nouvel opioïde doivent prendre en compte le motif du changement (inefficacité ou intolérance), la pharmacocinétique de la molécule en question, la cinétique de libération de la forme galénique utilisée, l'état métabolique du patient et des éventuelles interactions médicamenteuses.
- Les modalités recommandées de changement (changement de molécule ou changement de voies d'administration) sont de type « *stop and go* » pour le traitement de fond et en tenant compte de la cinétique des opioïdes utilisés, c'est-à-dire arrêt avec relais immédiat.
- Par sécurité, les ratio de changement sont basés sur la fourchette basse des ratio publiés dans la littérature, avant de procéder à une nouvelle titration pour atteindre la dose antalgique efficace. En conséquence, les ratio de changement sont différents en fonction du sens dans lequel ce changement est effectué, ce qui conduit à présenter une synthèse des ratio préconisés en deux tableaux, la lecture ne pouvant se faire que dans un sens (tableaux ci-dessous). Compte tenu de la complexité de lecture de ces tableaux et des risques d'erreur de calcul, un site web « OPIOCONVERT » a été développé et optimisé pour la navigation compatible ordinateur, smartphones Apple et Android.

RATIO DE CHANGEMENT D'OPIOÏDE ET DE VOIE D'ADMINISTRATION

En noir, ratios pour lesquels on retrouve des données dans la littérature

En vert, ratios issus de l'expérience clinique des experts

Le tableau se lit de gauche à droite

Dose →	Morphine PO (mg/24h)	Morphine IV (mg/24h)	Morphine SC (mg/24h)	Oxycodone PO (mg/24h)	Oxycodone IV ou SC (mg/24h)	Patch Fentanyl (µg/h)	Hydromorphone PO (mg/24h)	Méthadone PO (mg/24h)
Morphine PO (mg/24h)	/	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 (mg/24h)	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 (mg/24h)	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 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 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 minimum de 1h entre les prises
Oxycodone PO (mg/24h)	1 :1,5 multiplier la dose d'oxycodone PO par 1,5	1 :0,5 multiplier la dose d'oxycodone PO par 0,5	1 :0,75 multiplier la dose d'oxycodone PO par 0,75	/	2 :1 diviser la dose d'oxycodone PO par 2	67 :1 diviser la dose d'oxycodone PO par 67 et multiplier par 1000 pour convertir en µg	5 :1 diviser la dose d'oxycodone PO par 5	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/6,7 de la dose journalière d'oxycodone PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1h entre les prises

						puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h		
Dose →	Morphine PO	Morphine IV	Morphine SC	Oxycodone PO	Oxycodone IV ou SC	Patch Fentanyl	Hydromorphone PO	Méthadone PO
Oxycodone IV ou SC (mg/24h)	1 :2 multiplier la dose d'oxycodone IV par 2	1 :1 même dose	1 :1 même dose	1 :1,25 multiplier la dose d'oxycodone IV par 1,25		50 :1 diviser la dose d'oxycodone 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 d'oxycodone IV par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5 de la dose journalière d'oxycodone IV, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1h entre les prises
Patch Fentanyl (µg/h)	1 :70 multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (=dose des 24h en mg) par 70 pour obtenir la dose de morphine PO	1 :35 multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (=dose des 24h en mg) par 35 pour obtenir la dose de morphine IV	1 :35 multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (=dose des 24h en mg) par 35 pour obtenir la dose de morphine SC	1 :35 multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (=dose des 24h en mg) par 35 pour obtenir la dose d'oxycodone PO	1 :23 multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (=dose des 24h en mg) par 23 pour obtenir la dose d'oxycodone IV		1 :9,3 multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (=dose des 24h en mg) par 9,3 pour obtenir la dose d'hydromorphone PO	titration avec prise unitaire de méthadone = multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (=dose des 24h en mg) par 7 pour obtenir la dose de méthadone par prise, sans dépasser 30 mg par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1h entre les prises
Hydromorphone PO (mg/24h)	1 :5 multiplier la dose d'hydromorphone PO par 5	1 :1,67 multiplier la dose d'hydromorphone PO par 1,67	1 :2,5 multiplier la dose d'hydromorphone PO par 2,5	1 :2,5 multiplier la dose d'hydromorphone PO par 2,5	1 :1,67 multiplier la dose d'hydromorphone PO par 1,67	20 :1 diviser la dose d'hydromorphone PO par 20 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		titration avec prise unitaire de méthadone = 1/2 de la dose journalière d'hydromorphone PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1h entre les prises
Méthadone PO (mg/24h)	1 :2	1 :1 même dose	1 :1 même dose	1 :1 même dose	1 :1 même dose	50 :1	1 :0,27	

	multiplier la dose de méthadone par 2					diviser la dose de méthadone 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 $\mu\text{g/h}$	multiplier la dose de méthadone par 0,27	
--	---------------------------------------	--	--	--	--	---	--	--

Bibliographie

- 1 Krakovski I, Theobald S, Balp L, Bonnefoi MP, Chvetzoff G, Collard O, Collin E, Couturier M, Delorme T, Duclos R, Eschali r A, Fergane B, Larue F, Magnet M, Minello C, Navez ML, Richard A, Richard B, Rostaing-Rigattieri, Rousselot H, Santolaria N, Tortoling G, Toussaint S, Vuillemin N, Wagner JP, Fabre N. Standards, options and recommendations for the use of medical analgesics for the treatment of pain arising from excess nociception in adults with cancer (update 2002). *Bull Cancer*, 2002. 89(12): p. 1067-74.
- 2 Michenot N, Rostaing S, Baron L, Faure S, Jovenin N, Hubault P, Delorme T, Collin E, Filbet M, Chvetzoff G, Delorme C, Minello C, Magnet M, Ammar D, Krakowski I, Poulain P. La morphine dans le cadre du changement d'opioïdes ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur due au cancer. *Bull Cancer* (sous presse)
- 3 De Stoutz ND, Bruera E and Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manag* 1995; 10: 378–384
25(5): 494-503
- 4 European Palliative Care Research Collaborative Pain Guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review; *Palliative medicine* 2010; 25(5): 494-503
- 5 Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; issue 3
- 6 Fine PG, Portenoy RK; Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *Pain Symptom Manag* 2009 ; 38 : 418-25
- 7 Delorme T, Ammar D, Collin E, Michenot N, Faure S, Hubault P, Baron L, Filbet M, Rostaing S, Chvetzoff G, Delorme C, Magnet M, Minello C, Jovenin N, Krakowski I, Poulain P. L'oxycodone dans le cadre du changement d'opioïde en oncologie. *Douleur analg.* (2016) 29:241-249
- 8 Poulain P, Michenot N, Delorme T, Filbet M, Hubault P, Jovenin N, Rostaing S, Collin E, Chvetzoff G, Ammar D, Delorme C, Diquet B, Krakowski I, Magnet M, Minello C, Morere JF, Serrie A. Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie. *Douleurs* 2014, 15 : 146—159

