



État des lieux des formes galéniques disponibles pour une prise en charge de la douleur nociceptive à l'officine par les antalgiques de palier III

Katia Thomas

► To cite this version:

Katia Thomas. État des lieux des formes galéniques disponibles pour une prise en charge de la douleur nociceptive à l'officine par les antalgiques de palier III. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329968

HAL Id: dumas-03329968

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329968>

Submitted on 31 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020-2021

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juillet 2021

par

Katia THOMAS

Né(e) le 09 Juin 1988 à Paris

**ETAT DES LIEUX DES FORMES GALENIQUES DISPONIBLES POUR UNE PRISE EN CHARGE DE LA
DOULEUR NOCICEPTIVE A L'OFFICINE PAR LES ANTALGIQUES DE PALIER III**

Président du jury : Dr Malika SKIBA, Maître de conférences
Membres du jury : Dr Frédéric BOUNOURE, Maître de conférences
Dr Mikaël DAOUPHARS, PAU-PH
Dr Maéva GOUBERT

REMERCIEMENTS

A ma Présidente du Jury,

Madame le Docteur **Malika SKIBA,**

Merci de me faire l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Je me souviens avec nostalgie de ces heures en amphithéâtre à assister à vos cours de galénique, Merci pour votre bienveillance.

Recevez tout mon respect.

A mon maître de thèse,

Monsieur le Docteur **Frédéric BOUNOURE,**

Merci pour votre patience et vos conseils. Trouver un sujet de thèse n'a pas été facile pour moi. J'espère vous faire honneur aujourd'hui. Après 2 ans et un Covid, nous y sommes !

Recevez tout mon respect.

A Monsieur le **Docteur Mikaël DAOUPHARS,**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury. J'ai beaucoup apprécié participer à vos cours. Votre expérience avec les patients d'H.Becquerel m'a été d'une aide particulière pour rédiger ce sujet.

Recevez tout mon respect.

A toi Maéva, Docteur GOUBERT !

Je suis honorée de t'avoir dans mon jury de thèse ! Je t'ai vue devenir Docteur GOUBERT, aujourd'hui, c'est à ton tour de rencontrer le Docteur THOMAS !

Après toutes ces années d'amitié, ta présence me semble tellement naturelle.

Je suis heureuse de t'avoir à mes côtés pour ce jour si important. J'espère que nous pourrons réaliser le rêve de devenir titulaires ensemble ! La pharmacie Thomas-Goubi !!

Copine...

A ma mère, (et ses yeux verts !)

Enfin ! J'y suis ! Te voilà enfin rassurée de me voir devenir Docteur plutôt que Katia Ouali !
Merci d'avoir cru en moi. Tu es mon modèle de patience et de persévérance depuis toujours.
Cet aboutissement, je te le dois, comme tout le reste à mes yeux.
J'espère que tu es aussi fière de moi que je le suis d'être ta fille.
Bahebbek ya Marie-jo !! (J'étais obligée !)

A toi papa, (Abou)

Avec ta g***** de métèque comme disait Georges Moustaki. Elle me manque terriblement ta tête de métèque... Tu étais mon monde, et il m'a fallu du temps pour réussir à l'apprécier de nouveau. J'espérais avoir le temps d'aller en Egypte et au Liban avec toi, mais ce n'est pas grave, tu seras dans mes pensées quand je regarderai les pyramides et la mer. Aujourd'hui, je deviens Docteur, et c'est à toi que je penserai quand je prêterai serment. J'espère que tu seras là, quelque part.

A ma sœur, (Docteur THOMAS, première du nom !)

Ou devrais-je dire ma moitié, une extension de moi. Tu es l'aînée mais j'ai toujours eu ce besoin de te protéger. Mais depuis quelque mois la tendance s'est inversée ! Tu es une force de la nature et je t'admire tellement. Je ne veux pas passer un jour de ma vie sans que tu en fasses partie. Ton aide pour cette thèse (mais pas seulement) m'a été précieuse, plus que tu ne le penses.

Après avoir écrit ces quelques mots, j'ai relu les remerciements de ta thèse que j'avais oubliés, et on raconte la même chose ! Ça veut tout dire ! Jo... T.... et bonne chance surtout !!!

A Fabien,

Mon âme sœur. Nous avons presque grandi ensemble ! Tu partages ma vie depuis si longtemps, je ne me rappelle presque plus avoir vécu sans toi. Et je ne veux plus jamais savoir ce que ça fait ! Tu es mon tout, mon meilleur ami, mon compagnon de route, celui auprès duquel je veux vieillir. Merci pour ton aide pendant mes longues soirées d'écriture ! Mais surtout merci de me faire autant rire, et d'embellir notre quotidien. Ich liebe dich !

A Bertrand,

Tu m'as vue grandir et évoluer. Notre relation beau-père belle-fille a parfois ressemblé à des montagnes russes. Aujourd'hui, tout est apaisé, et j'espère que tu es fier de moi. Merci pour ton soutien pendant ces (brèves) années d'étude « lol » !! Maintenant que j'en ai définitivement fini avec les études, j'ai hâte des futurs moments en famille à la maison à rigoler et à t'écouter jouer de la guimbarde !

A Jean-Paul,

Merci pour ta présence depuis 10 ans. Chaque fois que je te vois, je vois papa. Mais surtout, je ris et je passe de merveilleux moments, qui sont trop rares ! J'espère que tu es fier de me voir devenir Docteur à mon tour, les sœurs Thomas honorent bien leur nom !

Avec toute mon affection, je t'embrasse bien fort.

A ma belle-famille,

Merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien ! Avec vous, j'ai trouvé une deuxième famille !

A Jean-Baptiste MIOTTO,

Merci pour votre soutien et votre compréhension... Depuis mon stage de fin d'études, le courant est tout de suite passé ! Que de moments de rigolades à la pharmacie, et j'espère que

beaucoup d'autres nous attendent ! Je souhaite à tout le monde d'avoir un patron comme vous. Maintenant, une nouvelle aventure peut commencer, Dr Carter arrive !

A tous mes amis de fac et de mes années étudiantes,

Aziga (ma deuxième sœur de cœur), Lulu, Mymy, Jeannot, Guillaume (Mip), Alix, Olfa, Pascaline, l'équipe du RPH 2013...

Sans vous, l'expérience n'aurait pas eu la même saveur !!

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSEESSEURS : Professeur Loïc FAVENNEC,
 Professeur Agnès LIARD,
 Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive

Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDR-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie – Réanimation
nMme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

Mr Julien WILS

HCN Pharmacologie

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mr Thierry WABLE

UFR Communication

Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL

UFR Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER

UFR Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIE (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
-----------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DE MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR Médecine générale
-----------------------------	-----------------------

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR Médecine générale
------------------------------	-----------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Laëtitia BOURDON	UFR Médecine Générale
Elsa FAGOT-GRIFFIN	UFR Médecine Générale
Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su RUAN (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)

Biochimie et biologie moléculaire
(UMR 1079)

Mme Carine CLEREN (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain FRAINEAU (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline GAILDRAT (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR
1079)

Mr Nicolas GUEROUT (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel LETELLIER (med)

Physiologie

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric PASQUET

Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie PEZZINO

Orthophonie

Mme Christine RONDANINO (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var TAN

Immunologie

Mme Isabelle TOURNIER (med)

Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF :

M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray CRMPR

ABREVIATIONS

ACS : Apnée Centrale du Sommeil

ADP : Accès Douloureux Paroxystique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

BHP : Barrière Hémato Placentaire

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CIDN : Contrôles Inhibiteurs Diffus déclenché par des stimulations Nociceptives

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

Cmax : Concentration plasmatique maximale

DCNC : Douleurs Chroniques Non Cancéreuses

DMP : Dossier Médical Partagé

DR : Dépression Respiratoire

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EI : Effets Indésirables

ETP : Education Thérapeutique du Patient

His : Histamine

HTIC : Hypertension Intra Crânienne

IMAO : Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase

INFS : Intra Nasal Fentanyl Citrate

IRSN : Inhibiteurs de la Recapture de Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de Sérotonine

K+ : Potassium

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques

mg : milligramme

mL : millilitre

MO : Moelle Osseuse

MSIR : Morphine Sulfate for Immediate Release

ng : nanogramme

NRM : Noyau Raphé Magnus

OTFC : Oral Transmucosal Fentanyl Citrate

PCA : Analgésie autocontrôlée par le patient

PI : Score d'intensité de la douleur

PID : Différence d'intensité de la douleur

PR : Soulagement de la douleur

PSRT : voie Paléo Spinoréticulothalamique

RGO : Reflux Gastro Œsophagien

SI : cortex somesthésique primaire

SII : cortex somesthésique secondaire

SDRC : Syndrome Douloureux Régional Complexe

Ser : Sérotonine

SGPA : Substance Grise PériAqueducule

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SPID : Somme de différences d'intensité de la douleur

STA : Syndrome Thoracique Aigu

t $\frac{1}{2}$: Demi-vie d'élimination

TA : Tension Artérielle

Tmax : Temps d'atteinte de la Cmax

TSO : Traitement du Substitution aux Opiacés

TUO : Trouble lié à l'Usage d'Opioïdes

µg : microgramme

Vd : Volume de distribution

Voie IV : Voie Intra Veineuse

Voie SC : Voie Sous Cutanée

Voie VO : Voie Orale

1. Introduction.....	6
1.1 Définitions	6
1.2 Contexte clinique.....	10
1.3 Prise en charge et éducation thérapeutique :	11
2. Physiopathologie et évaluation	13
2.1. Composantes de la douleur.....	13
2.1.1 Du stimulus douloureux à l'intégration de la douleur :	14
2.1.1.1 Niveau ganglionnaire (1er neurone) :	14
2.1.1.2 Niveau médullaire (2ème neurone).....	17
2.1.1.3 Niveau cérébral (3ème neurone) :	19
2.2. Outils d'évaluation de la douleur.....	22
2.2.1 Echelles unidimensionnelles :	24
2.2.1.1 Echelle visuelle analogique (EVA) :	24
2.2.1.2 Echelle visuelle simple (EVS) :	25
2.2.1.3 Echelle numérique (EN) :	27
2.2.1.4 Echelle des visages ou Pain face scale	27
2.2.2 Echelles multidimensionnelles :	28
2.2.2.1 Schéma corporel ou schéma du bonhomme.....	28
2.2.2.2 Echelle BPS ou Behavioral Pain scale :	30
2.2.2.3 Echelle COMFORT et COMFORT Behavior:	30
2.2.2.4 Echelle CHEOPS : Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale	32
2.2.2.5 Evaluation ENfant DOuLeur : EVENDOL.....	33
2.2.2.6 Echelle de FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability	34
2.2.2.7 Echelle ALGOPLUS :	35
2.2.2.8 Echelle DOLOPLUS :	36
2.2.2.9 Echelle ECPA : évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée :	38
2.2.3 Questionnaire douleur Saint Antoine (QDSA) :	40
3. Les formes galéniques disponibles.....	42
3.1 Les formes orales.....	42
3.1.1 Comprimés	42
3.1.1.1 Oxycontin LP®	42
3.1.1.2 Oxynormoro®.....	53

3.1.1.3 Abstral®	54
3.1.1.4 Actiq®	66
3.1.1.5 Effentora® :	79
3.1.2 Gélules	91
3.1.2.1 Oxynorm®	91
3.1.3 Microgranules	91
3.1.3.1 Skenan LP®	91
3.1.3.2 Actiskenan®	102
3.1.4 Solutions buvables... ..	107
3.1.4.1 Oramorph®	107
3.2 Les formes injectables	113
3.2.1 Morphine AGUETTEANT ®	113
3.3 Les formes transmuqueuses	123
3.3.1 Pecfent®	123
3.3.2 Instanyl®	137
3.4 Les dispositifs transdermiques	149
3.4.1 Durogesic®	149
4. Discussion	166
5. Conclusion	174
6. Bibliographie	176

1. Introduction

1.1 Définitions

« La douleur n'est ni plus ni moins qu'un système d'alarme, dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle » (R. Descartes, XVIIème siècle).

Elle déclenche des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est d'en supprimer la cause et donc d'en limiter les conséquences. (1)

Selon la définition officielle de l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes. » (2)

Cette définition positionne la douleur comme une composante complexe et subjective, dont l'évaluation est patient dépendante. En effet, la douleur peut dépasser la seule notion de symptôme physique et avoir diverses origines. Chaque individu expérimente la douleur selon différents critères tels que son vécu, son contexte psychologique ou sa culture.

La douleur nociceptive, ou douleur par excès de nociception, est déclenchée par l'activation des nocicepteurs, qui sont des récepteurs à l'extrémité des fibres nerveuses. Elle est causée par l'inflammation ou par des dommages des tissus suite à une stimulation mécanique, chimique ou thermique. Elle est aussi appelée douleur périphérique. (3) *Exemples : douleurs post-opératoires, traumatismes, inflammations.*

La nociception est un mécanisme de détection de stimulations internes (viscérales) ou externes (cutanées) permettant à l'organisme d'être informé de manière précise et immédiate d'un dysfonctionnement, afin de traiter la cause somatique lorsque cela est possible.

Ces douleurs sont généralement insuffisamment soulagées par des antalgiques de palier I et nécessitent l'utilisation d'opioïdes de paliers II et III.

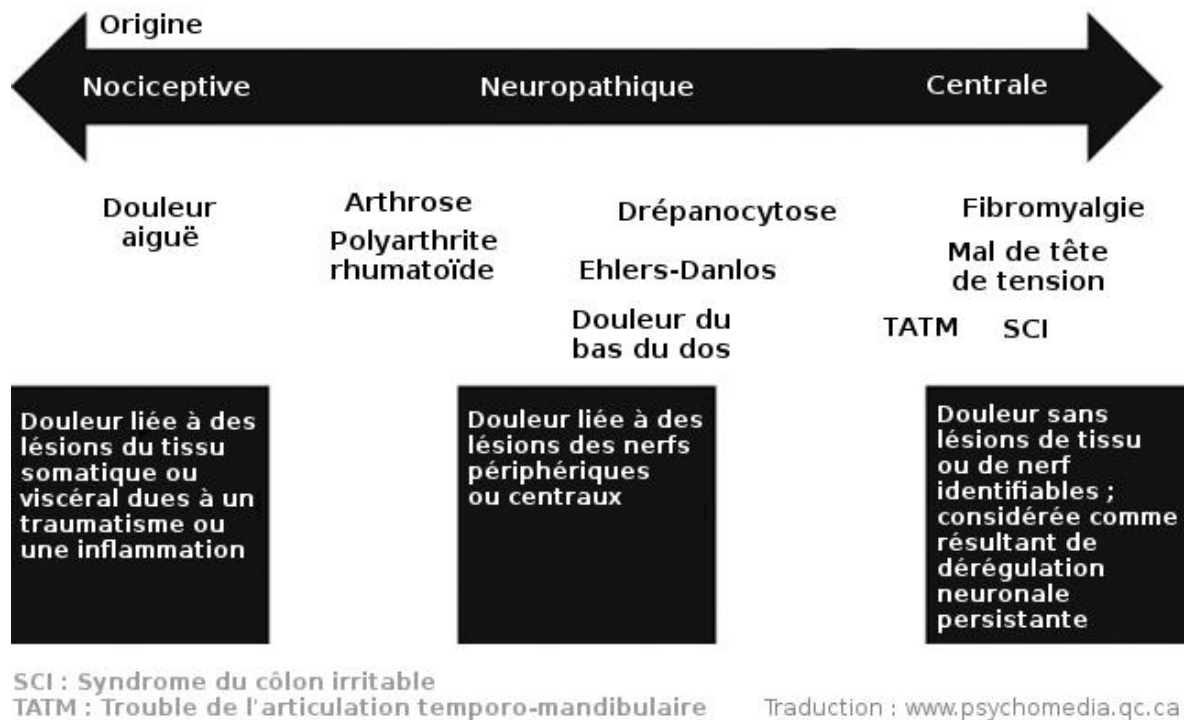


Fig.1. Schéma représentant les différents types de douleurs (source : site psychomedia)

Douleur aiguë/douleur chronique :

Il existe diverses définitions de la douleur dans la littérature, et beaucoup d'entre elles font référence à la durée de l'affection pour d'emblée dissocier la douleur aiguë (utile) de la douleur chronique (sans utilité et pathologique).

La douleur aiguë a, par définition, une durée limitée dans le temps. Elle cède en quelques heures, voire en plusieurs jours en fonction de son origine. Elle représente un signal d'alarme et alerte d'un danger. Elle est indispensable à la protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Cette douleur aiguë est causée par un évènement précis et défini. Dans la plupart des cas, elle est

identifiée. Elle est par exemple d'origine cancéreuse, secondaire à un traitement, causée par une blessure traumatique ou un examen médical invasif. (5)

La douleur chronique est un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. On peut parler de douleur chronique, quelles que soient son intensité et sa topographie, lorsque celle-ci présente plusieurs des caractéristiques suivantes :

- persistance ou récurrence
- durée au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur évolue depuis plus de trois mois
- réponse insuffisante aux traitements
- détérioration significative et progressive, du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière, au domicile, comme à l'école ou au travail (6)

Il ne faut pas confondre la douleur chronique avec une douleur aiguë qui perdure. (6) (7)

Ces douleurs chroniques peuvent être de différents types et origines. Il peut s'agir d'une douleur associée à une maladie chronique dont on ne peut éliminer complètement la cause (arthrite, cancer, tassements vertébraux...) d'une douleur aiguë mal soulagée qui persiste au-delà du délai normal de guérison (séquelles d'accidents de voiture ou de travail...) d'une douleur causée par une pathologie fonctionnelle bénigne (migraine). Cette douleur chronique est souvent accompagnée d'un syndrome dépressif. Ici, il est essentiel de distinguer la douleur-symptôme de la douleur-maladie.

Contrairement à la douleur aiguë, liée à une atteinte tissulaire et d'apparition récente, la douleur chronique n'a pas de rôle utile à l'organisme. Elle nécessite donc d'être prise en charge pour être traitée au mieux, car impacte sinon la qualité de vie.

La prise en charge de ces douleurs chroniques est d'autant plus nécessaire que leur impact socio-économique est considérable, quelle que soit l'échelle sur

laquelle on se place. (5)

	AIGUE	CHRONIQUE
FINALITE	signal d'alarme utile, protectrice	douleur maladie inutile, destructrice
MECANISME GENERATEUR	unifactoriel	plurifactoriel
REACTIONS SOMATO- VEGETATIVES	réactionnelles (tachycardie, polypnée, sueurs...)	habituatation, entretien (cercle vicieux)
COMPOSANTE AFFECTIVE	anxiété	dépression
ASPECT EVOLUTIF	transitoire	permanente, récurrente, répétitive
OBJECTIF	curatif	réadaptatif, pluridimensionnel

Fig.2. Tableau comparatif des douleurs aiguës et chroniques (source : cours du Dr P. Gauthier)

En France, environ 20 millions de personnes souffrent de douleurs chroniques rebelles aux traitements, ce qui représente un peu moins du tiers des patients adultes. Ceux-ci prennent au minimum un médicament antalgique par jour depuis au moins 6 mois. (étude STOPNEP) (9)

Selon une enquête pour Sanofi datant de 2014, « 92% des Français interrogés ont souffert d'une douleur au cours des 12 derniers mois ».

Ces patients consultent les médecins généralistes et spécialistes plus fréquemment que les personnes non douloureuses, ce qui génère une augmentation des remboursements de consultations et de frais pour l'assurance maladie. A titre d'exemple, une consultation chez un médecin généraliste en France coûte 25 euros dont 70% sont remboursés par l'assurance maladie, soit 17,5 euros remboursés à chaque français par consultation. Sachant que ces patients génèrent plus de 70 millions de consultations médicales chaque année, le coût supplémentaire engendré dépasse le milliard d'euros. Parallèlement aux

rendez-vous médicaux liés directement à la demande de prise en charge antalgique, les douleurs chroniques augmentent la prévalence d'autres pathologies somatiques ou psychosomatiques, telles que la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil et la toxicomanie, ainsi que la prévalence des arrêts de travail.

1.2 Contexte clinique

Les douleurs nociceptives évoquées dans ce travail sont des douleurs d'origine cancéreuse et concernent des patients ayant déjà un traitement de fond par des antalgiques de palier I ou II. Ce travail s'intéressera dans ce cadre à l'utilisation des antalgiques de palier III.

Pour optimiser la gestion des patients douloureux, la pluridisciplinarité des acteurs du soin est essentielle. Chaque professionnel de santé a un domaine de compétence qui lui est propre. C'est en combinant toutes ces compétences que le patient pourra bénéficier d'une prise en charge polyvalente et ciblée. Les protocoles de soins font intervenir les médecins généralistes, les médecins spécialistes (oncologues, rhumatologues, spécialistes d'organe, médecins de la douleur, psychiatres), les infirmiers (en milieu hospitalier ou au domicile), et les kinésithérapeutes. Le pharmacien d'officine a bien entendu une place essentielle au sein de ce réseau avec un rôle majeur de conseil et de coordination entre les différents professionnels. 45% des patients nécessitant une prise en charge spécialisée de la douleur consulteront au moins 2 médecins de spécialités distinctes. (10)

Les pharmacies représentent « un réseau de compétences au service des patients et de la santé publique ». (11)

Au 1^{er} Mai 2021, on compte 21061 officines sur le territoire français.

Le pharmacien d'officine a un rôle de médiation et permet de faire le lien entre le patient et les soignants libéraux, ainsi qu'avec les proches du malade. La

communication avec les professionnels de santé hospitaliers est toujours plus difficile, mais tend à s'améliorer depuis quelques années notamment avec la mise en place dans certains services de conciliation médicamenteuse. Les externes et internes de pharmacie réalisent des bilans de médication lors de l'entrée et de la sortie d'hospitalisation des patients pour s'assurer qu'aucun traitement en cours n'est oublié pendant le séjour à l'hôpital et pour s'assurer que le patient quitte le service avec une ordonnance de sortie cohérente et adaptée concernant l'arrêt ou l'instauration d'un nouveau traitement. Une communication de plus en plus régulière a lieu entre les pharmaciens officinaux et les étudiants en charge de la conciliation dans les services hospitaliers. Malgré ces précautions, lorsque le pharmacien recevra ce patient dans son officine, il se devra de vérifier à son tour la conformité de l'ordonnance pour ne pas passer à côté de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses.

1.3 Prise en charge et éducation thérapeutique :

La diversification de ces méthodes d'encadrement a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients. En effet, la maladie, les douleurs qui en découlent et les traitements ont des conséquences délétères sur la vie des malades. Ils sont impactés physiquement, moralement, professionnellement et sur le plan personnel et familial.

Pour apprendre à gérer les différentes composantes de la maladie, des séances d'éducation thérapeutique des patients (ETP) sont proposées en milieu hospitalier. Les programmes d'ETP sont validés par les agences régionales de santé (ARS). Le profil bio-psycho-social du patient est évalué par différents professionnels de santé. Cet entretien va permettre d'orienter le malade vers le programme adéquat, basé soit sur sa pathologie, soit sur la douleur chronique. (11)

Ainsi, chaque patient apprendra à gérer les douleurs chroniques tout en améliorant sa qualité de vie et en adhérant aux traitements proposés.

Malgré ces avancées, la prise en charge de ces patients douloureux, notamment dans le cadre des pathologies tumorales, reste très complexe. En effet même en

présence d'un traitement médicamenteux optimisé, les autres composantes de la douleur (génétique, sociale, environnementale, immunitaire, psychologique, neurobiologique...) rendent la notion de douleur très subjective et difficile à évaluer.(12)

Les études sur le sujet sont peu nombreuses et comportent beaucoup de biais (biais de sélection, composante neuropathique, évaluation des douleurs nociceptives, protocoles d'administration...), rendant leur interprétation difficile, comme illustré par exemple dans des publications comparant plusieurs spécialités à base de fentanyl dans le traitement des douleurs paroxystiques (10)

Malgré ces biais liés aux difficultés d'évaluation objective, il ressort qu'un effort d'optimisation de la prise en charge de la douleur améliore de façon significative le score de qualité de vie des patients. (13)

Certaines publications retrouvent une importante majorité de patients atteints de cancer ressentant des douleurs sévères jusqu'à la fin de leur vie, et nécessitant la plupart du temps un traitement chronique par opioïdes. La survenue de douleurs paroxystiques, dont le pic d'intensité est atteint entre 1 et 3 minutes, est imprévisible et peut survenir entre 1 à 6 fois par jour. Il y a donc un réel intérêt des opioïdes d'action rapide pour traiter les accès douloureux paroxystiques (ADP). En effet, les opioïdes classiques à délai d'action plus long, seront bien moins adaptés aux épisodes d'ADP puisque leur effet survient après le pic d'intensité de la douleur.

L'intérêt des formes nasales, transmuqueuses et sublinguales a été démontré dans le cadre des ADP, leur délai d'action étant plus rapide et de durée plus limitée dans le temps. (14)

Dans la littérature, on constate que l'intensité douloureuse est significativement plus faible ($p < 0,001$ dès 3 jours de traitement) avec le fentanyl administré par voie sublinguale plutôt qu'avec la morphine orale (15). En effet, après administration de fentanyl sublingual, on obtient une diminution de l'intensité douloureuse après 5 minutes, et une efficacité maximale après 30 minutes. Le score de qualité de vie est ainsi amélioré (14).

Dans ce travail, nous allons passer en revue les principales spécialités de palier III utilisées dans le traitement de la douleur nociceptive aiguë ou chronique, notamment chez les patients atteints de pathologies tumorales.

2. Physiopathologie et évaluation

2.1. Composantes de la douleur

Elles sont au nombre de 4 :

- Sensorielle ou sensitive :
 - ➔ Elle renseigne sur l'origine, la topographie, la durée et l'importance de la douleur. (7)
 - ➔ C'est grâce à cette composante qu'il y a détection de stimulus et l'analyse des caractères temporaux-spatiaux. (16)
- Affective ou émotionnelles :
 - ➔ Connotation désagréable rattachée à la perception douloureuse. (16)
 - ➔ Peut être la cause d'anxiété et de dépression.
- Cognitive :
 - ➔ Processus centraux susceptibles de varier, tels que l'éducation, la culture, la mémorisation, l'attention, l'anticipation.
- Comportementale :
 - ➔ Ensemble des manifestations observables, c'est-à-dire verbales (plaintes, expression de la douleur par des sons à type de gémissements), motrices (positions antalgiques, agitation) ou sociales.

2.1.1 Du stimulus douloureux à l'intégration de la douleur :

2.1.1.1 Niveau ganglionnaire (1er neurone) :

Les nocicepteurs sont présents dans presque tous les tissus : peau, muscles, viscères, tendons, os, méninges, à l'exception du foie et du cerveau.

Ces récepteurs sont reliés à des fibres nerveuses également appelées « neurones primaires » ou « afférences primaires », dont le corps cellulaire se trouve dans le ganglion rachidien, aussi appelé ganglion spinal. (7)

Il existe deux types de récepteurs. La plupart des nocicepteurs sont polymodaux. Ils sont activés par des stimuli d'origine mécanique (étirement, pression, écrasement), chimique (acide/base), thermique ou d'origine infectieuse. (16)

Ce sont les fibres de type C qui prolongent les nocicepteurs polymodaux.

Le reste des récepteurs est de type unimodal et il en existe plusieurs, chacun répondant à un type de stimulus, notamment les thermorécepteurs, sensibles aux températures extrêmes ($> 45^{\circ}\text{C}$ ou $< 5^{\circ}\text{C}$) et les mécanorécepteurs activés uniquement par des stimuli douloureux mécaniques. Ces récepteurs unimodaux sont connectés aux fibres A δ .

Au niveau ganglionnaire, les récepteurs cutanés ont trois principales caractéristiques : leur seuil de réponse est élevé (nécessitant une stimulation intense), une absence d'activité spontanée, sensibilisation par une stimulation nociceptive répétée, ou hyperalgésie primaire. (16)

➤ Les stimuli nociceptifs

Mécaniques, thermiques ou chimiques comme vu précédemment.

Ils ont tous une intensité suffisamment importante pour engendrer une lésion tissulaire. Or, cette dernière est responsable d'une suite d'évènements

inflammatoires capables de prolonger l'activation des nocicepteurs et induire leur sensibilisation.

Diverses substances chimiques sont libérées en cas de lésions tissulaires (bradykinine, histamine, sérotonine, prostaglandines). En effet, l'inflammation engendrée par le stimulus douloureux est à l'origine de la production d'un grand nombre de médiateurs participants plus ou moins directement à la sensibilisation des fibres afférentes. Parmi eux, la bradykinine (responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, de la vasodilatation et du chimiotactisme des leucocytes), les prostaglandines (abaissent le seuil d'activation des nocicepteurs, les rendant ainsi plus sensibles) ou l'histamine (His) (induction de la douleur).

De même, certains neuropeptides, comme la substance P contenue dans les cellules au niveau des ganglions spinaux, sont eux aussi libérés. Elle se trouve dans plusieurs régions du SNC et est libérée par les neurones afférents primaires de la corne dorsale de la moelle osseuse (MO). C'est un neurotransmetteur majeur de la douleur.

Plus tardivement, on observe également la libération d'autres facteurs comme les cytokines par les cellules immunitaires ou les phagocytes lorsque la douleur persiste.

Au final, l'ensemble de ces substances libérées semble être en mesure de moduler l'activité des nocicepteurs. On parle d'un phénomène d'hyperalgie capable d'augmenter l'intensité du message nociceptif initial, soit de façon primaire (les substances secrétées lors de l'inflammation modulent directement la sensibilité des nocicepteurs) ou de façon secondaire (atteinte des tissus péri-lésionnels par sensibilisation des fibres adjacentes via le réflexe axone).

➤ Les fibres afférentes

Les fibres nerveuses s'étendent et font la liaison avec le corps cellulaire du neurone se trouvant dans le ganglion spinal. On parle alors d'axone.

Les fibres nociceptives afférentes se répartissent en plusieurs catégories qui ont chacune des caractéristiques de conduction propres. La conduction de l'influx

nerveux diffère suivant les fibres. Plus la gaine de myéline et le diamètre des fibres sont conséquents, plus la vitesse de conduction augmente.

Il existe trois principaux types de fibres.

Le tableau suivant détaille leurs différentes caractéristiques qui sont le diamètre, la vitesse de conduction et l'importance du recouvrement de la gaine de myéline.

Type de fibre nerveuse	Information véhiculée	Gaine de myéline	Diamètre (en micro-mètres)	Vitesse de conduction (en m/s)	
A-alpha	Proprioception	myélinisée	13 - 20	80 - 120	
A-beta	Toucher	myélinisée	6 - 12	35 - 90	
A-delta	Douleur (mécanique et thermique)	myélinisée	1 - 5	5 - 40	
C	Douleur (mécanique, thermique et chimique)	non-myélinisée	0.2 - 1.5	0.5 - 2	

Fig.3. Différents types de fibres nerveuses (source : site lecerveau.mcgill.ca)

La majorité des fibres sont de type C amyéliniques.

Les différences entre les fibres de type C et de type A δ expliquent le phénomène de douleur en deux temps. Lors d'une blessure, on ressent dans un premier temps une douleur vive et immédiate, mais qui ne dure pas. Elle est conduite par les fibres A δ (douleur type « piquêre »). C'est cette douleur qui déclenche le réflexe de retrait. Puis, dans un deuxième temps, une douleur lancinante et qui perdure plus longtemps, qui est induite par les fibres C (douleur type « brûlure »).

2.1.1.2 Niveau médullaire (2ème neurone)

La MO traverse le rachis des vertèbres C1 (1ère cervicale) à L2 (2ème lombaire). De cette vertèbre L2, prennent naissance 31 paires de nerfs spinaux. Chacun de ces nerfs possède deux racines qui le relient à la MO :

- Racine ventrale, ou antérieure (motrice)
- Racine dorsale, ou postérieure, comprenant un ganglion spinal (sensitive) (18)

C'est via les racines postérieures que les fibres afférentes rejoignent la MO. Les fibres de petit calibre ($A\delta$ et C) et celles de gros calibre ($A\beta$) se séparent et les fibres les plus fines vont s'ancrer dans le ganglion spinal de la racine dorsale.

Au niveau médullaire, deux voies entrent en jeu pour agir contre la douleur en inhibant les messages douloureux :

- Portillon ou « gate control » :

On parle de théorie du « gate control ».

Elle explique le contrôle de la douleur au niveau médullaire (dans la corne postérieure de la MO). Proposée par Melzack et Wall en 1965, cette théorie démontre qu'il existe des différences de fréquences d'influx entre les fibres $A\alpha$ et $A\beta$ de gros calibre (toucher précis) et les plus petites fibres $A\delta$ et C (de la corne postérieure). (16) (19)

Autrement dit, la théorie du « gate control » montre que les fibres sensitives cutanées les plus myélinisées peuvent inhiber la transmission des fibres nociceptives les plus fines (et donc les moins myélinisées) en excitant les interneurons inhibiteurs de la substance gélatineuse. Ainsi, la douleur n'est pas transmise. A l'inverse, les fibres de petit calibre peuvent inhiber les interneurons inhibiteurs, ce qui rend possible la transmission du message douloureux.

L'acide γ -aminobutyrique (GABA) et la glycine peuvent agir au niveau segmentaire et moduler ce mécanisme d'excitation-inhibition des fibres sensitives.

- Le système opioïde :

Il comporte trois types de récepteurs, appelés récepteurs opioïdes μ , δ et κ . Ils sont présents dans le SNC et le système nerveux périphérique (SNP).

A chaque type de récepteur, se lient divers peptides opioïdes, que l'on peut qualifier de « morphines endogènes » du fait de leur activité morphinomimétique. (20)

- ➔ Endorphines (α , β et γ) : elles se fixent sur les récepteurs μ et exercent cet effet morphinomimétique.
- ➔ Dynorphines
- ➔ Endomorphines
- ➔ Enképhalines : elles sont à l'origine d'une inhibition de la libération de la substance P, qui est un neuropeptide appartenant à la classe des tachykinines. Or, on retrouve une quantité importante de substance P au sein de la corne postérieure de la MO.

La Substance P serait le neuromédiateur de la douleur, libérée par les fibres de type C, les interneurones enképhalinerigiques provoqueraient l'inhibition de la douleur. « Les interneurones enképhalinerigiques médullaires exerceraient une inhibition présynaptique sur les fibres C afférentes (récepteurs des enképhalines de type opioïde μ sensibles à la morphine). » (16)

Ceci nous amène à confirmer la théorie précédente selon laquelle « l'activation des grosses fibres du toucher $A\beta$ inhibe la transmission douloureuse, alors que l'activation des petites fibres $A\delta$ et C l'augmentent. » (16)

Ces peptides opioïdes sont synthétisés dans les cellules ganglionnaires de la racine postérieure et agissent en différents sites : en périphérie c'est-à-dire lieu de la lésion, dans la corne postérieure de la MO et le tronc cérébral.

C'est au niveau des couches profondes de la corne postérieure de la moelle osseuse (CPMO) que se distinguent deux contingents :

- ➔ Voie néo-spinothalamique ou faisceau spinothalamique dorsal

Elle se constitue de fibres myélinisées exclusivement et fait le lien entre le thalamus et le cortex pariétal sensitif. C'est la voie à conduction rapide, qui permet

de déterminer la topographie de la douleur. Elle véhicule notamment la température et la douleur. (21)

➔ Voie paléo-spino-réticulothalamique (PSRT) ou faisceau spinothalamique ventral

Cette voie est faite de grosses fibres myélinisées mais aussi de fines fibres amyéliniques. Ceci établit un réseau multi synaptique qui rayonne dans les noyaux du thalamus et l'ensemble du cortex. Il s'agit de la voie à conduction lente, qui véhicule les sensations douloureuses extéroceptives.

2.1.1.3 Niveau cérébral (3ème neurone) :

Le thalamus est le « centre de tri de la douleur » et est le point de départ de la sensation douloureuse vers les différentes aires corticales. L'organisme est capable de localiser la douleur grâce à la représentation corporelle corticale (homunculus sensitif).

Les fibres A δ projettent les sensations douloureuses sur le cortex somesthésique primaire (SI). Elles sont responsables de la perception de l'intensité et de la localisation de la douleur. Les informations nociceptives issues des fibres C sont elles transmises aux cortex associatifs. C'est ce qui est responsable de l'aspect affectif négatif qui accompagne la douleur.

Les zones somesthésiques SI et SII du cortex seraient responsables de l'interprétation exacte de la douleur. (16)

Les projections du thalamus vers le cortex frontal sont responsables du caractère désagréable dans la sensation douloureuse. Ces projections contribuent à la réponse comportementale face à la douleur et influent également sur l'affect lié à la sensation douloureuse désagréable.

Les projections en direction du système limbique (cortex orbito-frontal, cortex cingulaire antérieur et insulaire antérieur, amygdale temporale) jouent un rôle dans

l'apprentissage et la mémorisation des sensations douloureuses. Par conséquent, l'organisme adapte ses réponses aux stimulations qui lui sont potentiellement nuisibles, via les réflexes de retrait, d'évitement, et l'anticipation. Par ailleurs, ces projections participent à la composante émotionnelle dans un contexte de douleur.(22)

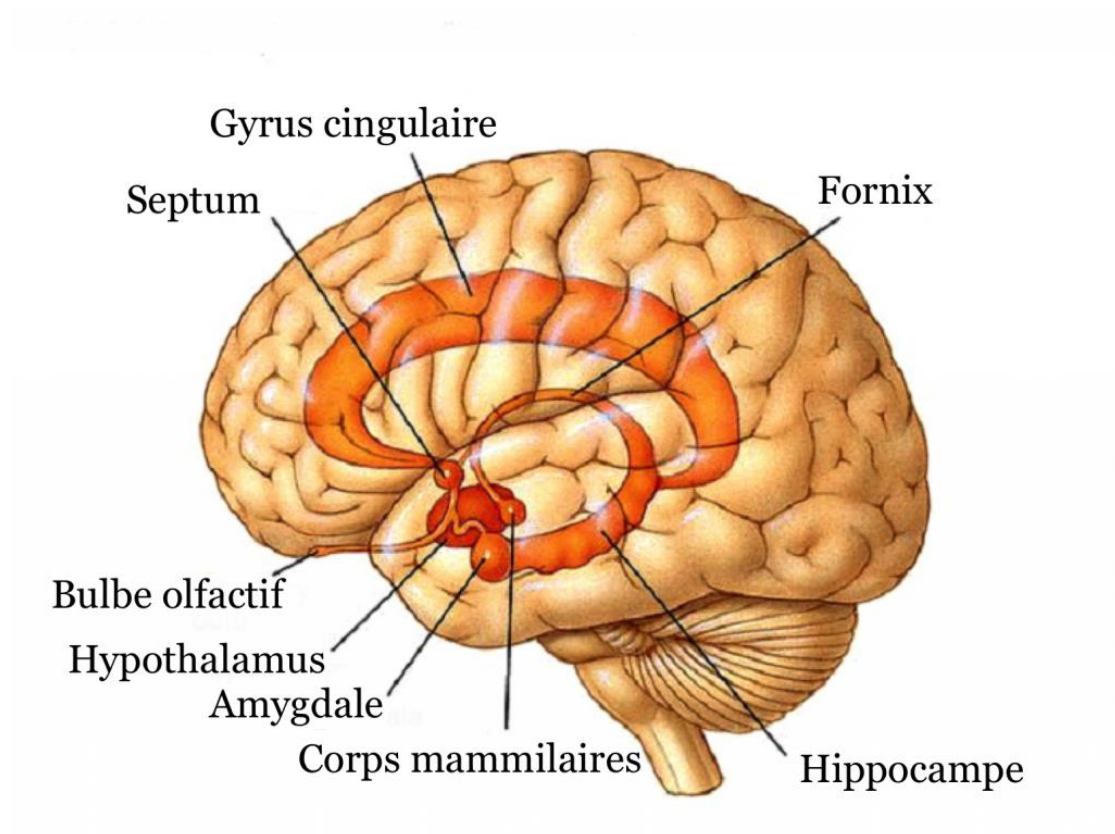


Fig.

Fig. 4. Schéma des systèmes limbiques (source: site neuromedia.ca)

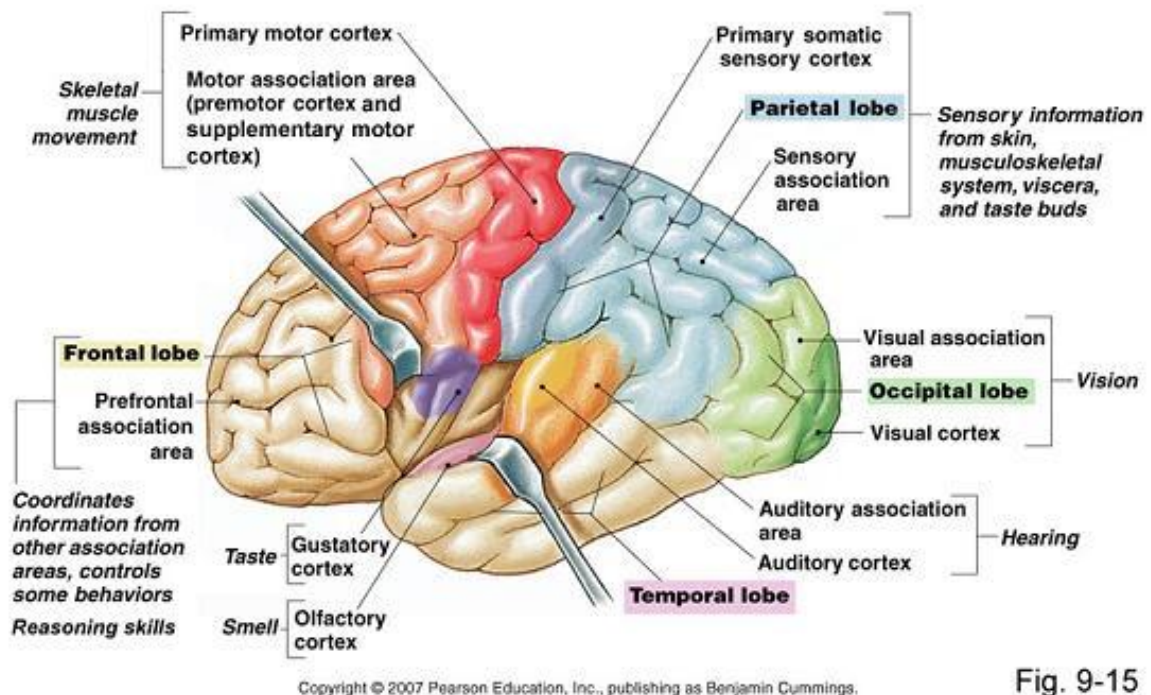


Fig. 9-15

Fig. 5. Schéma des cortex associatifs (source: site democritique.org)

Enfin, les projections dirigées vers l'hypothalamus occasionnent la sécrétion de substances algogènes (K^+ , His, Ser) et se traduisent par des expressions végétatives de la douleur telles que la sudation et les nausées.

Deux types de contrôles inhibiteurs descendants sont identifiés dans l'intégration de la douleur :

- ➔ Contrôles descendants déclenchés par des stimulations cérébrales ; par action directe sur les nocicepteurs :

Ils partent du tronc cérébral pour aller agir sur la moelle épinière. Sur ce chemin descendant, on distingue plusieurs zones à fonction antalgique, notamment au niveau bulbaire : la substance grise périaqueducale (SGPA), le noyau raphé magnus (NRM), le noyau giganto cellulaire et le noyau réticulé latéral du tractus solitaire. C'est au départ de ce territoire bulbaire que les fibres nociceptives rejoignent les neurones spinaux et exercent leur effet inhibiteur sur les neurones des couches profondes de la cornes dorsale, aussi appelés neurones convergents. L'activation de ces neurones est possible grâce à la libération de

neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur : ce sont les substances opioïdes, ainsi que la sérotonine et la noradrénaline.

➔ Contrôles inhibiteurs diffus descendants déclenchés par des stimulations nociceptives (CIDN) ; par action indirecte :

Lorsqu'un stimulus douloureux se localise à distance d'un champ récepteur d'un neurone convergent, il y a inhibition de ce même neurone. Quand la stimulation nociceptive est en provenance de neurones convergents donnés, les CIDN se déclenchent. Les neurones convergents non impliqués dans ce stimulus voient leur activité diminuer. En d'autres termes, le CIDN permet la régulation d'un message nociceptif par un autre message nociceptif. Lors d'une première stimulation douloureuse, une deuxième stimulation peut avoir une action inhibitrice sur les neurones convergents activés par la première stimulation. La deuxième douleur inhiberait la première. Ce mécanisme n'est possible que si la seconde stimulation a une localisation différente de la première et qu'elle est plus intense. (25)

2.2. Outils d'évaluation de la douleur

Il est nécessaire de pouvoir évaluer la douleur de chaque patient, quels que soient son âge ou son état de santé, afin de mettre en place la meilleure prise en charge possible et soulager efficacement ce patient.

Deux modes d'évaluation permettent d'identifier, quantifier et qualifier la douleur. Deux modes d'évaluation permettent aux soignants d'obtenir une interprétation objective du ressenti des patients algiques :

- L'auto-évaluation :

Pour les enfants, l'âge minimum n'étant pas le même selon l'échelle utilisée, et pour les adultes en pleine possession de leurs moyens pour s'exprimer.

- L'hétéro-évaluation :

Pour les adultes non communicants en raison d'un âge avancé ou d'une incapacité à s'exprimer, et pour les enfants de moins de 4 ans. Le soignant procède alors à l'évaluation à la place du patient.

On essaie de privilégier l'auto-évaluation dès que la situation le permet. Elle nous apporte des réponses plus objectives et plus précises. En effet, pour que l'interprétation de la douleur soit la plus juste possible, il faut qu'elle soit intra-individuelle, et non interindividuelle.

La répétition de ces tests d'évaluation est essentielle, l'état algique du patient pouvant varier sur des périodes courtes. Par ailleurs, il est primordial d'en conserver une traçabilité dans le dossier de chaque patient.

C'est grâce à deux types d'échelles que l'on détermine les divers aspects de la douleur :

- Unidimensionnelles :

Elles permettent une estimation globale et la mesure d'une seule dimension de la douleur, à savoir son intensité.

- Pluridimensionnelles :

Elles permettent d'apprécier différents aspects de la douleur de façons qualitative et quantitative.

2.2.1 Echelles unidimensionnelles :

2.2.1.1 Echelle visuelle analogique (EVA) :

C'est une auto-évaluation de tout type de douleur.

➤ Adulte : (Fig. 6)

Le patient évalue l'intensité de sa douleur à l'aide d'une règlette à deux faces. Sur la face qu'il voit, il déplace un curseur sur une ligne le long de cette règlette, le curseur allant de « pas de douleur » à l'une des extrémités de la règlette à « douleur maximale imaginable » à l'autre extrémité. Côté soignant, c'est une face graduée de 0 à 100, le 0 correspondant à « pas de douleur ». Le soignant ne communique à aucun moment le score au patient.

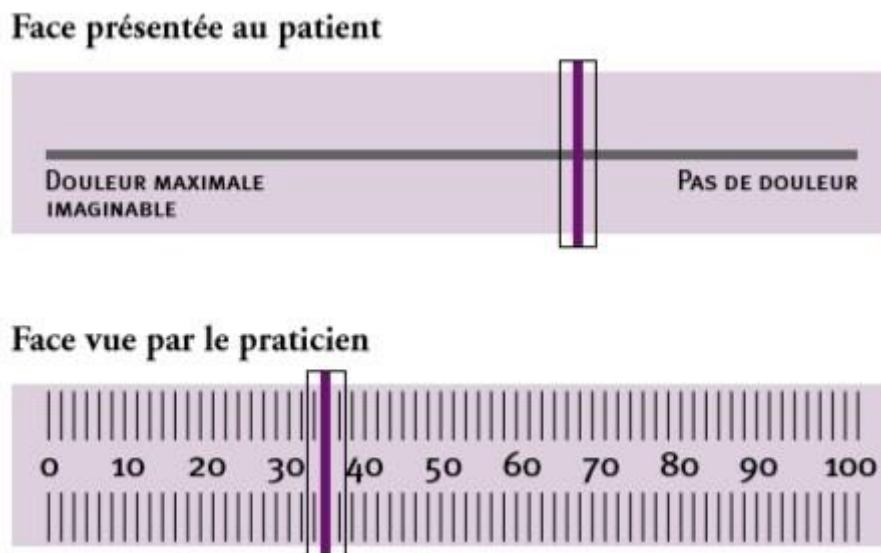


Fig. 6. Echelle visuelle analogique de l'adulte (source : site sfetd-douleur.org)

➤ Pédiatrique (Fig.7) :

Concerne les enfants de 6 ans et plus. L'outil utilisé est une règlette verticale à deux faces, comme pour les adultes. La face présentée au jeune patient comporte des mots simples tels que « pas mal du tout » ou « très très mal ». L'enfant déplace un curseur le long de la règlette pour exprimer l'intensité de sa douleur. Face au soignant, la règlette est graduée de 0 à 10.

Ce mode d'évaluation a ses limites. Les enfants trop jeunes, avant 6 ans, ont plus de difficultés à nuancer ce qu'ils expriment et utilisent les extrémités des échelles. Dans ce cas, il est préférable de recourir à un autre type d'auto-évaluation (comme l'échelle des visages, traitée plus loin dans cette thèse), ou à une hétéro-évaluation.

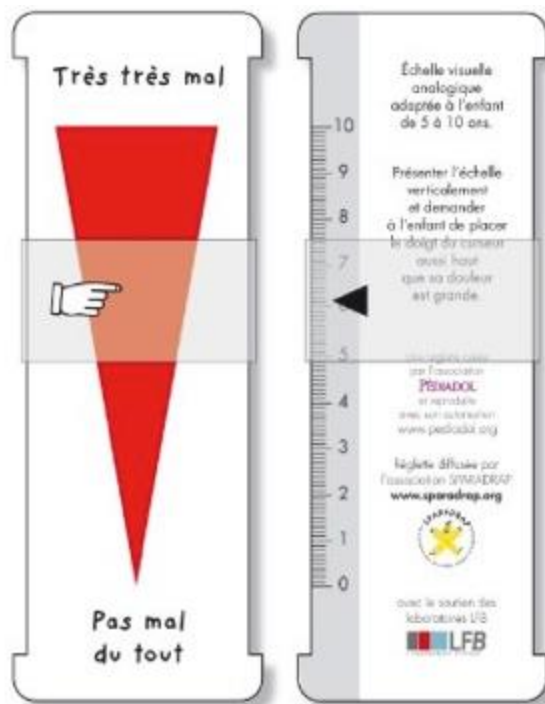


Fig. 7. Echelle d'évaluation visuelle analogique pédiatrique (source : site sfetd-douleur.org)

2.2.1.2 Echelle visuelle simple (EVS) :

C'est une auto-évaluation pour tout type de douleur.

De façon pratique, elle est utilisée pour les patients ne pouvant pas s'évaluer avec l'EVA ou avec l'échelle numérique (EN). Elle est appréciée des soignants et des sujets âgés car elle est simple et rapide, sauf pour les patients présentant des troubles cognitifs très sévères.

➤ Adulte:

A partir d'un tableau comportant des termes simples, on demande au patient de choisir la réponse adaptée pour chaque type de douleur, le 0 correspondant à l'absence de douleur et le 4 à une douleur extrêmement intense. Chaque palier correspond à un score.

Pour préciser l'importance de votre douleur répondez en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur :

Douleur Au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les huit derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Fig. 8. Echelle visuelle simple de l'adulte (source : site sfap)

➤ Pédiatrique :

Le principe est le même, on demande au patient de décrire sa douleur en utilisant des mots simples (« un peu », « moyen » ou « beaucoup »), mais sans l'utilisation de tableau.

2.2.1.3 Echelle numérique (EN) :

C'est une auto-évaluation pour tous les types de douleurs, réservée aux enfants à partir de 4 à 6 ans ainsi qu'aux adultes. On demande au patient d'évaluer la douleur qu'il ressent à ce moment précis et présent, en la notant de 0 (« pas de douleur ») à 10 (« douleur maximale imaginable »). Dans certains cas, il arrive que l'on utilise cette échelle pour estimer la douleur habituelle depuis les huit derniers jours ou la douleur la plus intense depuis les huit derniers jours.



Fig. 9. Echelle numérique (source : article de revue Christelle F.)

2.2.1.4 Echelle des visages ou Pain face scale

Ceci est un outil d'auto-évaluation pédiatrique pour les enfants de 4 ans et plus.

On présente au jeune patient une échelle composée de visages avec un panel expressions qui traduisent différentes intensités de douleur. Chaque visage correspond à une note sur 10.

Tout comme l'EVA, cette échelle a ses limites. Pour un enfant trop jeune, c'est « tout ou rien ». Ne sachant pas précisément s'autoévaluer, l'enfant montrera l'image la plus à gauche (absence de douleur) ou la plus à droite (douleur la plus intense).

Lorsque l'enfant est trop douloureux pour émettre un avis ou qu'il n'ose pas exprimer sa douleur à sa juste valeur, de peur de rester hospitalisé par exemple,

cette auto-évaluation n'est plus assez fiable. On pourra alors procéder à une hétéro-évaluation.

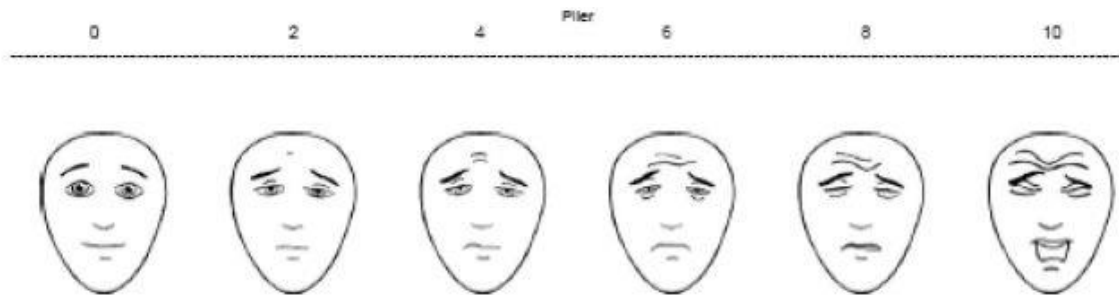


Fig. 10. Echelle des visages (source : site sfap)

2.2.2 Echelles multidimensionnelles :

2.2.2.1 Schéma corporel ou schéma du bonhomme

C'est une auto-évaluation de tous les types de douleurs utilisée avec les adultes étant dans l'incapacité de verbaliser, mais essentiellement avec les enfants.

Ici, on évalue l'intensité de la douleur et également sa localisation. Le patient projette sa douleur sur le schéma corporel.

Les enfants à partir de 4 à 6 ans sont capables de localiser la douleur, et ceux plus âgés à partir de 6 à 8 ans peuvent aussi renseigner sur l'intensité.

On demande à l'enfant de montrer sur le bonhomme les différentes zones douloureuses, en prenant soin de lui expliquer la distinction entre l'avant et l'arrière du corps ainsi que la distinction entre côté gauche et côté droit.

A partir de 6-8 ans, on propose au jeune patient de colorier les zones douloureuses avec différentes couleurs qui illustrent les variations de l'intensité douloureuse, ceci selon une légende de couleurs préétablie.

Grâce à ce test, il nous est possible de distinguer trois niveaux de douleurs (Fig. 11) :

« S » : douleur près de la surface du corps

« P » : douleur plus profonde

« I » : là où la douleur est la plus intense

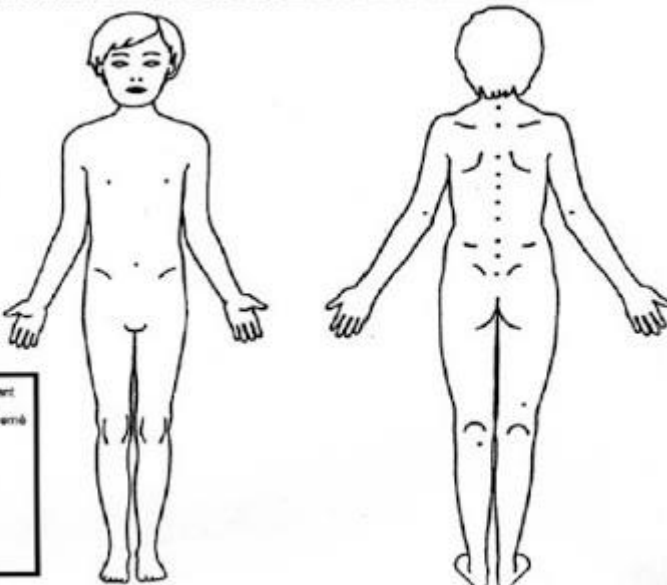
Comme certaines des échelles unidimensionnelles, l'évaluation par le schéma corporel a ses limites. Le jeune âge reste problématique quant à l'évaluation de l'intensité douloureuse et la précision de localisation des zones douloureuses, notamment vis-à-vis de la distinction gauche/droite.

LOCALISATION : INDIQUER CHAQUE SITE DOULOUREUX

Nom : _____

Prénom : _____

Date : _____



Cela fait mal : Choisissez la couleur correspondant à l'intensité de la douleur puis coloriez la zone du corps concernée

un peu	☐
moyen	☐
beaucoup	☐
très mal	☐

Fig. 11. Schéma corporel (source : site sfap)

Les échelles suivantes sont désignées comme étant des échelles comportementales.

2.2.2.2 Echelle BPS ou Behavioral Pain scale :

C'est une échelle comportementale d'auto-évaluation utilisée pour des adultes qui sont sédatisés et ventilés. Elle comporte trois items qui sont l'expression du visage, le tonus des membres supérieurs et l'adaptation du respirateur. Le score peut varier de 3 à 12.

Appendix 1: Behavioral Pain Scale (BPS) Tool		
Item	Description	Score
Facial expression	Relaxed	1
	Partially tightened (e.g., brow lowering)	2
	Fully tightened (e.g., eyelid closing)	3
	Grimacing	4
Upper limbs	No movement	1
	Partially bent	2
	Fully bent with finger flexion	3
	Permanently retracted	4
Compliance with ventilation	Tolerating movement	1
	Coughing with movement	2
	Fighting ventilator	3
	Unable to control ventilation	4

Fig. 12. Echelle BPS (source : article de revue Gomarverdi)

2.2.2.3 Echelle COMFORT et COMFORT Behavior:

Echelle pédiatrique d'hétéro-évaluation de la douleur et du niveau de sédation de l'enfant ventilé et sédaté en réanimation.

On distingue COMFORT et COMFORT Behavior (COMFORT-B) en fonction des différents items analysés.

➤ COMFORT

Comprend des items physiologiques, tels que la tension artérielle (TA) et la fréquence cardiaque (FC), ainsi que des items comportementaux (COMFORT-B).

➤ COMFORT Behavior

Ne comprend que des items comportementaux qui sont au nombre de six : l'éveil, l'agitation, la ventilation, les mouvements, et tonus, et le visage. Chacun de ces items a 5 cotations possibles allant de 1 à 5.

Le score total allant de 0 à 30, on définit 4 seuils de traitement :

- Excès de sédation : 6 à 10
- Douleur ou inconfort possibles : 17 à 22
- Douleur certaine : 23 à 30



ECHELLE COMFORT BEHAVIOR (COMPORTEMENTALE)

Elaborée et validée pour mesurer la « détresse » et la douleur (post-opératoire ou non), et la sédation chez l'enfant en réanimation (ventilé et sédaté), de la naissance à l'adolescence
excès de sédation : 6 à 10, score normal entre 11 et 17, douleur ou inconfort possibles : 17 à 22, douleur certaine : 23 à 30

DATE	HEURE						
ITEM	PROPOSITIONS	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE
EVEIL	1 Calme 2 Légèrement anxieux 3 Anxieux 4 Très anxieux 5 Paniqué						
CALME OU AGITATION	1 Calme 2 Légèrement anxieux 3 Anxieux 4 Très anxieux 5 Paniqué						
VENTILATION	1 Pas de ventilation spontanée, pas de toux 2 Ventilation spontanée avec peu ou pas de réaction au respirateur 3 Lutte contre le respirateur ou tousses occasionnelles 4 Lutte activement contre le respirateur ou tousses régulièrement 5 S'oppose au respirateur, tousses ou suffoque						
MOUVEMENTS	1 Absence de mouvement 2 Mouvements légers, occasionnels 3 Mouvements légers, fréquents 4 Mouvements énergiques, uniquement aux extrémités 5 Mouvements énergiques incluant le torse et la tête						
TONUS MUSCULAIRE <i>soulever, fléchir et étendre un membre pour l'évaluer</i>	1 Muscles totalement décontractés, aucune tension musculaire 2 Tonus musculaire diminué 3 Tonus musculaire normal 4 Tonus musculaire augmenté avec flexion des doigts et des orteils 5 Rigidité musculaire extrême avec flexion des doigts et des orteils						
TENSION DU VISAGE	1 Muscles du visage totalement décontractés 2 Tonus des muscles du visage normal, aucune tension visible 3 Contracture évidente de quelques muscles du visage 4 Contracture évidente de l'ensemble des muscles du visage 5 Muscles du visage contracturés et grimaçant						
Score total							

AMBUEL B, HAMLETT EW, MARK CM. Assessing di stress in pediatric intensive care environments : the Comfort Scale. J Pediatr Psychol 1992, 17 : 95-109. VAN DIJK M, DE BOER JB, KOOT HM, TIBBOEL D, PASSCHIER J, DUIVENVOORDEN HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3 years old infants. Pain 2000, 84 : 367-377 CARNEVALE FA, RAZAK S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2002 ; 3(2):177-180
VAN DIJK M, BOUWMEESTER NJ, DUIVENVOORDEN HJ, KOOT HM, TIBBOEL D, DE BOER JB. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomised controlled trial. Pain. 2002 ;98(3):303-13.
BOUWMEESTER NJ, HOP WC, VAN DIJK M, ANAND KI, VAN DEN HANKER JN, TIBBOEL D, PASSCHIER J. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism. Intensive Care Med. 2003 ;28(11):2009-15
ISTA F, VAN DIJK M, TIBBOEL D, DE HOOG M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. Pediatr Crit Care Med. 2005 ; 6(1):58-63
NOLLET A paraitre Arch Pediatr 2005
Traduction Pediatr 2004

Fig. 13. Echelle Comfort Behavior (source : site sfap)

Cependant l'échelle COMFORT-B a ses limites, elle n'est pas adaptée aux enfants non ventilés ou non sédatisés.

2.2.2.4 Echelle CHEOPS : Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale

Cette échelle est très utilisée et permet d'évaluer la douleur en post-opératoire pour les enfants entre 1 et 5 ans. Elle comprend 6 items qui sont les pleurs, le visage, les plaintes verbales, les mouvements du corps, les mouvements des mains et les mouvements des jambes.

Le score varie de 4 à 13.



CHEOPS

ITEMS	PROPOSITIONS	SCORE
Pleurs	1 Pas de pleurs	
	2 Gémissements OU Pleurs	
	3 Cris perçants	
Visage	0 Sourire	
	1 Visage calme	
	2 Grimace	
Verbalisation	0 Verbalisation positive	
	1 Aucune verbalisation OU Plaintes diverses	
	2 Plaintes de douleur OU Plaintes mixtes	
Torse	1 Neutre	
	2 Changements de position OU Corps tendu OU Frissonnement OU Torse vertical OU Contention	
Touche la plaie	1 N'avance pas la main vers la plaie	
	2 Avance la main OU touche OU Agrippe OU Contention	
Jambes	1 Neutre	
	2 Torsion, gigotement OU Jambes levées/tendues OU Debout OU Contention	
SCORE TOTAL		

Score 4 à 13 si > 8 ➡ Antalgiques

Fig. 14. Echelle CHEOPS (source : site sfap)

2.2.2.5 Evaluation ENfant DOuLeur : EVENDOL

Cette échelle comportementale a été développée en France. C'est un outil d'utilisation simple et rapide. Ce dernier est préconisé pour évaluer les douleurs aiguës prolongées chez l'enfant de la naissance jusqu'à l'âge de 7 ans, soit jusqu'à l'âge de l'auto-évaluation.

5 critères comportementaux sont nécessaires pour EVENDOL : l'expression vocale ou verbale, la mimique, les mouvements, les positions et la relation avec l'environnement. Il y a 4 cotations possibles par item (0;1;2;3). L'intensité et la permanence du signe sont toutes deux prises en compte pendant le temps d'observation.

- Signe absent : 0
- Signe faible ou passager: 1
- Signe moyen ou environ la moitié du temps : 2
- Signe fort ou quasi permanent : 3

Deux temps d'observation sont nécessaires :

- A « distance », c'est-à-dire en dehors de tout soin ou de toute approche anxiogène
- Pendant la mobilisation ou l'examen de la zone douloureuse

Le score varie de 0 à 15 et le seuil de prescription est fixé à 4/15.

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Antalgique					
					Evaluation à l'arrivée		Evaluations suivantes			
					au repos ¹ ou calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)	Evaluations après antalgique ³			
							R	M	R	M
Expression vocale ou verbale										
pleure <i>et/ou</i> crie <i>et/ou</i> gémit <i>et/ou</i> dit qu'il a mal	0	1	2	3						
Mimique										
a le front plissé <i>et/ou</i> les sourcils froncés <i>et/ou</i> la bouche crispée	0	1	2	3						
Mouvements										
s'agite <i>et/ou</i> se raidit <i>et/ou</i> se crispe	0	1	2	3						
Positions										
a une attitude inhabituelle <i>et/ou</i> antalgique <i>et/ou</i> se protège <i>et/ou</i> reste immobile	0	1	2	3						
Relation avec l'environnement										
peut être consolé <i>et/ou</i> s'intéresse aux jeux <i>et/ou</i> communique avec l'entourage	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3						
Remarques	Score total / 15									
	Date et heure									
	Initiales évaluateur									

Fig. 15. Echelle EVENDOL (source : site pediadol.org)

2.2.2.6 Echelle de FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

C'est une échelle d'hétéro-évaluation pour des enfants âgés de 2 mois à 7 ans expérimentant des douleurs post-opératoires.

L'acronyme FLACC correspond aux 5 items de l'échelle, en anglais :

- F : face ou visage
- L : legs ou jambes
- A : activity ou activité
- C : cry ou pleurs
- C : consolability ou consolabilité

Chacun de ces 5 items a 3 cotations possibles (0 ; 1 ; 2). Le score varie entre 0 et 10 et le seuil de traitement est supérieur ou égal à 3/10.

ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

Élaborée pour mesurer la douleur de la personne handicapée de 0 à 18 ans – *[Items modifiés écrits en italique entre crochets]*

Chaque item est coté de 0 à 2

Score de 0 à 10

		Date						
		Heure						
VISAGE	0 Pas d'expression particulière ou sourire							
	1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou inquiet]</i>							
	2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton <i>[visage affligé ; expression d'effroi ou de panique]</i>							
JAMBES	0 Position habituelle ou détendue							
	1 Gêné, agité, tendu <i>[trémulations occasionnelles]</i>							
	2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées <i>[augmentation marquée de la spasticité, trémulations ou sursauts permanents]</i>							
ACTIVITÉ	0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement							
	1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[mouvement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) ; respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i>							
	2 Arc-bouté, figé, ou sursaute <i>[agitation sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) ; retient sa respiration, halète ou inspire profondément ; respiration saccadée importante]</i>							
CRIS	0 Pas de cris (éveillé ou endormi)							
	1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i>							
	2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes <i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i>							
CONSOLABILITÉ	0 Content, détendu							
	1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait							
	2 Difficile à consoler ou à réconforter <i>[repousse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i>							
SCORE TOTAL								
OBSERVATIONS								

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.
Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.
Contre-traduction par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Fig. 16. Echelle FLACC (source : site studylibfr)

2.2.2.7 Echelle ALGOPLUS :

Cette échelle d'hétéro-évaluation des douleurs aiguës est très adéquate pour les personnes adultes voire âgées souffrant de troubles de la communication verbale. En effet, elle est préconisée lorsque l'auto-évaluation n'est pas fiable.

ALGOPLUS regroupe 5 items portant sur l'expression du visage, le regard, les plaintes, les attitudes corporelles et le comportement du patient.

Le score peut varier de 0 à 5. S'il est supérieur à 2, il permet de diagnostiquer la présence de douleurs et donc la mise en place d'un traitement analgésique. (32)



Evaluation de la douleur

Echelle d'évaluation comportementale
de la douleur aiguë chez la personne âgée
présentant des troubles
de la communication verbale

Identification du patient

Date de l'évaluation de la douleur													
Heure													
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	
1 - Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.													
2 - Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.													
3 - Plaintes « Aie », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cri.													
4 - Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.													
5 - Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.													
Total OUI													
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	☐ /5		☐ /5		☐ /5		☐ /5		☐ /5		☐ /5		
	☐ Médecin ☐ IDE ☐ AS ☐ Autre Paragraphe		☐ Médecin ☐ IDE ☐ AS ☐ Autre Paragraphe		☐ Médecin ☐ IDE ☐ AS ☐ Autre Paragraphe		☐ Médecin ☐ IDE ☐ AS ☐ Autre Paragraphe		☐ Médecin ☐ IDE ☐ AS ☐ Autre Paragraphe		☐ Médecin ☐ IDE ☐ AS ☐ Autre Paragraphe		

COPYRIGHT

Fig. 17. Echelle ALGOPLUS (source : site sfap)

2.2.2.8 Echelle DOLOPLUS :

Il s'agit d'une hétéro-évaluation comportementale de la douleur chez le sujet âgé. On réserve préférentiellement cette échelle en cas de troubles cognitifs ou en cas d'incapacité à communiquer verbalement. On considère qu'un changement de comportement de la part du patient âgé est évocateur d'une douleur. L'échelle DOLOPLUS s'utilise de façon pluridisciplinaire par des soignants de différents horizons. La famille peut également prendre part à l'évaluation.

L'évaluation est réalisée grâce à 10 items répartis en 3 catégories : items somatiques, psychomoteurs et psychosociaux. Le score varie de 0 à 30. Un score supérieur ou égal à 5 justifie une prise en charge médicamenteuse. (32)

ECHELLE DOLOPLUS

EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGE

NOM :		Prénom :		DATES			
Service :							
Observation comportementale							
RETENTISSEMENT SOMATIQUE							
1 • Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0		
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1		
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2		
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3		
2 • Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0		
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1		
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2		
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3		
3 • Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0		
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1		
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2		
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3		
4 • Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0		
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1		
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2		
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3		
5 • Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0		
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1		
	• réveils fréquents (agitation motrice)	2	2	2	2		
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3		
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR							
6 • Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0		
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1		
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2		
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3		
7 • Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0		
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1		
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2		
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3		
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL							
8 • Communication	• inchangée	0	0	0	0		
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1		
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2		
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3		
9 • Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...)	0	0	0	0		
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1		
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2		
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3		
10 • Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0		
	• troubles du comportement à la sollicitation et itératif	1	1	1	1		
	• troubles du comportement à la sollicitation et permanent	2	2	2	2		
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3		
COPYRIGHT		SCORE					

Fig. 18. Echelle DOLOPLUS (source : site doloplus.fr)

2.2.2.9 Echelle ECPA : évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée :

Contrairement à l'échelle DOLOPLUS, l'ECPA n'est réalisée que par une seule et unique personne soignante. Le temps de cotation est court, entre 1 et 5 minutes. La cotation est à 2 dimensions, elle se réalise en deux temps : avant les soins et après les soins. L'échelle est composée de 8 items différents avec 5 modalités de réponses, chacune cotée de 0 à 4.

Le score varie de 0 (absence de douleur) à 32 (douleur totale). (32)

Echelle ECPA

Nom : Prénom : Service : Date :	SCORE TOTAL (sur 32) :
--	------------------------

I OBSERVATION AVANT LES SOINS	
1° Expression du visage : REGARD et MIMIQUE 0 : Visage détendu 1 : Visage soucieux 2 : Le sujet grimace de temps en temps 3 : Regard effrayé et/ou visage crispé 4 : Expression complètement figée 2° POSITION SPONTANÉE au repos (recherche d'une attitude ou d'une position antalgique) 0 : Aucune position antalgique 1 : Le sujet évite une position 2 : Le sujet choisit une position antalgique 3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique 4 : Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur * : se référer aux jours précédents ** : ou prostration N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle	3° MOUVEMENT S (ou MOBILITE) du patient (hors et/ou dans le lit) 0 : Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude* 1 : Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements 2 : Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude* 3 : Immobilité contrairement à son habitude* 4 : Rareté des mouvements** ou forte agitation, contrairement à son habitude* 4° RELATION A AUTRUI Il s'agit de tout type de relation quel qu'en soit le type : regard, geste, expression ... 0 : Même type de contact que d'habitude* 1 : Contact plus difficile à établir que d'habitude* 2 : Evite la relation contrairement à l'habitude* 3 : Absence de tout contact contrairement à l'habitude* 4 : Indifférence totale contrairement à l'habitude*
II OBSERVATION PENDANT LES SOINS	
5° Anticipation ANXIEUSE aux soins 0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété 1 : Angoisse du regard, impression de peur 2 : Sujet agité 3 : Sujet agressif 4 : Cris, soupirs, gémissements 6° Réactions pendant la MOBILISATION 0 : Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une importance particulière 1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins 2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins 3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins 4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	7° Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES 0 : Aucune réaction pendant les soins 1 : Réaction pendant les soins, sans plus 2 : Réaction au TOUCHER des zones douloureuses 3 : Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses 4 : L'approche des zones est impossible 8° PLAINTES exprimées PENDANT les soins 0 : Le sujet ne se plaint pas 1 : Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui 2 : Le sujet se plaint en présence du soignant 3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne 4 : Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne

Fig. 19. Echelle ECPA (source : site jim.fr)

2.2.3 Questionnaire douleur Saint Antoine (QDSA) :

Le QDSA est une échelle multidimensionnelle qui est composée de 61 qualificatifs qui sont eux même répartis en 16 sous-classes ; 9 sont sensorielles (allant des classes A à I) et 7 sont affectives (classes J à P).

Ce questionnaire permet de préciser la sémiologie sensorielle d'une douleur (qu'elle soit neuropathique ou nociceptive), d'évaluer la notion d'intensité de la douleur, et enfin de nous renseigner sur le vécu de la douleur.

On réalise la cotation de la douleur à un moment précis et donné, à l'instant présent :

- Absence de douleur : 0
- Douleur faible ou un peu : 1
- Douleur modérée ou moyennement : 2
- Douleur forte ou beaucoup : 3
- Douleur extrême ou extrêmement forte : 4

DATE :

NOM :

PRÉNOM :

QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA)

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez d'habitude. Dans chaque groupe de mots, choisissez le plus exact. Donnez au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4

Cotation : 0=Absent/Pas du tout
3=Fort/Beaucoup

1=Faible/Un peu

2=Modéré/Moyennement

4=Extrêmement fort/Extrêmement

A	Battements Pulsations Élancements En éclairs Décharges électriques Coups de marteau	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
B	Rayonnante Irradiante	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
C	Piqûre Coupure Pénétrante Transperçante Coups de poignard	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
D	Pincement Serrement Compression Écrasement En étau Broiement	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
E	Tiraillement Étirement Distension Déchirure Torsion Arrachement	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
F	Chaleur Brûlure	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
G	Froid Glace	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
H	Picotements Fourmillements Démangeaisons	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
I	Engourdissement Lourdeur Sourde	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
J	Fatigante Énervante Éreintante	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
K	Nauséuse Suffocante Syncopale	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
L	Inquiétante Oppressante Angoissante	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
M	Harcelante Obsédante Cruelle Torturante Supplicante	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
N	Gênante Exaspérante Pénible Insupportable	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
O	Énervante Exaspérante Horripilante	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
P	Déprimante Suicidaire	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

TOTAL :

J à P : critères affectifs

Illustrant les différentes composantes de la douleur, le QDSA (version française du Mac Gill Pain Questionnaire-MPQ) permet essentiellement une évaluation qualitative de la douleur chronique, en particulier la douleur neuropathique.

Le QDSA nécessite, pour le patient douloureux un bon niveau de compréhension et un vocabulaire assez riche. Il en existe une version abrégée.

A à I : critères sensoriels

www.antalvite.fr



Fig. 20. Questionnaire douleur Saint Antoine (source : site sfap)

3. Les formes galéniques disponibles

Dans cette étude, les traitements qui seront développés sont des spécialités antalgiques de palier III.

3.1 Les formes orales

Ces formes orales sont réservées aux patients étant en capacité de prendre des formes per os et n'ayant aucun dysfonctionnement de la déglutition, qui pourrait rendre impossible l'administration d'une forme orale solide.

3.1.1 Comprimés

3.1.1.1 Oxycontin LP®

- Dénomination commune internationale :

Chlorhydrate d'oxycodone

- Dosage :

Comprimé pelliculé commercialisé sous 9 dosages :

Oxycontin LP® 5 mg

Oxycontin LP® 10 mg

Oxycontin LP® 15 mg

Oxycontin LP® 20 mg

Oxycontin LP® 30 mg

Oxycontin LP® 40 mg

Oxycontin LP® 60 mg

Oxycontin LP® 80 mg

Oxycontin LP® 120 mg

- Indications thérapeutiques :

« Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse ». (37)

- Posologie et mode d'administration :

Les traitements antalgiques déjà en cours ainsi que le sexe du patient sont pris en compte. Les concentrations plasmatiques étant supérieures chez les femmes, la posologie doit être adaptée. On choisira toujours la dose efficace la plus faible. Ceci est valable pour les traitements opioïdes qui vont être abordés dans cette thèse.

- Posologie

- Détermination de la dose

- ➔ Si le patient est naïf d'opioïdes, on réalise une titration et on commence à la dose la plus faible (10 mg par prise) toutes les 12 heures car il s'agit d'une forme à libération prolongée (LP).
 - ➔ Les patients déjà sous morphiniques n'ont pas besoin de titration de la dose initiale. Cette dernière est déterminée en fonction de l'équivalent de la dose de morphine sur 24 heures prise jusqu'ici. Par voie orale, 10 mg d'oxycodone sont équivalents à 20 mg de morphine. La variabilité interindividuelle est tout de même un facteur à considérer pour déterminer la dose minimale efficace.
 - ➔ La dose initiale est préférentiellement diminuée par 2, soit de 5 mg, pour les sujets âgés.

- ➔ Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique démarrent le traitement avec une posologie initiale réduite, soit 10 mg sur 24 heures. La titration permet de contrôler les effets indésirables en fonction de la clinique du patient.

- Modification de posologie

Tant que la dose est inefficace, on l'augmente de 25 à 50 % jusqu'à obtention de la dose d'entretien. Un patient qui manifeste un besoin de multiplier les interdoses en journée a probablement une dose à LP trop faible.

- Changement de galénique et équianalgésie

Voie orale : le passage d'une forme à libération immédiate (LI) vers une forme LP ne nécessite pas de changement de posologie.

Passage de la voie orale à la voie injectable : il y a un rapport d'équianalgésie à respecter. Le ratio est de 2 mg en per os pour 1 mg en parentéral.

- Arrêt du traitement

On diminue graduellement les doses pour minimiser le risque de syndrome de sevrage.

- Mode d'administration

Les 2 prises quotidiennes doivent être espacées de 12 heures.

Les comprimés sont avalés entiers et à heure fixe de préférence. Si la dose doit être diminuée, le médecin prescrit le dosage inférieur, mais le patient ne doit pas casser son comprimé en 2. On ne peut ni mâcher ni écraser les comprimés.

- Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'oxycodone ou à l'un des excipients
- Dépression respiratoire sévère accompagnée d'une hypoxie

- Asthme sévère
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère
- Iléus paralytique
- Cœur pulmonaire chronique
- Taux élevé de dioxyde de carbone dans le sang
- Association à la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine, la naltrexone, le nalméfène et l'oxybate de sodium
- Allaitement
- Moins de 18 ans

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Mises en garde spéciales

- ➔ Troubles respiratoires

Le principal risque est la dépression respiratoire. L'oxycodone est parfois à l'origine d'une apnée centrale du sommeil (ACS) ou d'une hypoxémie. Une diminution de posologie est appliquée pour ces patients.

- ➔ Mésusage

Pour les patients ayant un terrain d'addiction à l'alcool ou de pharmacodépendance aux opiacés, la prescription d'oxycodone est fortement déconseillée. En effet, son usage par injection peut avoir de graves conséquences, potentiellement mortelles.

- ➔ Tolérance et syndrome de sevrage

Au fur et à mesure du traitement, le patient peut devenir tolérant à l'oxycodone et avoir besoin d'augmenter régulièrement les doses. Ce besoin ne relève pas d'une réelle nécessité de soulager une douleur toujours plus forte, mais d'une accoutumance. Pour ne pas que cette situation de dépendance ne dure trop longtemps, on veillera à diminuer progressivement les doses afin d'envisager un arrêt du traitement non brutal. Le risque serait sinon le syndrome de sevrage aigu se manifestant par de multiples symptômes (bâillements, anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, tremblements, sudation, larmoiement,

rhinorrhée, agitation, convulsions, insomnie, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées et arthralgies).

- Précautions d'emploi

➔ Hypovolémie

Il y a un risque induit de collapsus par l'oxycodone.

➔ Insuffisance rénale et hépatique

On diminue la posologie de départ par 2 puis on l'adapte en fonction de l'état clinique du patient.

➔ Sujets âgés ou fragiles

Les effets centraux et digestifs sont d'autant plus marqués dans cette catégorie de population. La fonction rénale étant altérée dans la majorité des cas, les effets des opioïdes sont d'autant plus forts. A la condition d'une surveillance médicale conséquente, le traitement peut être envisagé à posologie initiale réduite puis avec une augmentation de doses qui se fait graduellement.

➔ Insuffisance respiratoire

La somnolence est le signe d'appel de la décompensation respiratoire. Toute détérioration de l'état respiratoire du patient fera l'objet d'une surveillance étroite et on diminuera les posologies lorsque d'autres dépresseurs respiratoires sont prescrits.

➔ Benzodiazépines et apparentés

En association avec l'oxycodone, le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma ou de décès est majoré. On limite les doses d'oxycodone autant que possible et on maintient cette association lorsqu'aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable.

➔ Constipation

Si un syndrome occlusif est préexistant, il doit être pris en charge avant de démarrer le traitement.

➔ Traumatisme crânien

L'utilisation de l'Oxycontin LP® doit rester prudente du fait d'un risque d'augmentation de la pression intracrânienne.

➔ Hyperalgésie

Une hyperalgésie secondaire à de fortes doses peut se manifester. Dans ce cas, il est stratégique de changer d'opioïde.

● Interactions médicamenteuses :

➤ Associations avec précautions d'emploi

➔ + médicaments sérotoninergiques

Le risque est l'apparition d'un syndrome sérotoninergique se manifestant par différents symptômes (agitation, hallucinations, coma, tachycardie, labilité tensionnelle, hyperthermie, hyperréflexie, incoordination des mouvements, nausées, vomissements et diarrhées).

La coadministration avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS) et avec les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peut être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique.

➔ + morphiniques agonistes

Exemples : codéine, dihydrocodéine, tramadol, morphine, fentanyl

➔ + antitussifs morphine-like

Exemples : dextrométorphan, pholcodine

➔ + antitussifs morphiniques vrais

Exemples : codéine, éthylmorphine

➔ + barbituriques

Exemples : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine

➔ + autres sédatifs

➔ + atropiniques

➤ Associations déconseillées

➔ + alcool

Altération de la vigilance et majoration des effets sédatifs.

➔ + benzodiazépines et apparentés

➔ + inhibiteurs puissants du CYP3A4

La diminution du métabolisme hépatique de l'oxycodone provoque une aggravation des effets indésirables. Les doses du morphinique sont donc ajustées le temps de cette association et après son arrêt.

Exemple : clarithromycine, fluconazole, kétoconazole, ritonavir

➔ + jus de pamplemousse qui est un inhibiteur du CYP3A4

➔ + inducteurs enzymatiques du CYP3A4

La concentration plasmatique de l'oxycodone diminue. On réadapte donc les posologies.

Exemples : rifampicine, carbamazépine, efavirenz

➔ + millepertuis

Le mode d'action est identique à celui des inducteurs enzymatiques.

➤ Associations contre-indiquées :

➔ + morphiniques agonistes-antagonistes

Un blocage compétitif des récepteurs opioïdes entraîne une baisse de l'analgésie et par conséquent, un risque de syndrome de sevrage.

Exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

➔ + antagonistes partiels

Exemple : naltrexone

➔ + oxybate de sodium

Majore le risque de dépression respiratoire

- Grossesse et allaitement

- Grossesse

Lors du dernier trimestre de grossesse, une prise chronique d'oxycodone peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage du nouveau-né. Des prises ponctuelles mais à fortes doses peuvent provoquer une dépression respiratoire du nouveau-né. On déconseille donc l'usage de ce médicament pendant la grossesse.

- Allaitement

L'usage est contre-indiqué pendant l'allaitement car l'oxycodone peut être excrétée dans le lait maternel et provoquer la dépression respiratoire du nouveau-né.

- Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) de l'oxycodone sont communs à tous les opioïdes. Quand le traitement est bien supporté, ils finissent par s'atténuer, à l'exception de la constipation qui persiste et qui doit être anticipée et traitée.

Tout au long de cette thèse, les EI seront classés par ordre de fréquence et secondairement par classes de systèmes d'organes.

- EI très fréquents (>ou= 1/10) :
 - Somnolence, sensations vertigineuses, céphalées
 - Constipation, nausées, vomissements
 - Prurit

- EI fréquents (>ou= 1/100 à < 1/10) :
 - Diminution de l'appétit
 - Anxiété, état confusionnel, dépression, insomnie, nervosité, troubles de la pensée, cauchemars, plus spécialement chez les sujets âgés, hallucinations
 - Tremblements, augmentation de la pression intracrânienne
 - Dyspnée
 - Douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie
 - Eruption cutanée, hyperhidrose
 - Asthénie

- EI peu fréquents (>ou= 1/1000 à < 1/100) :
 - Hypersensibilité
 - Déshydratation
 - Agitation, troubles de l'humeur, diminution de la libido, pharmacodépendance
 - Amnésie, convulsions, hypertonie, hypoesthésie, contractions musculaires involontaires, troubles du langage, syncope, paresthésies, dysgueusie
 - Troubles de la vision, myosis
 - Vertiges
 - Palpitations cardiaques
 - Vasodilatation
 - Dépression respiratoire
 - Dysphagie, flatulences, éructations, iléus
 - Elévation des enzymes hépatiques
 - Xérose
 - Rétention urinaire
 - Troubles érectiles

- Frissons, syndrome de sevrage, malaise, œdème, soif

➤ EI rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) :

- Bradycardie
- Hypotension et hypotension orthostatique
- Urticaire

➤ EI de fréquence inconnue :

- Réaction anaphylactique
- Agressivité
- Hyperalgésie, léthargie, syndrome d'apnée du sommeil
- Caries
- Cholestase, colique biliaire
- Aménorrhée
- Hypogonadisme
- Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né, fatigue

Tout EI connu ou non connu rapporté par les patients à l'officine fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance auprès du centre régional de pharmacovigilance.

- Surdosage :

- Symptômes

La somnolence est un signe d'appel de décompensation respiratoire.

Les symptômes les plus courants sont par ailleurs la dépression respiratoire, l'hypotonie, le myosis, l'hypotension et la bradycardie.

- Conduite à tenir

Une vidange du contenu gastrique, une assistance respiratoire voire une réanimation cardio-respiratoire sont parfois nécessaires. L'administration d'un

antidote, la naloxone, est envisagée en cas de surdosage excessif. Les administrations de naloxone à courte durée d'action peuvent être répétées, l'oxycodone faisant effet pendant 12 heures. Pour les patients toxicomanes, le recours à la naloxone représente un risque de syndrome de sevrage aigu.

- Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur.

Des perturbations endocriniennes sont observables, à type de diminution du taux de cortisol et d'une augmentation de la prolactinémie.

- Propriétés pharmacocinétique

- Absorption :

Les concentrations plasmatiques sont atteintes en 3 à 5 heures après administration.

Il est préférable de prendre le comprimé à heures fixes par rapport aux repas. Etant lipophile, l'oxycodone peut voir ses concentrations plasmatiques augmenter lors d'un repas riche.

Le délai d'action est d'1 heure et la durée d'action de 12 heures.

La Cmax est atteinte dans les 3 à 5 heures suivant l'administration.

- Distribution :

La Liaison aux protéines plasmatiques (LPP) est de 45 % environ.

La distribution se fait dans tout le corps.

- Métabolisation :

L'oxycodone est métabolisée au niveau hépatique par le CYP3A4 et le CYP2D6. Elle est transformée en

métabolites glucuronidés, en noroxycodone (agoniste opioïde μ faible), noroxymorphone (agoniste μ puissant mais ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique) et oxymorphone (agoniste μ puissant mais faiblement concentré après administration). C'est la forme inchangée qui est majoritairement analgésique. Les métabolites n'ont pas d'effet pharmacologique antalgique significatif.

- Elimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) est de 4,5 heures environ. L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés par voies urinaire et fécale.



Fig. 21. Boîte et comprimés d'Oxycontin LP® (source : site psychoactif.org)

3.1.1.2 Oxynormo®

Les données sont identiques à celles détaillées pour l'Oxycontin LP® à l'exception qu'il s'agit ici d'une forme à libération immédiate. La pharmacocinétique est donc partiellement modifiée.

L'Oxynormoro® a un délai d'action durant entre 30 et 45 minutes et une durée d'action de 4 heures. La Cmax est atteinte en 1 heure environ et la demi-vie d'élimination est également de 4,5 heures.



Fig. Boîte et comprimés d'Oxynormoro® (source : site psychoactif.org)

3.1.1.3 Abstral®

- Dénomination commune internationale :

Citrate de fentanyl

Analgésique opioïde dérivé phénylpipéridine

- Dosage :

Comprimé sublingual décliné en 6 dosages différents :

Abstral 100 µg

Abstral 200 µg

Abstral 300 µg

Abstral 400 µg

Abstral 600 µg

Abstral 800 µg

- Indication thérapeutique :

C'est un analgésique rapide et de courte durée d'action indiqué dans le « traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'ADP est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. » (38)

Le traitement de fond opioïde se définit par une dose minimale de 60 mg de morphine orale par 24 heures, ou par une dose minimale de 25 µg de fentanyl transdermique par heure, ou par une dose minimale de 30 mg d'oxycodone par 24 heures, ou par toute autre dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant au moins 1 semaine.

- Posologie et voie d'administration :

Ce traitement ne peut être administré qu'à des patients dont les douleurs cancéreuses chroniques sont traitées par des opioïdes aux doses suivantes : au moins 60 mg de morphine per os par 24 heures ou au moins 25 µg de fentanyl transdermique par heure ou au moins 30 mg d'oxycodone per os par 24 heures. Ceci est la définition du traitement chronique par les morphiniques.

- Posologie

On cherche à déterminer la posologie idéale c'est-à-dire la dose minimale efficace qui apporte un soulagement de la douleur satisfaisant et avec le moins d'effets indésirables.

➤ Titration

On commence toujours la titration par la dose disponible la plus faible soit par un comprimé de 100 µg. La dose optimale sera déterminée au cas par cas et est variable selon les individus.

La phase de titration se déroule selon ce schéma :

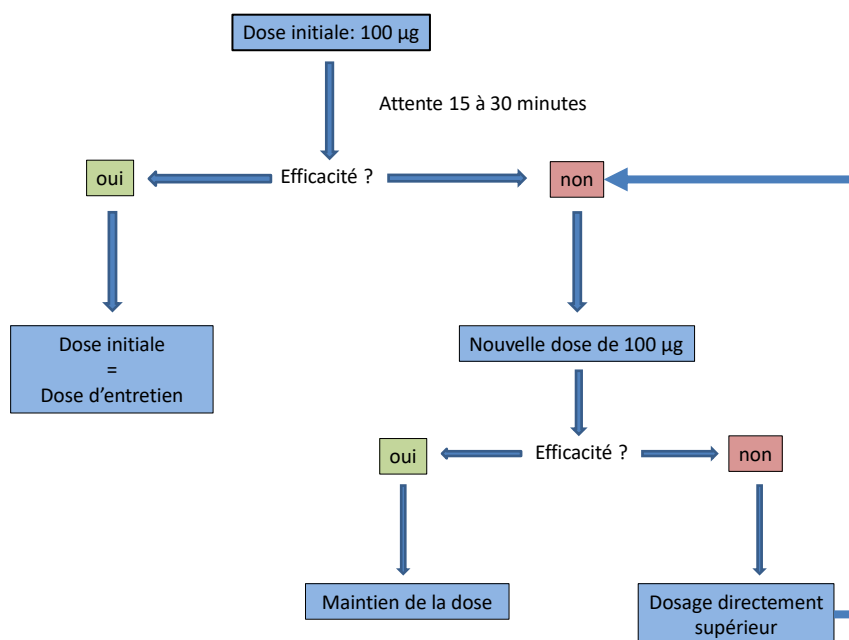


Fig. 22. Schéma de titration de l'Abstral®

➤ Principes de précaution :

- ➔ Surveillance médicale pendant toute la durée de cette phase jusqu'à obtention de la dose optimale
- ➔ Toujours commencer cette phase par une dose de 100 µg
- ➔ A partir d'une dose de 400 µg, le dosage supérieur devra être de 200 µg et non de 100 µg comme lors des premières étapes de la titration
- ➔ Si un changement de traitement doit être effectué pour une autre spécialité à base de fentanyl, une nouvelle titration est nécessaire
- ➔ Ne pas faire de rapport de bioéquivalence entre 2 spécialités à base de fentanyl, car les absorptions sont différentes en fonction de la forme galénique et de la voie d'administration.
- ➔ 2 prises d'Abstral® au maximum pour un épisode d'ADP.
- ➔ Il est possible d'utiliser plusieurs comprimés de 100 µg ou de 200 µg au lieu d'un comprimé de 600 µg pour une même dose, sans dépasser 4 comprimés par jour. En effet, il y a une bioéquivalence entre 4 comprimés de 200 µg et 1 comprimé de 800 µg.
- ➔ Le comprimé de 800 µg est considéré comme la dose maximale car aucune étude clinique n'a été menée au-delà de cette dose.
- ➔ Un intervalle de 2 heures doit être respecté entre 2 prises d'Abstral®, pour un même épisode d'ADP.

➤ Entretien

La dose optimale obtenue au terme de la phase de titration est maintenue tant qu'elle est efficace et qu'il n'y a pas d'effets indésirables ou que ceux-ci sont tolérables. Sur une période de 24 heures, 4 doses d'Abstral® peuvent être administrées au maximum. Comme lors de la précédente phase, un intervalle de 2 heures doit être respecté entre 2 prises pour un même épisode.

➤ Modification de posologie

Si un patient déjà sous morphinique à longue durée d'action présente plus de 4 ADP par jour pendant plus de 4 jours consécutifs, il faudra réévaluer ce traitement et revoir la dose d'Abstral® à la hausse si besoin. Dans ce cas de figure, le

réajustement du traitement se fera sous surveillance médicale pour anticiper d'éventuels effets indésirables graves.

➤ Arrêt du traitement

Le patient arrête l'utilisation d'Abstral® dès la fin des ADP.

Le traitement opioïde de fond est maintenu et sera diminué progressivement et sous surveillance si les douleurs s'atténuent. Un arrêt total et simultané de tous les traitements (Fentanyl + autres morphiniques) est inenvisageable, au risque de provoquer au patient un syndrome de sevrage aigu.

- Mode d'administration

Le comprimé est simplement placé sous la langue et va fondre rapidement.

- Contre-indications

- Hypersensibilité au citrate de fentanyl ou à l'un des excipients
- Patients hors protocole de soin à base de morphiniques en traitement de fond, en raison du fort risque de dépression respiratoire
- Dépression respiratoire préexistante sévère, pathologie pulmonaire sévère à type de BPCO, obstruction des voies aériennes supérieures
- Douleurs aiguës traitées autres que les ADP
- Moins de 18 ans (pas d'études cliniques)

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- ➔ Attention au risque d'addiction d'origine iatrogène.
- ➔ Abstral® est à tenir hors de la portée des enfants car la dose contenue dans un comprimé, même du plus faible dosage, peut être mortelle pour un enfant.
- ➔ En cas de lésion buccale, il y a un risque d'augmentation de la concentration plasmatique lors du passage du produit en systémique. La phase de titration doit donc être réalisée avec prudence.

- ➔ Si la douleur n'est pas suffisamment soulagée malgré une augmentation de dose, une hyperalgie réactionnelle peut survenir.
- ➔ A l'arrêt de l'Abstral®, malgré un traitement de fond opioïde déjà équilibré, des symptômes de sevrage peuvent apparaître (anxiété, tremblements, nausée, vomissement, sueur...).
- ➔ Une précaution supplémentaire est nécessaire pour les malades souffrant de pathologies exacerbant la dépression respiratoire, notamment lors de la titration.
- ➔ Une attention particulière doit être portée aux patients souffrant d'HTIC, de troubles de la conscience, avec des tumeurs cérébrales ou dans le coma.
- ➔ Le fentanyl étant bradycardisant, tout antécédent de pathologie cardiaque, à type de bradyarythmie particulièrement, est à prendre en compte.
- ➔ Les sujets âgés ainsi que les insuffisants rénaux et hépatiques sont plus sensibles au fentanyl, le risque de surdosage et de toxicité est donc plus important. En effet, la biodisponibilité peut augmenter, ce qui induit l'allongement du temps des effets pharmacologiques du fentanyl.
- ➔ Le risque de syndrome sérotoninergique est réel en cas d'administration concomitante avec des antidépresseurs influençant les neurotransmissions sérotoninergiques, tels que les ISRS, les IRSN et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Dans ce contexte, l'arrêt de l'Abstral est capital car le pronostic vital peut être engagé.

Un arrêt des IMAO d'au moins 14 jours est indispensable avant la prise de fentanyl.

Les principaux symptômes du syndrome sérotoninergique sont l'agitation, les hallucinations, la tachycardie, la labilité tensionnelle, l'hyperthermie, l'ataxie, les nausées, les vomissements, les diarrhées voire le coma.

- Interactions médicamenteuses :

Le citrate de fentanyl est métabolisé par le CYP3A4, d'où les interactions avec :

➤ Les inhibiteurs enzymatiques

Cette association entraîne une augmentation de biodisponibilité du fentanyl, une augmentation des effets et de la durée d'action des morphiniques en général.

Exemples : azithromycine (macrolide) métronidazole (imidazolé), ritonavir (inhibiteurs de protéases) et le jus de pamplemousse.

➤ Les inducteurs enzymatiques

Leur action est temps-dépendante, c'est-à-dire qu'ils peuvent retarder de 1 à 2 semaines l'obtention de l'effet maximal du fentanyl. Les inducteurs enzymatiques diminuent donc les effets du traitement.

Exemples : rifampicine (antituberculeux), phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine (anticonvulsivants), millepertuis

➤ Les autres dépresseurs du SNC

Il y a un risque accru de dépression respiratoire (potentialisation des effets dépresseurs respiratoires des 2 substances), d'hypotension et de sédation.

Exemples : autres morphiniques et dérivés, anesthésiques généraux, myorelaxants, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, barbituriques, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antihypertenseurs d'action centrale comme la clonidine.

➤ L'alcool

Potentialisation des effets sédatifs.

➤ Les agonistes/antagonistes partiels des morphiniques

Ils ont également une affinité pour les récepteurs morphiniques, les récepteurs μ essentiellement. Ils exercent donc un effet antagoniste sur le fentanyl, entraînant un risque de syndrome de sevrage.

Exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

- Grossesse et allaitement :

- Grossesse :

Des études effectuées sur l'animal montrent une diminution de la fertilité et une toxicité sur la reproduction. Aucune étude clinique n'a été effectuée chez l'Homme. Par conséquent, Abstral® ne peut être administré à la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue car il y a un risque considérable de syndrome de sevrage à la naissance en cas d'utilisation prolongée pendant la grossesse. De plus, le fentanyl passe la barrière hémato-placentaire (BHP), on l'arrête donc dès le début du travail et pendant l'accouchement pour éviter une détresse respiratoire du nouveau-né. De ce fait, un antidote doit toujours être disponible le jour de l'accouchement.

- Allaitement

L'allaitement est formellement déconseillé car le fentanyl est excrété dans le lait maternel, causant sédation et détresse respiratoire. Si la mère désire malgré tout allaiter son enfant, elle devra respecter un délai de minimum 5 jours à compter de la dernière prise du médicament avant de commencer l'allaitement.

- Effets indésirables :

Comme pour les autres spécialités à base de fentanyl, il s'agit des effets indésirables généraux communs aux morphiniques et dont l'intensité diminue progressivement, à l'exception de la constipation. Les effets secondaires les plus graves sont la dépression respiratoire, l'état de choc ainsi que l'hypotension.

Il est difficile de déterminer spécifiquement les EI de l'Abstral® car il est toujours associé à d'autres opioïdes tels que le Skenan®, l'Oxycontin® ou le Durogesic®. Les EI les plus fréquents sont également communs à tous les morphiniques, comme la constipation, la somnolence et les céphalées.

La liste suivante référence par ordre de fréquence décroissant les effets indésirables connus pour l'Abstral® ou autres spécialités contenant du citrate de fentanyl :

➤ EI très fréquents ($\geq 1/10$) :

- Nausées

➤ EI fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$) :

- Vertiges, céphalées, somnolence
- Dyspnée
- Stomatite, vomissement, constipation, sécheresse buccale
- Hyperhidrose
- Fatigue

➤ EI peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $<1/100$) :

- Hypersensibilité
- Anorexie, hyporexie
- Dépression, paranoïa, état confusionnel, désorientation, anxiété, euphorie, dysphorie, trouble de l'attention et insomnie
- Amnésie, parosmie et dysgueusie, tremblements, léthargie, hypoesthésie, troubles du sommeil
- Vision floue
- Tachycardie ou bradycardie
- Hypotension
- Douleurs oropharyngées, sensation de constriction au niveau de la gorge
- Ulcérations buccale, gingivale et labiale, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite aphteuse
- Lésions cutanées, rash, prurit, sueurs nocturnes, ecchymoses
- Arthralgies, raideurs musculaires et articulaires
- Dysfonctionnement érectile
- Asthénie, malaise

➤ EI de fréquence indéterminée :

- Hallucinations, pharmacodépendance, délire
- Œdème de la langue, diarrhée
- Bouffées vasomotrices, œdème périphérique, pyrexie
- Syndrome de sevrage néonatal

En tant que professionnel de santé de première ligne, le pharmacien se doit de déclarer tout effet indésirable rapporté par ses patients et pouvant compromettre la poursuite de leurs traitements. La déclaration se fait au centre régional de pharmacovigilance (CRPV). Il en existe 2 en Normandie, à Caen ainsi qu'à Rouen.

Le CRPV de Rouen se trouve à l'Institut de Biologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle. Les déclarations peuvent se faire par mail à l'adresse suivante pharmacovigilance@chu-rouen.fr ou par téléphone au 02.32.88.90.79 (39)

- Surdosage :

- Symptômes

Les symptômes du surdosage correspondent aux effets indésirables graves du traitement, à savoir la dépression respiratoire avec risque d'arrêt respiratoire ou de coma.

- Conduite à tenir

Retirer le comprimé de la bouche de la personne s'il n'est pas encore dissout.

Stimuler la personne physiquement et par la parole afin d'évaluer et de maintenir un état de conscience.

Si la situation l'exige, mettre en place une assistance respiratoire .

Un patient n'ayant jamais pris de morphiniques et ingérant de l'Abstral® de façon accidentelle doit recevoir une dose de naloxone, antidote des opioïdes, ou de tout autre antagoniste morphinique. Dans le cas où la dépression respiratoire perdure, une administration répétée de l'antidote est possible, causant un risque de syndrome de sevrage aigu non négligeable.

- Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques

L'Abstral® est un analgésique opioïde agissant sur les récepteurs morphiniques μ à effet antalgique rapide et à durée d'action courte. Il est 100 fois plus puissant que la morphine.

Un patient prenant pour la première fois du fentanyl et n'ayant par ailleurs jamais pris d'autre morphinique ressentira l'effet analgésique dès une très faible concentration du médicament, de l'ordre de 0,3 à 1,2 ng/mL. A partir de 10 ng/mL, l'utilisation pour ce type de patient est dangereuse car le fentanyl provoque une anesthésie de l'organisme voire une dépression respiratoire pouvant être fatale, avec un effet dose-dépendant.

- Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption :

Le citrate de fentanyl est une molécule liposoluble qui est vite absorbée par la muqueuse buccale, et moins vite dans le tractus gastro-intestinal. L'absorption se fait en 30 minutes après la prise du comprimé. La biodisponibilité est de 54%. La concentration plasmatique maximale moyenne est de 0,2 à 1,3 ng/mL pour des doses allant de 100 à 800 μ g par prise.

→ à 0,2 ng/mL la concentration maximale est atteinte en 22,5 minutes

→ à 1,3 ng/mL elle est atteinte en 240 minutes

- Distribution :

A l'état d'équilibre, le volume de distribution (V_d) est de 3 à 6 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques (LPP) est de 80 à 85 %.

- Métabolisation :

Le citrate de fentanyl est métabolisé en métabolites inactifs au niveau du CYP3A4 et subit un effet de premier passage hépatique. Le norfentanyl est le principal de métabolite.

Le temps de demi-vie d'élimination principale est de 3 à 12,5 heures et le temps de demi-vie d'élimination terminale est de 11,5 à 25 heures.

Sa clairance plasmatique totale est d'approximativement 0,5L/h/kg.

- Elimination :

Le citrate de fentanyl est excrété à 75% dans les urines en l'espace de 72 heures, majoritairement sous forme de métabolites inactifs, et 10% sont excrétés sous forme inchangée. Enfin, environ 9% de la dose est éliminée sous forme de métabolite dans les fèces.



Fig. 23. Boîte d'Abstral® (source : site assuredpharmaceutical.com)

3.1.1.4 Actiq®

- Dénomination commune internationale :

Citrate de fentanyl

Analgésique opioïde dérivé de phénylpipéridine

- Dosage et galénique :

Actiq® est un comprimé avec applicateur buccal commercialisé sous 6 dosages :

Actiq® 200 µg

Actiq® 400 µg

Actiq® 600 µg

Actiq® 800 µg

Actiq® 1200 µg

Actiq® 1600 µg

Le comprimé se constitue d'une poudre comprimée et organisée en matrice qui est montée sur l'applicateur buccal.

- Indications thérapeutiques :

L'Actiq® est indiqué dans le « traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuses ». (40)

Le reste de la définition est commun à la partie « Indications thérapeutiques » du paragraphe Abstral®.

- Posologie et mode d'administration :

- Posologie

Il n'y a pas de rapport de bioéquivalence de dose entre 2 formes de fentanyl à action rapide. A ce titre, on déconseille formellement l'utilisation simultanée de plusieurs de ces formes rapides.

- Titration

On cherche à déterminer la posologie idéale, c'est-à-dire la dose minimale efficace qui apporte un soulagement de la douleur satisfaisant et avec le moins d'effets indésirables. Lors de cette phase, on ne traite pas plus de 4 ADP par jour.

On démarre la titration par la plus petite dose disponible qui est l'Actiq® 200 µg.

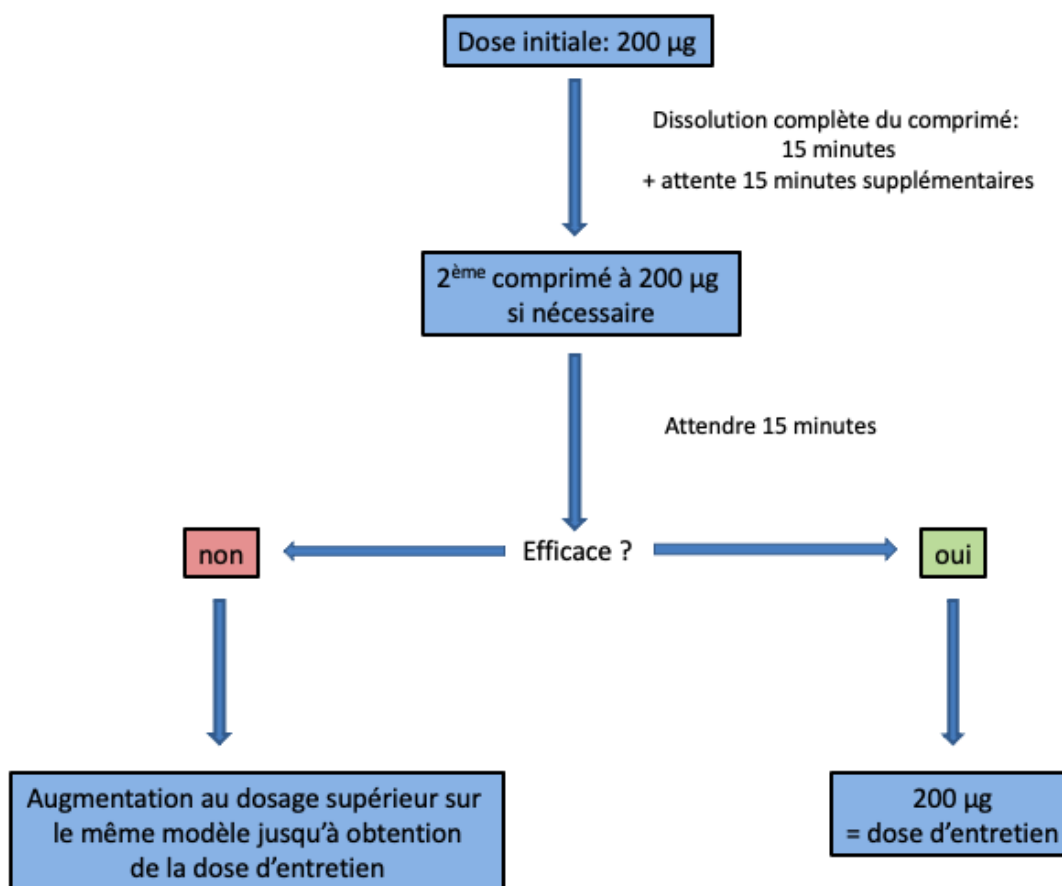


Fig. 24. Schéma de titration de l'Actiq®

La prise maximale de 2 comprimés est autorisée pour traiter un même épisode d'ADP.

➤ Entretien

Se référer à la sous-partie Entretien du chapitre Abstral®

➤ Modification de posologie

Si au moins 2 ADP consécutifs nécessitent la prise de 2 comprimés de la même dose pour un épisode d'ADP, la dose efficace d'entretien devra être augmentée.

Par ailleurs, si le patient est déjà sous morphiniques à longue durée d'action et présente plus de 4 ADP par jour pendant plus de 4 jours consécutifs, il faudra également réévaluer le traitement de fond parallèlement à l'augmentation posologique d'Actiq®. Ceci se fera sous surveillance médicale.

➤ Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement par Actiq® a lieu dès que les ADP cessent. On maintient le traitement de fond le temps nécessaire et ce dernier sera diminué progressivement en fonction de l'état douloureux du patient. En aucun cas les morphiniques ne peuvent être arrêtés brutalement en raison du risque de syndrome de sevrage aigu encouru par le patient.

- Mode d'administration

On positionne le comprimé sur la face interne de la joue. Puis on frictionne le comprimé contre la muqueuse buccale à l'aide de l'applicateur, et on le tourne au contact des muqueuses pour augmenter l'absorption. On laisse ensuite fondre le comprimé qui doit rester sur la muqueuse pendant 15 minutes. Il ne faut ni sucer, ni croquer, ni avaler le comprimé car le fentanyl est plus rapidement absorbé au contact de la muqueuse buccale que par voie gastro-intestinale.

Si les effets pharmacologiques sont trop forts ou que des signes de surdosage surviennent, on enlève immédiatement le comprimé de la bouche de la personne s'il n'est pas encore dissout.

En cas d'hyposialie, le patient a la possibilité d'humidifier sa muqueuse buccale avec de l'eau avant la prise du médicament.

- Contre-indications :

- Hypersensibilité au citrate de fentanyl ou à l'un des excipients.
- Patient hors protocole de soin à base de morphiniques en traitement de fond du fait du risque accru de dépression respiratoire.
- Administration concomitante d'un IMAO ou si arrêt d'un IMAO datant de moins de 15 jours.
- Dépression respiratoire persistante sévère, pathologie pulmonaire sévère à type de BPCO ou obstruction des voies aériennes.
- Douleurs aiguës traitées autres que les ADP.

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- ➔ Pédiatrie

Pour les enfants de plus de 16 ans, on applique la posologie adulte. Avant 16 ans, l'administration du médicament n'est pas recommandée car il n'existe pas d'études cliniques.

Un comprimé même de la plus faible dose constitue une dose potentiellement mortelle pour un jeune enfant. Les médicaments sont donc à tenir hors de la portée des enfants et doivent être éliminés dans leur emballage d'origine puis amenés en pharmacie pour être mis en destruction Cyclamed.

- ➔ Toxicomanie

Il existe un risque d'addiction iatrogène, plus spécifiquement pour les patients ayant un terrain de toxicomanie et d'addiction.

→ Hyperalgie

Une recrudescence de la douleur peut se manifester lorsque cette dernière est non contrôlée par une trop forte dose de fentanyl. Dans ce cas, on réévalue de traitement par Actiq®.

→ Effets endocriniens

Les morphiniques peuvent perturber l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Le fentanyl sous forme de comprimés est parfois à l'origine d'insuffisance surrénale au-delà d'un mois d'utilisation. Un traitement corticoïde est donc instauré et diminué progressivement jusqu'à la normalisation de la fonction surrénale.

→ Dépression respiratoire

Une surveillance particulière est requise lors de la phase de titration pour les patients souffrant de BPCO ou autre pathologie pouvant induire une dépression respiratoire.

→ Sommeil et hypoxémie

Des troubles respiratoires sont liés au sommeil et peuvent causer une apnée centrale du sommeil (ACS) ou une hypoxémie pendant le sommeil. L'ACS est dose-dépendante, on diminue donc les posologies pour les personnes en étant atteintes.

→ Alcool

Associé au fentanyl, l'effet dépresseur respiratoire de l'alcool est potentialisé et peut avoir une issue fatale dans les cas les plus graves.

→ Benzodiazépines

En association avec le fentanyl, il y a une aggravation des effets indésirables potentiellement dangereuse. Ce traitement ne sera donc maintenu que s'il correspond au seul plan thérapeutique possible compte-tenu des EI, dont le risque suicidaire.

➔ Neurologie

En cas d'hypertension intracrânienne (HTIC), de trouble de la conscience ou de traumatisme crânien, on ne maintient l'Actiq® qu'en cas de nécessité absolue car il peut masquer les signes cliniques de traumatisme crânien (au même titre que les autres opioïdes).

➔ Cardiologie

Le fentanyl étant bradycardisant, une prudence est recommandée pour les patients ayant des antécédents de pathologies cardiaques à type de bradyarythmies.

➔ Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

La biodisponibilité peut se voir augmentée d'autant plus car l'absorption du fentanyl par la muqueuse buccale est importante. Les effets pharmacologiques sont donc accrus et prolongés.

➔ Hygiène bucco-dentaire

Il y a un risque augmenté de caries. En effet, un comprimé d'Actiq® renferme approximativement 2 grammes de glucose. Ce risque est d'autant plus important si le patient souffre d'hyposialie, elle-même causée par le traitement.

➔ Allergie

Du fait de l'absorption forte et rapide du comprimé d'Actiq®, des cas d'anaphylaxie peuvent survenir.

➔ Syndrome sérotoninergique

Se reporter au paragraphe sur Abstral®, syndrome sérotoninergique.

Un arrêt des IMAO d'au moins 14 jours est indispensable avant la prise de fentanyl.

Les principaux symptômes du syndrome sérotoninergique sont l'agitation, les hallucinations, la tachycardie, la labilité tensionnelle, l'hyperthermie, l'ataxie, les nausées, les vomissements, les diarrhées voire le coma.

- Interactions médicamenteuses :

Le citrate de fentanyl est métabolisé par le CYP3A4, d'où les interactions avec :

- Les inhibiteurs enzymatiques

Cette association entraîne une augmentation de biodisponibilité du fentanyl, une augmentation des effets et de la durée d'action des morphiniques en général.

Exemples : azithromycine (macrolide) métronidazole (imidazolé), ritonavir (inhibiteurs de protéases) et le jus de pamplemousse.

- Les inducteurs enzymatiques

Leur action est temps-dépendante, c'est-à-dire qu'ils peuvent retarder de 1 à 2 semaines l'obtention de l'effet maximal du fentanyl. Les inducteurs enzymatiques diminuent donc les effets du traitement.

Exemples : rifampicine (antituberculeux), phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine (anticonvulsivants), millepertuis

- Les autres dépresseurs du SNC

Il y a un risque accru de dépression respiratoire (potentialisation des effets dépresseurs respiratoires des 2 substances), d'hypotension et de sédation.

Exemples : autres morphiniques et dérivés, anesthésiques généraux, myorelaxants, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, barbituriques, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antihypertenseurs d'action centrale comme la clonidine.

- Benzodiazépines et apparentés

Augmentation du risque d'apparition d'EI graves.

- L'alcool

Potentialisation des effets sédatifs.

- Les agonistes/antagonistes partiels des morphiniques

Ils ont également une affinité pour les récepteurs morphiniques, les récepteurs μ essentiellement. Ils exercent donc un effet antagoniste sur le fentanyl, entraînant un risque de syndrome de sevrage.

Exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

➤ Agents sérotoninergiques

Se reporter au paragraphe sur Abstral®, syndrome sérotoninergique.

● Grossesse et allaitement :

Se reporter au paragraphe Abstral®, grossesse et allaitement.

● Effets indésirables :

Comme pour les autres spécialités à base de fentanyl, il s'agit des effets indésirables généraux communs aux morphiniques et dont l'intensité diminue progressivement, à l'exception de la constipation. Les effets secondaires les plus graves sont la dépression respiratoire, l'état de choc ainsi que l'hypotension.

Il est difficile de déterminer spécifiquement les EI de l'Actiq® car il est toujours associé à d'autres opioïdes tels que le Skenan®, l'Oxycontin® ou le Durogesic®. Les EI les plus fréquents sont également communs à tous les morphiniques, comme la constipation, la somnolence et les céphalées.

Les saignements gingivaux, les irritations, douleurs et ulcères buccaux sont des EI spécifiques de l'Actiq®.

La liste suivante référence par ordre de fréquence décroissant les effets indésirables connus pour l'Actiq® ou autres spécialités contenant du citrate de fentanyl :

- EI très fréquents ($\geq 1/10$) :
 - Somnolence, sensation vertigineuse, céphalées
 - Dyspnée
 - Nausée, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales

- Asthénie
- EI fréquents (>ou= 1/100 à <1/10) :
 - Anorexie
 - Confusion, anxiété, hallucinations, dépression, labilité émotionnelle
 - Perte de conscience, convulsions, vertiges, myoclonie, sédation, paresthésies, incoordination, dysgueusies
 - Vision floue ou double
 - Hyposialie, dyspepsie, stomatite, langue douloureuse, flatulences, distension abdominale
 - Prurit, rash, hypersudation
 - Rétention urinaire
 - Réaction au site d'administration à type d'irritations et d'ulcères
 - Perte de poids
- EI peu fréquents (>ou= 1/1000 à <1/100) :
 - Rêves anormaux, euphorie
 - Coma, dysarthrie
 - Vasodilatation
 - Iléus, caries, saignements gingivaux
 - Urticaire
- EI de fréquence inconnue :
 - Réaction anaphylactique, œdème de la langue et/ou des lèvres
 - Insuffisance surrénale, déficit androgénique
 - Insomnie, addiction et mésusage, délire
 - Bouffées de chaleur
 - Œdème pharyngé, syndrome de l'apnée du sommeil
 - Perte de dents, rétractation gingivale, gingivites
 - Diarrhée
 - Fatigue, fièvre, œdème périphérique, syndrome de sevrage

En tant que professionnel de santé de première ligne, le pharmacien se doit de déclarer tout effet indésirable rapporté par ses patients et pouvant compromettre la poursuite de leurs traitements. La déclaration se fait au centre régional de pharmacovigilance (CRPV). Il en existe 2 en Normandie, à Caen ainsi qu'à Rouen.

Le CRPV de Rouen se trouve à l'Institut de Biologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle. Les déclarations peuvent se faire par mail à l'adresse suivante pharmacovigilance@chu-rouen.fr ou par téléphone au 02.32.88.90.79 (39)

- Surdosage :

- Symptômes

On considère qu'il y a un surdosage lorsque les effets indésirables deviennent trop gênants ou graves. L'hypothermie, la diminution du tonus musculaire, la bradycardie et l'hypotension sont les EI les moins graves. Tandis que le myosis, l'ataxie, les convulsions, la sédation, la dépression respiratoire voire le coma sont les EI les plus graves.

- Conduite à tenir

Retirer le comprimé de la bouche de la personne à l'aide l'applicateur.

Stimuler la personne physiquement et par la parole afin d'évaluer et de maintenir un état de conscience.

Si la situation l'exige, mettre en place une assistance respiratoire.

Un patient n'ayant jamais pris de morphiniques et ingérant de l'Actiq® de façon accidentelle doit recevoir une dose de naloxone, antidote des opioïdes, ou de tout autre antagoniste morphinique. Dans le cas où la dépression respiratoire perdure, une administration répétée de l'antidote est possible, causant un risque de syndrome de sevrage aigu non négligeable.

En cas de prise accidentelle pour un patient sans traitement de fond morphinique, on met en place une voie veineuse avec de la naloxone ou autre antagoniste

morphinique. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de la naloxone se situe entre 30 et 81 minutes, plusieurs prises peuvent donc être nécessaires car la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que les effets pharmacologiques de l'antidote.

Si le patient prend déjà des morphiniques, la prise en charge sera la même, mais il faudra tenir compte du risque de syndrome de sevrage aigu.

- Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques

Pour une personne n'ayant jamais pris d'opioïdes, l'effet pharmacologique principal analgésique est obtenu pour une concentration entre 1 et 2 ng/mL de sang, et un effet anesthésique est obtenu de 10 à 20 ng/mL de sang. A ces concentrations, le risque est que la situation évolue en dépression respiratoire ou provoque le coma. La dépression respiratoire causée par Actiq® est dose-dépendante. Le risque est bien sûr moindre pour les personnes habituées aux traitements opioïdes. Pour les autres, une dépression respiratoire aiguë peut apparaître 15 à 30 minutes après l'administration de l'Actiq® et peut durer plusieurs heures. (40)

- Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption :

Le citrate de fentanyl est lipophile, son absorption est rapide à travers la muqueuse buccale et est moins rapide au niveau du tube digestif après la déglutition.

Environ 25% est absorbé par la muqueuse buccale, le reste est avalé. 1/3 des 75% restants est rendu disponible dans la circulation générale après avoir subi l'effet de premier passage hépatique. Au final, 25% de la dose administrée est absorbée par la muqueuse et 25% l'est par le tractus gastro-intestinal pour finalement passer en systémique. La biodisponibilité du produit est donc de 50%.

La Cmax se situe entre 0,39 et 2,51 ng/mL pour des doses d'Actiq® comprises entre 200 et 1600 µg/priise.

Le Tmax est de 20 à 40 minutes après administration.

- Distribution :

Elle se fait rapidement dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, puis dans les muscles et les adipocytes plus lentement.

La LPP est de 80 à 85%.

Le volume de distribution (Vd) moyen à l'équilibre, est de 4,4 L/kg.

- Métabolisation :

Actiq® subit l'effet de premier passage hépatique et intestinal et est métabolisé en métabolites inactifs, principalement en norfentanyl.

La métabolisation se fait au niveau du CYP3A4 et 90% du fentanyl est éliminé en métabolites N-désalkylés et hydroxylés.

- Elimination :

Elle se fait majoritairement dans les urines. Moins de 7% de la dose est excrété sous forme inchangée. Environ 1% est éliminé dans les fécès. La demi-vie terminale est d'environ 7 heures.



Fig. 25. Applicateur de l'Actiq® (source : site arkbh.com)

3.1.1.5 Effentora® :

- Dénomination commune internationale :

Citrate de fentanyl

Analgésique opioïde dérivé de phénylpipéridine.

- Dosage :

Effentora® est un comprimé buccogingival commercialisé en 5 dosages :

Effentora® 100 µg

Effentora® 200 µg

Effentora® 400 µg

Effentora® 600 µg

Effentora® 800 µg

- Indications thérapeutiques :

Effentora® est indiqué dans le « traitement des ADP chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ». (38)

- Posologie et voie d'administration :

- Posologie

Il n'est pas recommandé d'administrer simultanément 2 spécialités à base de fentanyl pour traiter des épisodes d'ADP.

- Titration

Cette première phase permet de déterminer la dose optimale. Elle est nécessairement obtenue par titration et non par un rapport poids-taille par exemple. Une grande variabilité interindividuelle justifie les différences de doses minimales efficaces entre les personnes. Il n'y a pas de lien de proportionnalité entre la dose de traitement de fond déjà en place et la dose optimale d'Effentora®. Cette étape se fait sous surveillance médicale.

Un patient prenant du fentanyl pour la première fois commencera le traitement à la dose initiale la plus faible de 100 µg par prise, puis pourra l'augmenter si besoin par paliers.

Pour les malades remplaçant leur traitement à base de fentanyl par de l'Effentora®, on ne peut pas établir un rapport de bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle spécialité. Une titration doit être effectuée à chaque nouveau médicament. Cependant, si la personne prise en charge est habituée à la prise en fentanyl, type Actiq® ou Abstral®, il est possible de commencer la titration à un dosage supérieur à 100 µg par prise.

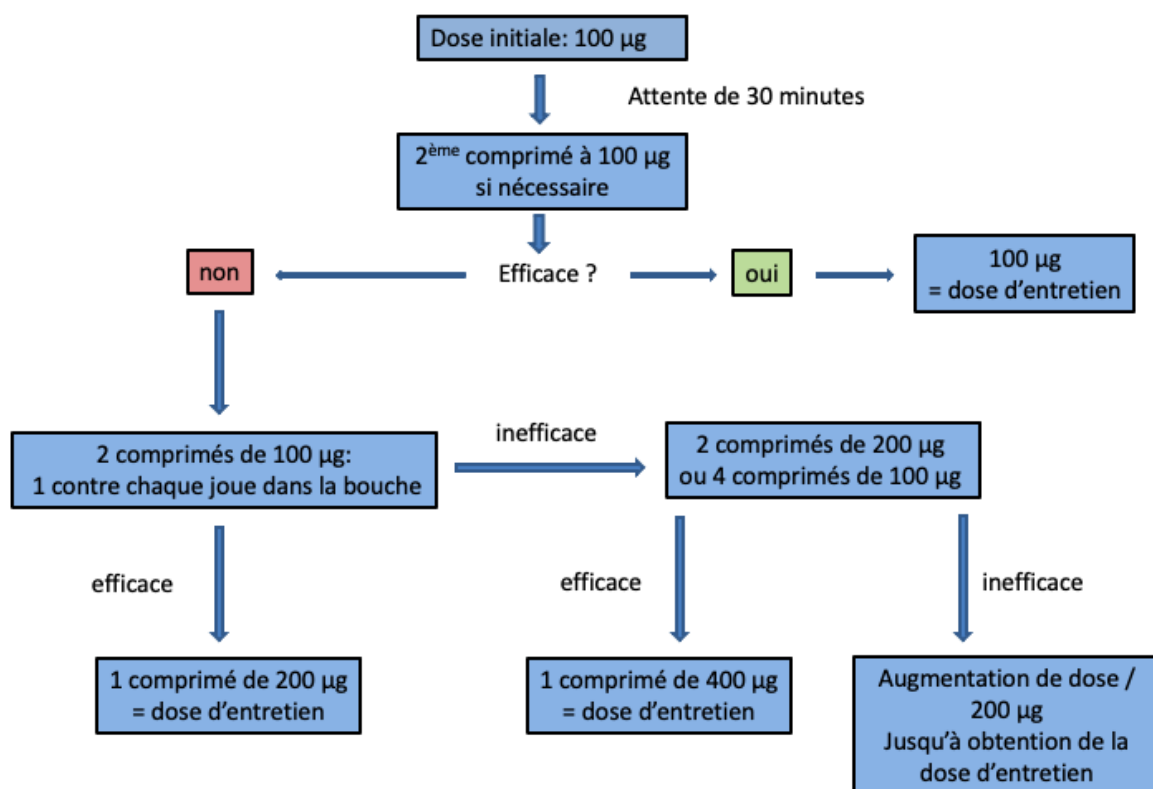


Fig. 26. Schéma de titration de l'Effentora®

On respecte bien un intervalle de 4 heures entre 2 traitements d'ADP lors de cette phase. Une fois la dose d'entretien déterminée, on préconise de ne pas utiliser plus de 2 comprimés par épisode d'ADP.

➤ Entretien

A cette étape, on utilise un seul comprimé de la dose efficace par ADP, soit par exemple 1 comprimé de 400 µg et non 2 comprimés de 200 µg. En cas de douleur trop intense, il est possible pour le patient de prendre un 2ème comprimé du même dosage, mais à titre exceptionnel. Si cela se produit souvent, il faut alors réévaluer les douleurs et envisager de passer au dosage supérieur.

De même que pour la phase de titration, on respecte un écart de 4 heures entre 2 prises.

➤ Modification de posologie

On augmente progressivement la dose comme vu dans le schéma de titration. Si on constate plus de 4 ADP par 24 heures et de plus en plus souvent, on réévalue le traitement opioïde de fond avant d'augmenter systématiquement la dose d'Effentora®.

Comme pour les autres médicaments contenant du fentanyl, on connaît un risque d'hyperalgie réactionnelle si le fentanyl se trouve inefficace même après augmentation de la dose.

➤ Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement Effentora® a lieu dès que les ADP cessent. On maintient le traitement de fond le temps nécessaire et ce dernier sera diminué progressivement en fonction de l'état douloureux du patient. En aucun cas les morphiniques ne peuvent être arrêtés brutalement en raison du risque de syndrome de sevrage aigu encouru par le patient.

• Mode d'administration

On place le comprimé au contact de la muqueuse buccale et il se produit une effervescence au contact de l'humidité. Il ne faut ni écraser, ni couper, ni sucer,

croquer ou avaler le comprimé ; l'absorption se faisant essentiellement à travers les muqueuses plutôt qu'au niveau gastrointestinal.

Tout de suite après avoir sorti le comprimé de sa plaquette, le placer entre la joue et la gencive, contre la muqueuse. Il faut 14 à 25 minutes pour que le comprimé se désagrège. La prise en sublingual est possible, notamment en cas d'irritation ou d'ulcération de la muqueuse buccale. Au-delà de 30 minutes, les éventuels résidus du comprimé peuvent être avalés avec de l'eau. On ne peut pas manger ou boire tant que le comprimé n'est pas totalement désintégré.

- Contre-indications :

Elles sont identiques à celles de l'Abstral®.

- Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi :

- ➔ Pédiatrie

La dose contenue dans un comprimé, quel que soit son dosage, est potentiellement mortelle, on tient donc les boîtes de médicament hors de la portée des enfants.

Une surveillance étroite est fondamentale par des professionnels de santé coutumiers de ce type de traitement.

Le traitement chronique opioïde doit être équilibré.

- ➔ Dépression respiratoire

Une grande prudence est de mise pour les pathologies pouvant entraîner une dépression respiratoire, type BPCO.

- ➔ Sommeil et hypoxémie

Des troubles respiratoires peuvent survenir, notamment une ACS et une hypoxémie pendant le sommeil.

➔ Alcool

Il accroît fortement les effets indésirables et peut avoir une issue fatale lorsqu'il est associé au fentanyl.

Concernant les benzodiazépines, l'HTIC, la bradycardie, l'insuffisance rénale et hépatique ainsi que le syndrome sérotoninergique, les précautions d'emploi sont identiques à celles de l'Actiq®.

➔ Accoutumance et mésusage

Le risque est la dépendance iatrogène. L'utilisation répétée de l'Effentora® peut causer un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). Ceci est d'autant plus probable pour les patients avec des antécédents ou un terrain d'addiction médicamenteuse, aux stupéfiants ou à l'alcool, les fumeurs ou les antécédents personnels de pathologie psychiatrique (trouble de la personnalité, dépression, anxiété).

➔ Effets endocriniens

Effentora® agit sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique en diminuant le taux de cortisol et en augmentant le taux de prolactine.

➔ Allergie

Il existe un risque anaphylactique avec Effentora® et plus généralement avec le fentanyl à passage transmuqueux.

● Interactions médicamenteuses :

Le citrate de fentanyl est métabolisé par le CYP3A4, d'où les interactions avec :

➤ Les inhibiteurs enzymatiques

Cette association entraîne une augmentation de biodisponibilité du fentanyl, une augmentation des effets et de la durée d'action des morphiniques en général.

Exemples : azithromycine (macrolide) métronidazole (imidazolé), ritonavir (inhibiteurs de protéases) et le jus de pamplemousse.

➤ Les inducteurs enzymatiques

Leur action est temps-dépendante, c'est-à-dire qu'ils peuvent retarder de 1 à 2 semaines l'obtention de l'effet maximal du fentanyl. Les inducteurs enzymatiques diminuent donc les effets du traitement.

Exemples : rifampicine (antituberculeux), phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine (anticonvulsivants), millepertuis

➤ Les autres dépresseurs du SNC

Il y a un risque accru de dépression respiratoire (potentialisation des effets dépresseurs respiratoires des 2 substances), d'hypotension et de sédation.

Exemples : autres morphiniques et dérivés, anesthésiques généraux, myorelaxants, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, barbituriques, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antihypertenseurs d'action centrale comme la clonidine.

➤ Benzodiazépines et apparentés

Augmentation du risque d'apparition d'effets pharmacologiques graves par synergie des EI de chaque substance.

➤ L'alcool

Potentialisation des effets sédatifs.

➤ Les agonistes/antagonistes partiels des morphiniques

Ils ont également une affinité pour les récepteurs morphiniques, les récepteurs μ essentiellement. Ils exercent donc un effet antagoniste sur le fentanyl, entraînant un risque de syndrome de sevrage.

Exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

➤ Agents sérotoninergiques

Se reporter au paragraphe sur Abstral®, sous-paragraphe syndrome sérotoninergique.

● Grossesse et allaitement :

Se reporter au paragraphe sur Abstral®, sous-paragraphe grossesse et allaitement.

● Effets indésirables :

Comme pour les autres spécialités à base de fentanyl, il s'agit des effets indésirables généraux communs aux morphiniques et dont l'intensité diminue progressivement, à l'exception de la constipation qui persiste. Les effets secondaires les plus graves sont la dépression respiratoire, l'état de choc ainsi que l'hypotension.

Il est difficile de déterminer spécifiquement les EI de l'Effentora® car il est souvent associé à d'autres opioïdes tels que le Skenan®, l'Oxycontin® ou le Durogesic®. Les EI les plus fréquents sont également communs à tous les morphiniques, comme la constipation, la somnolence et les céphalées.

La liste suivante référence par ordre de fréquence décroissant les effets indésirables connus pour l'Effentora® ou autres spécialités contenant du citrate de fentanyl :

➤ EI très fréquents (>ou= 1/10) :

- Etat vertigineux, céphalée
- Nausée, vomissement
- Réaction au site d'administration à type de saignements, douleurs, ulcères, irritation, paresthésie, érythème, œdème et gonflement.

➤ EI fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$) :

- Candidose orale
- Anémie, neutropénie
- Anorexie
- Dépression, anxiété, insomnie, syndrome confusionnel
- Dysgueusie, somnolence, léthargie, tremblements, sédation, hypoesthésie, migraines
- Tachycardie
- Tension labile
- Dyspnée, douleurs ORL
- Constipation, stomatite, hyposialie, diarrhée, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagiens, dyspepsie, douleurs dentaires
- Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée
- Myalgie, douleurs dorsales
- Œdème périphérique, asthénie, frissons
- Perte de poids
- Chutes

➤ EI peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $<1/100$) :

- Pharyngite
- Thrombocytopénie
- Humeur euphorique, nervosité, hallucinations, désorientation
- Diminution du niveau de conscience, troubles de l'attention, troubles de l'équilibre, dysarthrie
- Troubles de la vision, hyperémie oculaire, diminution de l'acuité visuelle
- Vertiges, acouphènes, inconfort auditif
- Bradycardie
- Bouffées vasomotrices
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Iléus, ulcération buccale et de la langue, hypoesthésie orale, dépigmentation de la muqueuse, glossodynies, éruptions bulleuses sur la langue, douleurs gingivales, œsophagite
- Dilatation des voies biliaires
- Sueurs froides, œdème de la face, prurit généralisé, alopecie

- Contractions musculaires
 - Rétention urinaire
 - Malaise, inconfort thoracique, sensation de nervosité, soif, sensation de froid ou de chaud
 - Thrombopénie, augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de l'hématocrite, anémie
- EI rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) :
- Pustules buccales
 - Hypersensibilité
 - Hypogonadisme
 - Troubles cognitifs, dysfonctionnements moteurs
 - Sensations oculaires anormales, photopsie
 - Eruptions bulleuses sur la muqueuse buccale, sècheresse labiale
 - Onychorrhexis
- EI de fréquence inconnue :
- Insuffisance surrénalienne, hypoandrogénie
 - Pharmacodépendance, abus médicamenteux
 - Convulsions
 - Arrêt respiratoire
 - Pyrexie, syndrome de sevrage néonatal

En tant que professionnel de santé de première ligne, le pharmacien se doit de déclarer tout effet indésirable rapporté par ses patients et pouvant compromettre la poursuite de leurs traitements. La déclaration se fait au centre régional de pharmacovigilance (CRPV). Il en existe 2 en Normandie, à Caen ainsi qu'à Rouen.

Le CRPV de Rouen se trouve à l'Institut de Biologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle. Les déclarations peuvent se faire par mail à l'adresse suivante pharmacovigilance@chu-rouen.fr ou par téléphone au 02.32.88.90.79 (39)

- Surdosage :

- Symptômes

Les signes cliniques du surdosage par Effentora® correspondent aux EI graves, comme pour les autres morphiniques. Le surdosage s'explique également par une expression excessive, qualitative ou quantitative, des effets pharmacologiques du médicament.

L'altération des facultés mentales, l'hypotension, la perte de conscience et la détresse respiratoire sont les effets les plus graves et sont potentiellement mortels.

- Conduite à tenir

On retire le comprimé s'il est encore présent dans la cavité buccale.

On dégage les voies respiratoires de la personne.

On la stimule physiquement et verbalement pour statuer sur l'état de conscience.

On met enfin en place une assistance respiratoire si besoin.

- Surdosage accidentel pour une personne n'ayant jamais pris de morphiniques

Une voie veineuse est mise en place et on administre de la naloxone ou tout autre antagoniste morphinique. De même que dans les deux paragraphes précédents, la demi-vie de la naloxone est de 30 à 81 minutes. On peut donc être amené à réitérer l'administration car les effets s'estompent avant la fin de la dépression respiratoire.

- Surdosage chez un patient déjà sous traitement de fond morphinique

Pour cette catégorie de patients, le risque de dépression respiratoire est moindre car ils y deviennent tolérants. Le protocole est par ailleurs identique au précédent, à la différence d'un risque significatif de syndrome de sevrage aigu. Une rigidité

musculaire peut également apparaître, on administrera dans ce cas antagoniste morphinique plus ou moins curarisant.

- Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques

Le fentanyl est un agoniste morphinomimétique pur qui agit sur les récepteurs μ . Il a pour principaux effets la sédation et l'analgésie. Ces effets sont dose-dépendants, c'est-à-dire qu'au fur et à mesure que l'organisme s'accoutume aux effets pharmacologiques, la dose efficace s'approche de la dose toxique. Cette notion n'est pas transposable d'une personne à l'autre car il y a une grande variabilité interindividuelle de la tolérance aux morphiniques.

- Propriétés pharmacocinétiques

Il y a une bioéquivalence entre l'Effentora® pris par voie buccale transmuqueuse et la prise en sublingual.

- Absorption :

Le citrate de fentanyl est une molécule lipophile qui est absorbée bien plus rapidement par la muqueuse buccale que par le tractus gastro-intestinal. L'absorption transmuqueuse est donc rapide après administration et fentanyl est d'autant mieux absorbé qu'il est libéré par effervescence. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure suivant la prise.

La biodisponibilité absolue est de 65%.

Environ 50% de la dose prise est vite absorbée par la muqueuse et est ensuite rendue disponible dans la circulation générale. Les 50% restants sont absorbés au niveau gastro-intestinal. 30% de cette fraction subit un effet de premier passage hépatique et intestinal pour passer ensuite en systémique.

Le Tmax médian est de 46,8 minutes (20 à 240 minutes).

La Cmax est de $1,02 \pm 0,42$ ng/mL.

Des études pharmacocinétiques ont montré des différences d'absorption entre le fentanyl de Effentora® et le citrate de fentanyl oral transmuqueux, ou oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC). L'Effentora® a donc un taux d'absorption de 30 à 50 % supérieur à celui de l'OTFC.

- Distribution :

Du fait de sa liposolubilité, Effentora® a une bonne distribution extravasculaire. Après son administration, il est rapidement distribué dans le cerveau, le cœur et les poumons, puis plus lentement dans les tissus musculaires, adipeux et le plasma.

La LPP est de 80 à 85%, l' α -glycoprotéine acide étant la principale.

Effentora® possède un grand volume de distribution.

- Métabolisation :

Le fentanyl est métabolisé par le CYP3A4 en métabolites inactifs au niveau du foie et de la muqueuse intestinale. Le norfentanyl en est le principal métabolite inactif.

Plus de 90% de la dose administrée est éliminée en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

- Elimination :

Moins de 7% de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et 1% dans les selles.

L'étape de l'élimination se prolonge longtemps et la demi-vie d'élimination terminale est de 22 heures environ.

Les paramètres pharmacocinétiques sont dose-proportionnels.



Fig. 27. Comprimé d'Effentora® (source : cours du Dr Vivek Vyas)

3.1.2 Gélules

3.1.2.1 Oxynorm®

Se référer aux paragraphes de l'Oxycontin LP® et de l'Oxynormoro®

3.1.3 Microgranules

Les microgranules ne représentent pas une forme galénique à part entière. On parle de micro granules, à libération prolongée ou non, en gélules.

3.1.3.1 Skenan LP®

- DCI :

Sulfate de morphine

- Dosage :

Il existe 5 dosages pour cette spécialité.

Skenan® 10 mg

Skenan® 30 mg

Skenan® 60 mg

Skenan® 100 mg

Skenan® 200 mg

- Indications thérapeutiques :

Le Skenan® est indiqué pour les « douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques en particulier les douleurs d'origine cancéreuse ». (41)

- Posologie et mode d'administration :

Les personnes éligibles au traitement sont les adultes et les enfants de plus de 6 mois.

- Mode d'administration

L'administration de ces microgranules à LP se fait per os. La dose quotidienne se répartit en 2 prises de même dose et à 12 heures d'intervalle. L'ouverture des gélules est possible pour les personnes en incapacité de les avaler. Les micro granules peuvent être mélangés à des aliments semi-solides (yaourts, compotes...) ou être administrés dans des « sondes gastriques ou de gastrostomie de diamètre supérieur à 16 F à extrémité distale ouverte ou à pores latéraux ».(41)

- Posologie

- Posologie initiale

Idéalement, on débute un traitement par morphine avec des doses à LI avant d'introduire de la LP.

➔ Adulte : la dose initiale journalière conseillée est de 60 mg/jour.

- ➔ Sujet âgé : on divise la dose adulte par 2.
- ➔ Sujet très âgé : l'initiation du traitement se fait avec 2,5 à 5 mg de morphine en LI en 4 à 6 prises par jour.
- ➔ Enfant : la dose journalière de départ est de 1mg/kg/jr
- ➔ Insuffisant rénal : on diminue la dose, par comparaison avec la dose adulte, puis on la détermine plus précisément par rapport à la fonction rénale.

➤ Adaptation posologique

Au début du traitement, le patient est vu régulièrement par le prescripteur pour adapter au mieux et au plus vite les posologies. En effet, le but est d'éviter de maintenir trop longtemps une dose qui est inefficace. On pourra augmenter de 50% la dernière posologie journalière de morphine à LP dès lors que la douleur n'est plus soulagée. L'utilisation d'interdoses de morphine à LI permet une adaptation posologique d'autant plus contrôlée et efficace. Les interdoses sont calculées de la façon suivante : une interdose équivaut à 10% de la dose totale journalière de morphine LP. Lorsque le patient a régulièrement besoin d'utiliser jusqu'à 40% de sa dose quotidienne en morphine à LI, on considère que sa dose quotidienne LP doit être réajustée. La dose maximale est propre à chacun et est atteinte quand les EI ne sont plus contrôlés. S'il y a relai entre la forme LI à LP, la posologie quotidienne ne doit pas changer.

➤ Influence de la voie d'administration sur la posologie

La posologie n'est pas la même en fonction de la voie d'administration choisie. Il existe des correspondances posologiques selon les différentes voies.

→ la posologie par voie IV doit être 3 fois inférieure à celle par voie orale.

→ la posologie par voie SC doit être 2 fois inférieure à celle par voie orale.

Ces coefficients doivent absolument être pris en compte lors du relai d'une voie à une autre. La quantité de morphine biodisponible doit être et rester constante.

- Contre-indications :

- Hypersensibilité à la morphine ou à l'un des constituants
- Enfant de moins de 6 ans (spécifique de la morphine LP)
- Association à la buprénorphine, la nalbuphine et à la pentazocine
- Douleur aiguë : type traumatisme crânien, hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée
- Insuffisance respiratoire sévère, notamment si encéphalopathie
- Epilepsie non contrôlée malgré les traitements
- Allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite du traitement après la naissance.

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Mises en garde

Ne pas considérer cette forme LP comme un traitement d'urgence de la douleur ou comme un traitement d'une douleur aiguë isolée. Dans la majorité des cas, lorsque le patient pris en charge réclame une augmentation de dose de morphine, il s'agit d'un réel besoin et témoigne beaucoup plus rarement d'une addiction.

Après un traitement de longue durée, on diminue progressivement les doses afin de ne pas créer un syndrome de sevrage. Si le patient interrompt brutalement son traitement, les symptômes seront les suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées et arthralgies.

Les soignants doivent rester vigilants quant au phénomène d'accoutumance et aux mésusages de ce médicament stupéfiant. La morphine pourra être prescrite à un patient ayant des antécédents de toxicomanie à la condition qu'elle soit indispensable dans la prise en charge de la douleur.

- Précautions d'emploi

➔ Insuffisants rénaux

La morphine est éliminée sous forme d'un métabolite actif par les reins. Il faut donc augmenter progressivement les posologies en débutant à faible dose. Si la fonction rénale est préservée, on pourra alors augmenter les doses et la fréquence d'administration si besoin.

➔ Etiologie de la douleur

Lorsqu'elle est traitée simultanément, il faut adapter les doses du traitement antalgique aux résultats du premier traitement.

➔ Insuffisance respiratoire non décompensée

Si la prise en charge médicamenteuse par la morphine coexiste avec d'autres traitements antalgiques d'action centrale, la probabilité de survenue d'une insuffisance respiratoire brutale est plus grande. On abaisse alors les doses de morphine.

Pour ces patients à risque, la fréquence respiratoire ainsi qu'un état de somnolence latent sont des symptômes à surveiller étroitement. En effet, la décompensation se traduit notamment par une somnolence.

➔ Sujets âgés et très âgés

Cette population de patients est d'autant plus sensible aux effets centraux (confusion) ou digestifs (constipation) des analgésiques qui sont liés à la fonction rénale dont l'activité est altérée chez les sujets âgés et très âgés. On conseille alors une révision du traitement et une diminution des posologies de morphine. L'administration concomitante de dépresseurs du SNC, de psychotropes ou de médicaments à effets anticholinergiques potentialise le risque de survenue d'effets indésirables.

➔ Constipation

C'est l'un des principaux effets secondaires de la morphine et des morphiniques en général. C'est pourquoi un traitement laxatif est toujours prescrit en prévention. Un patient souffrant d'un syndrome occlusif ne peut pas débuter la prise de morphine en l'état.

➔ Nourrisson de mois de 3 mois

A cet âge extrême de la vie, le métabolisme n'est pas encore complètement mature et ne fonctionne pas comme à l'âge adulte. De ce fait, les doses doivent être adaptées dans le but de contrôler les effets de la morphine. Le traitement réalisé sous surveillance médicale et en milieu hospitalier.

➔ Hypertension intracrânienne

L'équipe soignante se doit de rester prudente quant à l'utilisation de la morphine dans ce cas précis, particulièrement si l'hypertension s'accroît.

➔ Troubles mictionnels

L'administration par voie intrathécale ou péridurale favorise la rétention urinaire et la survenue de dysuries.

➔ Sportifs

La morphine apparaît comme une substance dopante. Les sportifs professionnels ou participants à des compétitions officielles doivent prendre cet élément en compte.

● Interactions médicamenteuses :

Les effets dépresseurs du SNC causés par la morphine sont potentialisés quand on l'associe à d'autres substances ayant ces mêmes effets ; sont concernés tous les dérivés morphiniques (analgésiques, traitements de substitution aux opiacés et antitussifs), antipsychotiques, benzodiazépines, barbituriques, anxiolytiques non apparentés aux benzodiazépines, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (miansérine, mirtazapine, amitriptyline), antihistaminiques sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

Certaines interactions sont considérées comme gênantes mais tolérables, d'autres sont formellement contre-indiquées.

➤ Associations majorant les EI

➔ + autres agonistes morphiniques :

Exemples : Codéine, tramadol, dihydrocodéine, oxycodone et fentanyl

➔ + antitussifs morphine-like :

Exemples : Pholcodine, dextrometorphane, noscapine

➔ + antitussifs morphiniques vrais :

Exemples : Codéine, éthylmorphine

➔ + barbituriques

Exemples : Phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine

➔ + benzodiazépines et apparentés car le risque de dépression respiratoire est accru

➔ + sédatifs, ce qui peut entraîner une dépression centrale. Des précautions sont à prendre quant à la baisse de la vigilance et pour la conduite de véhicules.

➤ Association nécessitant des précautions d'emploi

➔ + rifampicine :

➔ Cette association entraîne une diminution de la concentration plasmatique et donc une baisse d'efficacité. Il faut adapter les posologies pendant le traitement mais également durant les quelques jours suivants.

➤ Associations déconseillées

➔ + naltrexone :

Les effets de la morphine diminuent, on adapte les posologies si nécessaire.

➔ + alcool :

La sédation causée par les deux substances est majorée. La vigilance diminuant de façon notable, on avertit sur les dangers liés à la conduite de véhicules.

➤ Associations contre-indiquées

➔ + morphiniques agonistes-antagonistes :

Sont concernées la buprénorphine, nalbuphine et pentazocine. L'association atténue l'efficacité de la morphine par « blocage compétitif des récepteurs » et peut être responsable d'un syndrome de sevrage. (42)

● Grossesse et allaitement :

• Grossesse

Des études réalisées sur l'animal ont montré les effets tératogènes de la morphine. En pratique, aucun cas de malformations n'a été répertorié. Le nouveau-né est néanmoins susceptible de développer un syndrome de sevrage si la mère est sous morphine de façon chronique en fin de grossesse, et ce quelques soient les doses. Cependant, au-delà de l'aspect malformatif, le risque de dépression respiratoire du nouveau-né est présent si la morphine est administrée pendant ou juste avant l'accouchement.

On en conclue donc que la prise de morphine est praticable à la condition que les précautions nécessaires soient respectées, avec une surveillance néonatale indispensable.

• Allaitement

Plusieurs cas de figure se présentent. Une mère ayant pris une dose unique de morphine peut allaiter sans qu'il n'y ait de risque pour l'enfant. Par contre, le traitement dure quelques jours, un arrêt momentané de l'allaitement s'impose. Dans l'éventualité d'un traitement au long cours instauré ou poursuivi, l'allaitement est contre-indiqué.

● Effets indésirables :

Dans un premier temps à l'initiation du traitement, les EI les plus fréquemment rencontrés sont la somnolence, la confusion, les nausées, les vomissements et la

constipation. Ces effets ne durent pas. Dans le cas contraire, ils sont dus à un surdosage de morphine ou sont secondaires à un autre traitement. La constipation, à l'inverse des autres EI, ne cède pas lors de la poursuite du traitement. On anticipe ces effets et on les traite de façon préventive ou curative.

Voici une liste des autres EI que l'on peut expérimenter avec la prise de Skenan® :

- Sédation ou excitation, cauchemars, notamment pour les sujets âgés, accompagnés ou non d'hallucinations
- Dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'apnée
- Augmentation de la pression intracrânienne, auquel cas, ne pas entamer de traitement morphinique
- Dysurie et rétention urinaire chez les patients avec antécédents d'adénome prostatique ou de sténose urétrale
- Prurit et érythème cutané
- L'arrêt brutal du traitement entraîne un syndrome de sevrage qui se traduit par des bâillements, anxiété, irritabilité, insomnies, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiements, nausées, rhinorrhées, vomissements, anorexie, diarrhées, crampes abdominales, myalgies et arthralgies
- Sujets âgés et insuffisants rénaux : risque accru de myoclonies si l'augmentation des doses est trop rapide ou en cas de surdosage

Pour s'assurer du bon rapport bénéfices/risques du traitement, tout professionnel de santé peut réaliser une déclaration des EI aux centres régionaux de pharmacovigilance et sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr .

● Surdosage :

- Symptômes

Comme mentionné précédemment, la somnolence est un « signe d'appel précoce d'une dépression respiratoire ». L'hypotension, l'hypothermie, un myosis extrême voire un coma sont également évocateurs d'un surdosage.(42)

- Conduite à tenir

On stimule la personne pour éviter la perte de conscience. On met en place une assistance respiratoire et dans les cas les plus critiques, une réanimation cardiorespiratoire. Par la suite, on administre l'antidote des morphiniques, la naloxone (Narcan®), en IV jusqu'à disparition des symptômes et en maintenant une étroite surveillance du patient jusqu'à son rétablissement.

- Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques

Il y a une action sur le SNC.

Son action est dose-dépendante.

Elle influence la psychomotricité avec une réaction de sédation ou d'excitation en fonction des doses administrées et du terrain du patient.

On observe des signes de dépression respiratoire même à doses thérapeutiques sur les centres respiratoires et de la toux. Ces signes s'atténuent avec la chronicité du traitement.

La morphine a des propriétés émétisantes du fait de son action sur le centre du vomissement, le centre cochléo-vestibulaire et sur la vidange gastrique.

On constate enfin un myosis d'origine centrale.

Action sur le muscle lisse

La constipation quasi systématique due à la morphine s'explique par une diminution du péristaltisme des fibres longitudinales de l'intestin et une augmentation du tonus des fibres circulaires. Ceci provoque les spasmes des différents sphincters (pylore, valvule iléo-caecale, anal, vésical et sphincter d'Oddi).

- Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption

La concentration sérique maximale est atteinte en 2 à 4 heures.

L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50%.

La biodisponibilité per os est de 50% par rapport à la biodisponibilité en SC et de 30% par rapport à la voie IV.

- Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30%.

- Métabolisme

La morphine est majoritairement métabolisée en dérivés glucurono-conjugés qui vont subir le cycle entéro-hépatique.

Les 2 principaux métabolites actifs de la morphine sont le 6-glucuronide qui est environ 50 fois plus actif que la molécule mère, et la normorphine qui correspond à la morphine ayant subi une déméthylation.

- Elimination

Elle se fait par voie urinaire majoritairement et moins de 10% est éliminé dans les fécès.



Fig. 27. Boîte de Skenan LP® 200mg (source : site chemswhite.com)

3.1.3.2 Actiskenan®

- DCI :

Sulfate de morphine

- Dosages :

Actiskenan® 5 mg

Actiskenan® 10 mg

Actiskenan® 20 mg

Actiskenan® 30 mg

- Indications thérapeutiques :

Cette spécialité est indiquée dans les « douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse ». (43)

- Posologie et mode d'administration

L'Actiskenan® est administrable aux adultes et aux enfants de plus de 6 mois. Cette forme à LI est essentiellement utilisée pour ajuster en urgence une prise en charge médicamenteuse des douleurs intenses des sujets âgés. L'utilisation d'interdoses, parallèlement à un traitement de fond par Skenan® par exemple, permet un meilleur soulagement lorsque la douleur est fluctuante.

- Mode d'administration

Une dose journalière équivalente est administrée toutes les 4 heures. Elle peut être un complément d'une forme LP.

Un risque de fausse route existe chez l'adulte en incapacité de déglutir, on mélange alors les microgranules dans des aliments semi-solides (yaourts, compotes, purée...) ou on les fait passer dans des sondes gastriques ou des gastrostomies. Dans le cas où un enfant de moins de 6 mois devait recevoir ce traitement, il faut impérativement ouvrir les gélules.

- Posologie

- Posologie initiale

- ➔ Adulte : dose initiale de 60 mg/24h

- ➔ Sujets âgés : on divise les doses par 2 et/ou on espace les prises toutes les 6 à 8 heures au lieu de toutes les 4 heures.

- ➔ Sujets très âgés : on diminue la dose initiale quotidienne pour arriver à 2.5 à 5 mg en LI par prise, 4 à 6 fois par jour

- ➔ Insuffisants rénaux : les doses sont diminuées du fait de la fonction rénale qui est altérée, la nouvelle posologie est déterminée par l'état de la fonction rénale.

- ➔ Enfants : la dose journalière est de 1 mg/kg/jr au départ

- Adaptation posologique

Dès le début de la prise en charge par Actiskenan®, il est possible d'augmenter la posologie initiale, en mg/prise, de 25 à 50 % en fonction des besoins du patient et en respectant les limites liées à l'âge et à l'état général de ce patient. Bien qu'il n'y

ait pas de dose maximale prédéfinie, elle est fixée cliniquement par les EI lorsque ceux-ci sont trop importants et non contrôlés. Si le nombre total d'interdoses est au minimum de 4 par jour, cela doit être pris en compte et comptabilisé dans la posologie journalière LI dans les 48 heures suivant l'augmentation du nombre d'interdoses. Si le traitement est trop laborieux à stabiliser, la prise de 4 interdoses en 4 heures, espacées d'une heure entre elles, est possible.

➤ Influence de la voie d'administration sur la posologie

La dose journalière de morphine reste la même lors du passage d'une forme LI à une forme LP.

➤ Interruption de traitement

Dans le cas d'une adaptation posologique évoluant vers un arrêt du traitement, il faudra effectuer une décroissance de doses de façon graduelle afin d'éviter un syndrome de sevrage.

● Contre-indications :

- En aigu, l'Actiskenan® est contre-indiqué chez un patient non ventilée souffrant d'un traumatisme crânien et d'HTIC.
- Les autres CI sont identiques à celles du Skenan®.

● Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

● Mises en garde spéciales

- ➔ Syndrome thoracique aigu (STA) chez les patients atteints de drépanocytose

Le patient drépanocytaire doit être rigoureusement surveillé lorsqu'il est traité par Actiskenan® dans le cadre d'une crise vaso-occlusive pour éviter le STA. Les conséquences sont potentiellement fatales. En effet, l'état clinique du patient peut se dégrader vers un syndrome de détresse respiratoire aigu.(44)

- ➔ Risque de l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou apparentés

Une sédation, une dépression respiratoire voire un coma ou le décès peuvent survenir. Ce cas de figure est applicable aux patients en situation d'impasse thérapeutique. On privilégie la dose minimale efficace sur une période la plus restreinte possible.

Les aidants (famille et soignants) doivent connaître et savoir repérer toute manifestation de détresse respiratoire ou de sédation menant à un état d'inconscience.

Les mises en garde évoquées pour le Skenan® s'appliquent également à l'Actiskenan®.

- Précautions d'emploi

- ➔ Elles sont identiques à celle du Skenan®.
- ➔ Bien qu'elle soit réversible, l'insuffisance surrénalienne nécessite une surveillance mais également la prise de glucocorticoïdes. Elle entraîne principalement les symptômes suivants : nausées, vomissements, perte d'appétit, asthénie, faiblesse, vertiges et hypotension artérielle.
- ➔ Diminution du taux d'hormones sexuelles et augmentation de la prolactine : La morphine prise au long cours se traduit par une baisse de la libido, l'impuissance et l'aménorrhée.

- Interactions médicamenteuses :

Elles sont identiques à celles du Skenan®.

- Grossesse et allaitement :

Les données sont identiques à celles du Skenan®.

- Effets indésirables :

En début de traitement, les EI les plus fréquemment rencontrés sont la somnolence, les nausées et vomissements, la constipation et la confusion. Si ces

effets ne s'atténuent pas comme ils sont censés le faire, il faut rechercher un surdosage, ou un autre traitement ou dysfonctionnement physiologique pouvant en être l'origine. La constipation, contrairement aux autres EI, ne cèdera pas. D'où l'importance de la prévenir.

Principaux EI par ordre décroissant de fréquence :

- Nausées et constipation
- Etat confusionnel, somnolence, myoclonies, vomissements et prurit
- Hallucinations, érythème, dépression respiratoire voire apnée, rétention urinaire
- Excitation psychique, cauchemars, dépendance, sédation, élévation de l'HTIC, hyperhidrose, sécheresse buccale, dysurie et syndrome de sevrage.

La dépendance se manifeste à deux niveaux, psychique et physiologique. Lorsqu'un patient habitué aux morphiniques devient abstinent, ou lorsqu'il reçoit un antagoniste opioïde, les manifestations physiologiques du sevrage sont à type de courbatures, tremblements, syndrome des jambes sans repos, diarrhée, coliques abdominales, nausées, syndrome pseudo-grippal, tachycardie et mydriase. Parallèlement, le manque psychologique est défini par une anxiété, une irritabilité et une humeur dysphorique.

● Surdosage :

Les données sont identiques à celle du Skenan®.

● Propriétés pharmacologiques :

Les données sont identiques à celles du Skenan®.



Fig. 28. Microgranules d'Actiskenan® 10 mg (source : site wikimed.fr)

3.1.4 Solutions buvables

3.1.4.1 Oramorph®

- Dénomination commune internationale :

Sulfate de morphine (LI)

- Dosage et forme galénique:

Solution buvable à 20 mg/mL

Huit gouttes de solution correspondent à un volume de 0.5 mL soit 10 mg de morphine.

Le produit est conditionné en unidoses ou en flacons (compte-goutte ou avec pipette).

- Indications thérapeutiques :

« Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier pour les douleurs d'origine cancéreuses. »(45)

- Posologie et mode d'administration :

Médicament destiné aux adultes et aux enfants de plus de 6 mois.

On réserve cette forme buvable pour les urgences, les douleurs instables, l'équilibration rapide de douleurs intenses ou pour les personnes âgées (en effet, chez le sujet âgé, les veines peuvent être fragilisées ou la voie veineuse peut s'avérer difficile, on opte donc pour la voie orale buvable pour les patients conscients et en capacité de déglutir).

- Posologie

- Posologie initiale

Les formes utilisées pour débiter le traitement sont :

- Unidoses de 10 mg/5mL
- Flacons de 20 mg/mL
- Flacons de 10 mg/5mL

- ➔ Adultes : on commence par une dose de 10 mg, soit 8 gouttes, toutes les 4 heures, ce qui correspond à une dose quotidienne de 60 mg soit 48 gouttes/24h.
- ➔ Sujets fragiles (grand âge ou pathologies type insuffisance hépatique): on divise les posologies par 2 et/ou on les espace de 6 à 8 heures.
- ➔ Sujets très âgés : l'amorçage du traitement se fait entre 2.5 et 5 mg, soit 2 à 4 gouttes, en 4 à 6 fois par jour, pour une dose totale journalière de 10 à 30 mg.
- ➔ Enfants : on commence le traitement à la dose d'1mg/kg/24h, ce qui correspond à 0.8 goutte/kg/24h.

- ➔ Insuffisants rénaux : les doses sont diminuées comparativement à celles administrées à un patient sain. La posologie est adaptée au cas par cas en fonction des besoins du patient.

- Adaptation posologique

Comme pour les autres traitements morphiniques de palier III, le patient doit être suivi étroitement en début de traitement pour ajuster la posologie et trouver la dose minimale efficace.

Si le patient n'est pas soulagé, on peut augmenter la dose de 25 à 50 % en fonction de l'âge et de son état général. Malgré ces doses, un ADP est toujours possible. Dans ce cas, des interdoses peuvent être administrées toutes les heures, sans dépasser 4 prises successives en 4 heures.

Sur le même schéma que le Skenan® et l'Actiskenan® (forme LP et interdoses LI), si 3 ou 4 interdoses sont nécessaires de façon quotidienne, elles doivent être comptabilisées dans la dose quotidienne, et dans un délai maximum de 48 heures. Ce sont les effets indésirables qui déterminent la dose maximale.

Il y a une notion d'équibiodisponibilité entre les différentes voies d'administration :

- De la VO à l'IV : la posologie est divisée par 3
- De la VO à la SC : la posologie est divisée par 2
- De la forme LI à la forme LP : il n'y a pas de changement de posologie

- Contre-indications :

- Hypersensibilité à la morphine ou à l'un des constituants d'Oramorph®
- Enfants de moins de 6 mois
- Insuffisance respiratoire décompensée
- Insuffisance hépatocellulaire avec encéphalopathie
- En aigu : traumatisme crânien et HTIC en absence d'assistance respiratoire
- Epilepsie non contrôlée
- Association à la buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine
- Allaitement, en instauration ou en poursuite d'un traitement au long cours

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Mises en garde spéciales

Il est essentiel d'être attentif à la demande des patients qui demandent à augmenter les doses ou la fréquence d'administration. Bien que le risque d'accoutumance existe, cette demande correspond en grande majorité à un besoin authentique du patient douloureux. Dans ce cas, il faut revoir le traitement dans sa globalité (doses LI et LP) et réadapter les doses.

Prudence quant à un arrêt ou à une diminution trop brutale de morphine, le risque étant de syndrome de sevrage se manifestant par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausée, vomissements, diarrhée, crampes abdominales et arthralgies.

Ne maintenir ce traitement que s'il est indispensable pour les patients ayant un terrain ou des antécédents de toxicologie ou d'addiction aux morphiniques.

- Précautions d'emploi

➔ Insuffisants rénaux : l'initiation du traitement se fait à des doses moindres et elles sont par la suite augmentées si la fonction rénale le permet. En effet, les métabolites actifs de la morphine sont éliminés par voie rénale.

Vigilance vis-à-vis des malades déjà pris en charge et dont l'étiologie de la douleur est déjà traitée. Il faut veiller à ne pas surdoser ou traiter inutilement, souvent par habitude ou en raison d'une accoutumance.

➔ Insuffisants respiratoires non décompensés : le risque est de cumuler plusieurs traitements analgésiques d'action centrale. Il faut donc adapter les doses de morphine afin d'éviter la survenue brutale d'une insuffisance respiratoire. Chez ces patients, la somnolence est un signe d'appel de décompensation, d'où l'importance de surveiller la fonction respiratoire.

- ➔ Sujets âgés et très âgés : La fonction rénale est altérée, la sensibilité aux effets centraux (confusion) est accrue, la sensibilité aux effets digestifs (constipation) l'est également. De ce fait, une surveillance étroite et une diminution des doses sont essentielles. On observe en effet une majoration des effets indésirables avec la multiplication des traitements dépresseurs du SNC associés aux anticholinergiques et aux neuroleptiques, ce qui est régulièrement le cas pour cette catégorie de patients.
- ➔ Constipation : Effet indésirable principal de la morphine. D'où l'importance d'un transit non pathologique et sans syndrome occlusif avant de commencer le traitement. Il est également pertinent d'instaurer un traitement laxatif préventif, notamment chez les sujets âgés.
- ➔ Nourrissons de moins de 3 mois : Du fait de leur très jeune âge, leur métabolisme n'est pas suffisamment mature pour recevoir des doses adultes. On préconise ainsi de commencer à faibles doses en milieu hospitalier et en soins intensifs en phase aiguë. Une fois le traitement devenu chronique, la surveillance se poursuit en milieu hospitalier mais en dehors des unités de soins intensifs.
- ➔ Hypertension intracrânienne : Si celle-ci augmente, traitement à utiliser avec prudence pour les douleurs chroniques.
- ➔ Troubles mictionnels : Une dysurie ou une rétention urinaire sont probables si l'administration du traitement se fait par voies intrathécale ou périurale.
- ➔ Sportifs : la morphine est considérée comme substance dopante, bien qu'elle soit prescrite dans le cadre d'un protocole de soins.
- ➔ Précautions en rapport avec les excipients : Attention aux patients hypertendus ou suivant un régime hyposodé strict car les formes pipette et compte-gouttes contiennent du sodium en quantité significative.

- Interactions médicamenteuses :

L'administration concomitante de plusieurs dépresseurs du SNC accentue les effets indésirables et entraîne une baisse de la vigilance. Sont concernés les antitussifs, les traitements de substitution aux opiacés, les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques sédatifs, les antihypertenseurs centraux, le baclofène et le thalidomide, en association avec les morphiniques.

Les sous-parties concernant les associations nécessitant différents niveaux de surveillance, grossesse et allaitement, effets indésirables, surdosage et propriétés pharmacologiques sont identiques à celles traitées pour le Skenan et l'Actiskenan.



Fig. 29. Boîte d'Oramorph® en ampoules (source : site lemoniteurdespharmacies.fr)

3.2 Les formes injectables

3.2.1 Morphine AGUETTEANT ®

- Dénomination commune internationale :

Chlorhydrate de morphine

- Dosage et forme galénique :

La morphine Aguetant® est sous forme de solution injectable conditionnée en ampoules de différents dosages :

Morphine Aguetant® 10mg/mL

Morphine Aguetant® 50mg/5mL

Morphine Aguetant® 100mg/mL

- Indications thérapeutiques :

La morphine injectable est indiquée dans les « douleurs rebelles et/ou intenses aux antalgiques de niveau plus faibles » (46) (de paliers I et II).

- Posologie et voie d'administration :

La posologie est patient-dépendante et est adaptée selon les variations douloureuses du patient et réévaluée selon la tolérance et les effets indésirables. Comme pour les autres dérivés morphiniques, il n'y a pas de dose maximale prédéfinie. Cette dernière est atteinte lorsque les effets indésirables sont non contrôlés et trop gênants.

La forme injectable peut s'administrer par différentes voies : intraveineuse, sous-cutanée, intrathécale, intraventriculaire et périurale. Nous nous intéressons ici spécifiquement à la voie intraveineuse, la plus couramment délivrée à l'officine avec la voie orale. La voie intramusculaire, elle, n'est pas indiquée. Elle induit des

douleurs supplémentaires et n'a pas d'intérêt thérapeutique car sa pharmacocinétique n'est pas améliorée comparativement à celle de la voie sous-cutanée.

La dose intraveineuse est bioéquivalente de la moitié au tiers de la dose per os.

Pour éviter tout risque de surdosage, on n'administre pas de morphine par deux voies d'administration différentes simultanément.

Dans le cas des douleurs d'origine cancéreuses, la morphine injectable est essentiellement utilisée pour les douleurs chroniques.

➤ Patients naïfs de morphine en per os :

La dose initiale est de 0,3mg/kg/24h de morphine perfusée en continu la plupart du temps.

➤ Patients déjà sous morphine en per os :

Comme vu précédemment, la dose de départ sera égale au tiers ou à la moitié de la dose prise par voie orale. Cette dose est bien sûr adaptable en fonction de l'efficacité obtenue et peut être augmentée si besoin.

Une analgésie autocontrôlée peut être mise en place en associant la perfusion à des bolus auto-administrés par les patients à la demande lorsqu'il y a des fluctuations de douleur. Le bolus dure une heure et une période réfractaire, c'est-à-dire sans aucune injection, est nécessaire entre 2 bolus.

Lorsque la douleur n'est plus contrôlée, la dose journalière peut être augmentée de 30 à 50% par paliers jusqu'à obtenir une nouvelle dose efficace, qui n'est limitée que par les effets indésirables s'ils altèrent la qualité de vie plus qu'ils ne l'améliorent.

L'arrêt du traitement doit se faire par étapes pour ne pas entraîner de syndrome de sevrage. On abaisse donc progressivement les doses jusqu'à arrêt complet du traitement.

- Contre-indications :

- Hypersensibilité au chlorhydrate de morphine ou à l'un des excipients
- Insuffisance respiratoire décompensée pour un patient sans assistance respiratoire
- En association avec les morphiniques agonistes-antagonistes, les antagonistes partiels et avec l'oxybate de sodium (dépresseur du SNC).
- Epilepsie non contrôlée
- Insuffisance hépatocellulaire sévère avec encéphalopathie
- Traumatisme crânien
- Hypertension intracrânienne sans assistance respiratoire
- Allaitement dans le cadre d'une instauration de traitement ou de sa poursuite après la naissance dû au risque de syndrome de sevrage néo natal.

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Mises en garde

- ➔ Risque d'accoutumance

Une dépendance physique et psychologique peut s'installer avec une utilisation prolongée de la morphine. Ce risque est temps-dépendant et dose-dépendant. Un changement de forme galénique, notamment en faveur de la voie orale, peut jouer en faveur d'un sevrage.

Une hyperalgésie survient parfois lorsque les doses sont élevées. Elles deviennent alors inefficaces. Dans ce cas, la stratégie à adopter est la diminution posologique ou le passage à un autre médicament morphinique.

La surveillance médicale est de mise, spécialement pour la voie IV, pour prévenir le risque de décompensation respiratoire dont la somnolence est le signal d'appel. Il est possible d'utiliser la rifampicine dans le cas d'une surdose afin de réduire les concentrations plasmatiques, tout en veillant à adapter les doses de morphine pendant cette période. Le but de faire baisser les concentrations plasmatiques tout en gardant une analgésie satisfaisante pour le patient.

➔ Insuffisance surrénale

Elle est induite par les opioïdes mais est réversible. On met alors en place un traitement à base de glucocorticoïdes pour contrebalancer cette insuffisance surrénalienne.

➔ Diminution des hormones sexuelles et augmentation de la prolactine

La consommation chronique de morphine entraîne des symptômes à type d'impuissance, baisse de la libido et aménorrhée.

➔ Administration concomitante de substances sédatives

La morphine injectable additionnée à des anxiolytiques de type benzodiazépine et apparentés potentialise la sédation et peut induire une dépression respiratoire voire un coma ou le décès. On réserve donc cette association aux cas de dernier recours et pour une durée et une dose les plus limitées possible.

- Précautions d'emploi

➔ Hypovolémie

Elle doit être prise en charge avant l'instauration du traitement car dans ce cas, la morphine peut provoquer une chute de tension conséquente.

➔ Insuffisance rénale

Du fait de la pharmacocinétique de la morphine, l'initiation du traitement doit se faire à faible dose. Effectivement, la morphine est éliminée par les reins en métabolite actif. Ainsi, on évite le risque de surdosage.

➔ Insuffisance respiratoire

La dépression respiratoire est un effet indésirable majeur des morphiniques. Dans la mesure du possible, on évite l'association avec d'autres analgésiques d'action centrale qui favoriseraient la survenue d'une insuffisance respiratoire. On surveille donc étroitement le patient ainsi que sa fréquence respiratoire.

➔ Sujets âgés

Ils sont d'autant plus sensibles aux effets pharmacologiques de la morphine du fait de ses effets centraux (confusion) et digestifs (constipation). La fonction rénale est fréquemment altérée chez la personne âgée, il faut également diminuer les posologies.

➔ Nourrissons

Avant 3 mois de vie, le métabolisme est immature. Les effets pharmacologiques de la morphine sont prolongés et accentués. Le traitement est donc initié et surveillé à faible dose en soins intensifs.

➔ Constipation

Etant un effet indésirable courant de la morphine, on s'assure au préalable que le patient n'est pas atteint d'un syndrome occlusif.

➔ HTIC

Utilisation prudente de la morphine pour ne pas accroître l'HTIC.

● Interactions médicamenteuses :

➤ Associations à prendre en compte

Concernant les 4 associations suivantes, il existe une augmentation du risque de dépression respiratoire potentiellement fatale.

➔ + Agonistes morphiniques

Exemples : Codéine, dihydrocodéine, tramadol, oxycodone, fentanyl

➔ + Antitussifs morphine-like

Exemples : Dextrométorphane, pholcodine

➔ + Antitussifs morphiniques vrais

Exemples : Codéine, éthylmorphine

➔ + Barbituriques

Exemples : Phénobarbital, phénytoïne

➔ + Autres sédatifs

La vigilance peut être altérée notamment lors de la conduite de véhicule et la dépression centrale est majorée.

Exemples : amitriptyline, miansérine, mirtazapine

➔ + Atropiniques

Risque de constipation sévère et d'akinésie colique.

Exemples : Atropine Alcon®, Mydriaticum®, Skiacol®

➤ Associations avec précautions d'emploi :

➔ + rifampicine :

Diminution de l'efficacité par diminution des concentrations plasmatiques. La posologie de la morphine pourra être modifiée pendant le traitement antibiotique et pendant les jours suivant son arrêt.

➔ + benzodiazépines et apparentés

Le risque est de cumuler les effets dépresseurs du SNC. On en limite la posologie et la durée d'utilisation.

➔ + traitement antiplaquettaire par inhibiteur du P2Y12 per os

➤ Associations déconseillées

On déconseille essentiellement de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement. L'alcool majore effectivement la sédation et la baisse de vigilance.

- Associations contre-indiquées
- ➔ + morphiniques agonistes-antagonistes

Au niveau pharmacologique, il y a un blocage compétitif des récepteurs opioïdes. Cela se traduit cliniquement par une baisse des effets pharmacologiques de la morphine et le risque d'un syndrome de sevrage.

Exemples : buprénorphine, nalbuphine

- ➔ + morphiniques antagonistes partiels

Cette association peut entraîner une diminution de l'analgésie.

Exemple : naltrexone

- ➔ + oxybate de sodium

C'est un narcotique exclusif, sans aucun effet analgésique (47). C'est un dépresseur du SNC qui peut majorer le risque de dépression respiratoire.

- Grossesse et allaitement :

- Grossesse

L'utilisation de la morphine pendant la grossesse n'est pas formellement contre-indiquée. Cependant, certains risques sont à prendre en considération notamment pour le dernier trimestre de grossesse. Utilisée à hautes doses même sur une période courte avant ou pendant l'accouchement, elle peut provoquer une dépression respiratoire du nouveau-né. Par ailleurs, la prise chronique du médicament cause parfois un syndrome de sevrage du nouveau-né.

- Allaitement

La morphine est excrétée dans le lait maternel. C'est pourquoi l'allaitement est contre-indiqué lorsque le traitement est instauré ou poursuivi après la naissance.

En cas de prises ponctuelles sur une période de quelques jours, l'allaitement sera simplement suspendu.

- Effets indésirables :

Les effets indésirables sont communs aux autres morphiniques.

Les EI les plus fréquemment observés sont la somnolence, la confusion, les nausées, les vomissements et la constipation.

- Surdosage :

- Symptômes

Comme pour tous les autres traitements morphiniques, la somnolence est un signe d'appel de décompensation respiratoire.

Par ailleurs, les symptômes suivants peuvent apparaître : myosis extrême, hypotension, hypothermie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale et respiratoire, coma voire le décès.

- Conduite à tenir

Elle est identique à celle détaillée pour les autres médicaments.

- Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacodynamiques

En fonction de la dose administrée et le terrain du patient, la morphine peut avoir des effets pharmacologiques opposés, sédation ou excitation. Ses effets sont dose-dépendants. La morphine a un effet dépresseur sur les centres de la toux et de la respiration qui se dissipe au fur et à mesure du traitement. Par ailleurs, la morphine possède également des propriétés émétisantes et myotiques.

La constipation secondaire à la prise de morphine et autres morphiniques est causée par une diminution du péristaltisme intestinal.

- Propriétés pharmacocinétiques

- Résorption :

Il s'agit ici d'une résorption et non d'une absorption, puisque le produit est directement administré dans la circulation générale.

Le délai d'action est donc plus rapide que par voie orale puisque la morphine ne subit pas de phase d'absorption.

- Distribution :

La LPP est la même que pour la morphine orale, soit de 30%. Elle traverse la BHE et le placenta.

- Métabolisation :

La morphine est métabolisée en dérivés glucuronoconjugués, le 6-glucuronide et la normorphine. Ce sont 2 métabolites actifs qui subissent un cycle entéro-hépatique.

- Elimination :

Les métabolites actifs sont éliminés par voie urinaire majoritairement et environ 10% sont éliminés dans les selles.

La demi-vie plasmatique est de 2 à 6 heures, comme pour la voie orale.



Fig. 29. Morphine AGUETTANT en ampoules (source : lequotidiendumedecin.fr)

3.3 Les formes transmuqueuses

3.3.1 Pecfent®

- Dénomination Commune Internationale :

Citrate de fentanyl, dérivé de phénylpipéridine

- Dosages :

Il existe deux dosages pour cette spécialité : Pecfent® 100 µg et Pecfent® 400 µg.

Un flacon contient 1,55 mL de produit, soit 1,55 mL de fentanyl à la concentration de 1000 µg/mL de solution. Une pulvérisation de Pecfent® correspond à 100 µL et à 100 µg du produit. Il y a 8 pulvérisations à dose thérapeutique par flacon. En effet, une fois les huit doses utilisées, il reste une faible quantité de fentanyl, qui doit être éliminée du flacon avant de le jeter (en pulvérisant dans une direction où ne se trouve ni Homme ni animal).

- Indication thérapeutique :

Pecfent® est indiqué pour les accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Par traitement de fond opioïde, on entend :

- Au moins 60 mg/jr de morphine per os
- Au moins 25 mg/jr de fentanyl transdermique
- Au moins 30 mg/jr d'oxycodone
- Au moins 8 mg/jr d'hydromorphone per os ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde depuis au moins une semaine.

- Posologie et mode d'administration :

La prise de Pecfent® exige une augmentation posologique jusqu'à atteindre une dose « efficace » (dose efficace la plus faible). C'est ce que l'on appelle la phase de titration.

Cette dose efficace assure une analgésie suffisante pour un minimum d'effets indésirables (gênants à intolérables) sur deux traitements consécutifs d'épisodes d'accès douloureux paroxystiques.

Lorsqu'une dose est administrée, il y a un délai de 30 minutes après administration pour évaluer l'efficacité de ladite dose.

- Dose initiale

La dose initiale servant à traiter un ADP est toujours de 100 µg, soit une pulvérisation de Pecfent® 100 µg. Cette même dose est également valable pour les patients préalablement traités par d'autres spécialités à base de fentanyl pour les ADP.

Un intervalle d'au moins 4 heures est nécessaire entre deux prises de Pecfent® (quelle que soit la dose administrée).

- Méthode de titration

En ce qui concerne la titration initiale, un flacon de Pecfent® 100 µg est prescrit au patient. Le patient prend une pulvérisation à 100 µg. L'efficacité de cette dose doit être évaluée dans les 30 minutes suivant la prise.(48)

Si l'analgésie est insuffisante à cette dose initiale, on préconise l'administration de deux pulvérisations, une dans chaque narine, à la même dose de 100 µg lors du prochain accès douloureux paroxystique.

Dans le cas où cette nouvelle dose reste insuffisante, il faudra que le patient utilise une dose à 400 µg, puis doubler cette dose sur le même schéma que précédemment lors du prochain épisode d'ADP si la douleur n'est pas soulagée.

Il existe un maximum de quatre doses journalières à ne pas dépasser, en respectant toujours l'intervalle de 4 heures entre deux doses. S'il y a nécessité

d'administrer une double dose, ce sera obligatoirement du même dosage (deux fois 100 µg ou deux fois 400 µg).

Le suivi des patients est essentiel dès l'instauration du traitement. La dose doit être augmentée jusqu'à obtention de la dose efficace, qui doit être confirmée par deux épisodes d'ADP consécutifs traités, comme vu précédemment.

Titration pour les patients changeant de produit à base de fentanyl à LI :

Au moment du relais entre deux spécialités à base de fentanyl, même s'il s'agit de deux formes galéniques identiques, ici, deux formes nasales, il est impératif de refaire une titration avec le nouveau médicament, et non se contenter de remplacer l'ancien traitement par la même dose en nombre de microgrammes. En effet, deux produits contenant du fentanyl à libération immédiate peuvent avoir des différences d'absorption qui sont significatives ce qui pourrait induire des répercussions sur le plan clinique.

➤ Traitement d'entretien

Après détermination de la dose efficace lors de la phase de titration, le patient continue à cette dose dès lors qu'il a un ADP.

➤ Réajustement de dose

L'augmentation de la posologie n'est possible que si la dose efficace initiale ne procure pas d'analgésie satisfaisante lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs. Dans certains cas, il sera nécessaire de modifier la posologie du traitement opioïde de fond si le patient expérimente plus de 4 ADP par 24 heures. Parfois, les effets indésirables sont intolérables ou persistants ; il faut alors diminuer la dose de Pecfent® ou le remplacer par un autre médicament analgésique.

➤ Arrêt du traitement

Pecfent® doit être arrêté dès lors que le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Par ailleurs, le traitement chronique d'opioïdes doit se poursuivre. Dans le cas où tous les traitements opioïdes doivent être stoppés,

l'arrêt doit se faire progressivement et sous surveillance médicale pour éviter un syndrome de sevrage.

D'après le programme d'essais cliniques de Pecfent®, la dose efficace n'est pas plus faible et les effets indésirables ne sont pas plus nombreux que pour les patients sous cette limite d'âge. Il est toutefois nécessaire d'avoir une surveillance supplémentaire en raison du métabolisme du Pecfent® qui agit sur les fonctions rénale et hépatique.

- Mode d'administration :

Introduire l'embout nasal à approximativement un centimètre de l'entrée de la narine en l'orientant vers la racine du nez. Pour effectuer l'administration de la dose, il faut presser sur les deux ailettes du repose-doigt. S'ensuit un « clic » que l'on doit entendre pour s'assurer de la bonne administration de la dose pulvérisée. Il arrive que l'on ne sente pas la pulvérisation, c'est pourquoi il faut se fier à ce « clic » ainsi qu'à l'affichage du compteur de dose (le chiffre 8 s'affiche quand les huit doses ont été prises).

On conseille de ne pas se moucher dans les quelques minutes qui suivent la pulvérisation afin de ne pas altérer la couche de gel formée à la surface de la muqueuse nasale.

- Contre-indications :

Pecfent® est avant tout contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des excipients de la spécialité. Les patients n'ayant pas de traitement de fond opioïde ne peuvent pas utiliser Pecfent® car il y a un risque accru de dépression respiratoire si l'organisme du patient est vierge de tout morphinique. Par ailleurs, pour les personnes souffrant de dépression respiratoire sévère ou de BPCO, le Pecfent® est contre-indiqué. Enfin, pour toute douleur aigue autre que celle de l'ADP, le traitement par Pecfent® n'est pas indiqué.

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

La stabilisation du traitement chronique de morphiniques à libération prolongée est une étape primordiale à respecter avant d'introduire le traitement par Pecfent®. Il est capital d'informer les patients et leurs aidants que le citrate de fentanyl est présent en quantité potentiellement fatale pour un enfant.

➔ Dépression respiratoire

Les patients traités par des opioïdes au long cours peuvent devenir tolérants au phénomène de dépression respiratoire dû au fentanyl. Ainsi, le risque de survenue est diminué chez ces patients. La co prescription de plus médicaments dépresseurs du système nerveux central doit faire l'objet d'une surveillance particulière afin de ne pas accroître les risques.

➔ Risque d'utilisation abusive et accoutumance

Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent apparaître en cas de traitement chronique à base d'antalgiques opioïdes. Une toxicomanie iatrogène est possible mais reste rare quand les posologies sont respectées dans le cadre d'une utilisation thérapeutique encadrée.

➔ Syndrome sérotoninergique

Il y a un risque de survenue de syndrome sérotoninergique lorsque le Pecfent® est utilisé de façon concomitante avec d'autres substances affectant les systèmes de neurotransmission sérotoninergiques. Pour certains patients, le pronostic vital pourrait être mis en jeu. En conséquence, on s'abstient d'associer des médicaments sérotoninergiques, tels que les ISRS, les IRSN et les IMAO, avec le fentanyl. Dans le cas où il y aurait un doute sur la prise d'un médicament appartenant à l'une de ces classes thérapeutiques, on arrête le traitement par Pecfent® pour éviter tout risque.

L'utilisation d'un IMAO dans les 14 jours précédant une prise de Pecfent® est fortement déconseillée car il y a un risque de potentialisation accrue et donc un risque de survenue de syndrome sérotoninergique. Plus généralement, on recommande de ne pas associer un IMAO avec un analgésique opioïde.

➔ Voie d'administration

Pecfent® doit être administré par voie nasale transmuqueuse. Toute autre voie est évitée du fait des propriétés physico-chimiques des excipients contenus dans le produit.

Si la muqueuse nasale est détériorée, s'il y a une gêne pendant l'administration ou en cas d'épistaxis répétés, on préférera privilégier une autre forme galénique pour la prise en charge des ADP.

● Interactions médicamenteuses :

Le citrate de fentanyl est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) majoritairement.

➔ L'association simultanée de plusieurs inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 aura pour effet de diminuer l'efficacité du Pecfent® par une baisse de la concentration plasmatique du produit. A l'inverse, une co administration de Pecfent® et de puissants inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 (ritonavir, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou d'inhibiteurs enzymatiques modérés (aprépitant, diltiazem, vérapamil, érythromycine, jus de pamplemousse) peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques pouvant entraîner de graves effets indésirables, dont une dépression respiratoire. Ceci implique une obligation de surveillance des patients durant la période pendant laquelle ils reçoivent ces associations de traitements.

➔ Par ailleurs, l'administration concomitante d'autres dépresseurs du SNC, tels que les autres opioïdes, les hypnotiques, les anxiolytiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les myorelaxants, les antihistaminiques sédatifs et l'alcool peut potentialiser les effets dépresseurs de chacune de ces molécules. Dans ce cas de figure, les effets indésirables peuvent avoir de graves conséquences pour les patients.

➔ Les analgésiques agonistes/antagonistes partiels (buprénorphine, nalbuphine...) ont une forte affinité pour les récepteurs opioïdes, ce qui a pour conséquence d'antagoniser partiellement l'effet antalgique du fentanyl. Cette diminution de l'effet analgésique peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage pour les patients ayant une dépendance aux opiacés. Une utilisation concomitante est donc déconseillée.

➔ Les décongestionnants vasoconstricteurs, type Aturgyl® (DCI : oxymetazoline), associés au Pecfent® peuvent réduire son absorption, mais peuvent également perturber la phase de titration et amener le patient à s'administrer une dose supérieure à la posologie prévue et suffisante. Lorsqu'un patient, sujet aux rhinites par exemple, est traité par un vasoconstricteur par voie nasale, son traitement d'entretien par Pecfent® peut perdre en efficacité. On recommande alors l'arrêt du décongestionnant.

De façon générale, il est fortement conseillé de respecter un délai minimum de 15 minutes après pulvérisation de Pecfent® pour tout autre traitement par voie nasale.

- Grossesse et allaitement :

- Grossesse

Il n'existe ni donnée ni étude concernant l'utilisation de Pecfent® chez la femme enceinte ou allaitante. Le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) ne fait mention d'aucune information relative à ce sujet.

Les études réalisées sur l'animal montrent la présence d'une toxicité sur la reproduction.

En l'absence de données cliniques, on préconise de ne pas utiliser le Pecfent® pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. En effet, le nouveau-né pourrait souffrir d'un syndrome de sevrage, tout comme avec les autres opioïdes utilisés à hautes doses lors d'une grossesse.

De même, son utilisation est à proscrire lors du travail et de l'accouchement, qu'il soit par voie haute ou basse, car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Dans le cas contraire, il faut impérativement avoir un antidote à disposition immédiatement après l'accouchement.

- Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel. Ce qui induit une sédation ainsi qu'une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. Un délai minimal de 5 jours est donc requis entre la dernière prise de Pecfent® et le prochain allaitement.

- Effets indésirables :

Ce sont les effets secondaires classiques et typiques des médicaments opioïdes : sédation, nausées, constipation. Une fois la titration faite, ces effets vont parfois diminuer ou disparaître au fur et à mesure des prises.

Les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant causer une apnée voire un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc. Une surveillance étroite doit être mise en place en cas d'apparition de l'un de ces symptômes.

Dans les études cliniques réalisées sur Pecfent®, le fentanyl est associé à d'autres molécules utilisées en traitements de fond analgésiques. Il devient alors complexe d'identifier les effets indésirables propres au Pecfent®.

Les effets indésirables les plus fréquents des spécialités contenant du fentanyl sont les suivants : désorientation, dysgueusies, étourdissements, somnolence, céphalées, épistaxis, rhinorrhées, nausées et vomissements, constipation et prurit.

Moins fréquemment, des symptômes de sevrage des opioïdes à type de nausées, vomissements, diarrhées, anxiété, frissons, tremblements et hypersudation sont observés avec les formes transmuqueuses de fentanyl.

- Surdosage :

Les conséquences d'un surdosage sont similaires à celles du fentanyl par voie intraveineuse ou celles des autres opioïdes, la dépression respiratoire étant l'effet majeur.

Dans une telle situation, il y a une conduite à tenir vis-à-vis du patient concerné. Tout d'abord, on doit maintenir la perméabilité des voies aériennes. Une stimulation physique et verbale va permettre au patient encore conscient de le rester et de ne pas aggraver une éventuelle détresse respiratoire. Il sera également primordial d'évaluer le niveau de conscience et le statut ventilatoire et circulatoire. Si nécessaire, on mettra en place une assistance respiratoire.

En cas d'ingestion accidentelle ou de surdosage, le traitement sera différent en fonction du profil du patient.

- Patient vierge de tout traitement opioïde :

On administre de la naloxone ou un autre antagoniste spécifique des opioïdes par voie IV, selon l'état clinique de la personne prise en charge. La naloxone est l'antidote des morphinomimétiques, dont elle est l'antagoniste pur et spécifique. Elle inverse les effets des opioïdes sans effet agoniste. (49)

Il est parfois inéluctable d'administrer plusieurs doses de naloxone ou autre antagoniste car la durée de la dépression respiratoire peut excéder la durée des effets du traitement. A titre d'exemple, la demi-vie de la naloxone varie de 30 à 81 minutes.

- Patient déjà sous traitement opioïde en chronique :

On pose une voie veineuse d'office par mesure de sécurité, puis on administre si besoin de la naloxone ou un autre antagoniste morphinique. Une grande vigilance est de rigueur car il y a un risque significatif de syndrome de sevrage aigu.

Dans de rares cas, une rigidité musculaire interférant avec la respiration peut avoir lieu après administration de citrate de fentanyl ou d'autres opioïdes. La prise en charge consiste en l'administration d'un antagoniste morphinique, une ventilation assistée, et en dernier recours, l'utilisation d'un curare.

Bien qu'une augmentation significative de la Cmax ait été observée après administration d'une seconde dose de Pecfent® une à deux heures après la première dose, l'ampleur de cette augmentation n'apparaît pas suffisante pour qu'une accumulation ou une surexposition cliniquement préoccupante puisse survenir. Ceci constitue une marge de sécurité assez importante pour l'intervalle de 4 heures recommandé entre deux doses.

- Propriétés pharmacologiques :
 - Propriétés pharmacodynamique

Principaux effets thérapeutiques : analgésie et sédation

Secondairement : dépression respiratoire, bradycardie, hypothermie, constipation, myosis, dépendance physique et euphorie.

Effets pharmacodynamiques : plusieurs études non publiées ont permis l'évaluation de l'efficacité clinique de Pecfent®, dont deux études d'efficacité (CP043 et CP044) et une étude de tolérance (CP045). (50)

CP043 : étude randomisée en double aveugle Pecfent® versus placebo :

Cette étude a pour objectif de montrer l'efficacité de Pecfent® dans le traitement des ADP de patients atteints d'un cancer et ayant un traitement de fond opioïde.

Plusieurs critères d'inclusion sont inhérents à cette étude :

Tous les patients participants (ici, 114 patients au départ) doivent avoir plus de 18 ans, être traités pour un cancer liquide ou solide entraînant de fortes douleurs, recevoir quotidiennement une dose de 60 mg de morphine per os avec un à quatre épisodes d'ADP par jour, et enfin un score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) inférieur ou égal à 2.

Pools de patients : l'étude comporte plusieurs phases.

Première phase de titration : chaque patient reçoit 100 µg de Pecfent®. On augmente cette dose, ou non, jusqu'à obtenir la dose minimum efficace pour chacun des patients (avec 2 ADP traités sans effets indésirables).

Puis vient la phase de traitement en double aveugle. Pour chaque patient, on met à disposition 10 flacons, dont 7 de Pecfent® à la dose déterminée pendant la phase de titration et 3 placebo.

Résultats : 73 patients sont en ITT. L'intensité de la douleur pendant les 30 premières minutes des épisodes d'ADP a été la plus faible pour les patients traités par Pecfent® que pour ceux ayant reçu le placebo.

CP044 : étude randomisée en double aveugle Pecfent® versus sulfate de morphine à LI :

Le but est de démontrer que le Pecfent® est plus efficace que le sulfate de morphine à libération immédiate dans le traitement des ADP chez des patients atteints de cancer avec traitements de fond opioïde.

Les critères d'inclusion sont similaires à ceux de l'étude CP043.

Pool de patients : le protocole est le même que celui de l'étude précédente, à la différence que chaque participant reçoit un pack avec 10 flacons, 5 de Pecfent® et 5 de placebo, et un autre pack avec des comprimés encapsulés pour 10 traitements, 5 avec du sulfate de morphine à LI et 5 avec du placebo.

Après la phase de titration et la phase de traitement en double aveugle, on obtient les résultats suivants : sur les 135 patients éligibles au départ, 79 ont terminé la phase de traitement et ont été inclus dans l'analyse en ITT. La différence d'intensité moyenne de douleur à 15 minutes est supérieure avec Pecfent® plutôt qu'avec la morphine LI.

Tolérance : pour les études CP043 et CP044, les effets indésirables sont ceux des opioïdes. Dans l'étude CP044, il y a une majoration des effets indésirables de Pecfent® à hautes doses (400µg et 800µg). On compte plus d'effets indésirables

avec le Pecfent® qu'avec le sulfate de morphine LI. 8 patients ont dû interrompre l'étude à cause d'effets indésirables (6 dus au Pecfent® et 2 dus à la morphine). 14 événements indésirables graves se sont produits (12 après la dernière prise de Pecfent® et 2 après la dernière prise de sulfate de morphine LI).

CP045 : étude de phase III en ouvert :

Ceci est une étude comparative d'efficacité. Elle a pour ambition d'évaluer la tolérance de Pecfent® au long terme dans le traitement des ADP des patients atteints de cancers.

Les critères d'inclusion sont les mêmes que ceux des études CP043 et CP044.

Pool de patient : cette étude inclut certains patients des 2 premières études. La phase de titration se déroule selon le même protocole que précédemment, puis commence la phase de traitement en ouvert pendant laquelle chaque patient reçoit 4 semaines de traitement, avec une phase d'extension pouvant aller jusqu'à 16 semaines.

Conclusion des trois études :

CP043

C'est une étude contrôlée montrant que le Pecfent® a diminué l'intensité de la douleur dès les 30 premières minutes d'un ADP par comparaison avec le placebo, chez des patients majeurs étant déjà sous morphinique en traitement chronique avec 1 à 4 ADP par jour. L'efficacité est d'autant plus forte à 60 minutes après administration du produit.

CP044

On conclut de cette étude randomisée en double aveugle que le Pecfent® a diminué l'intensité de la douleur à 15 minutes d'un ADP par rapport à la morphine LI chez des patients adultes avec des douleurs chroniques d'origine cancéreuse et des ADP traités par un traitement de fond opioïde. La différence d'effet n'est que peu significative.

Concernant ces 2 études, les limites méthodologiques rendent l'interprétation difficile et peu fiable.

CP045

Dans cette étude, les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux à types de nausées, vomissements, diarrhées et constipation.

- Propriétés pharmacocinétiques

Le citrate de fentanyl est une molécule liposoluble qui est absorbée très rapidement par voie muqueuse nasale mais qui l'est plus lentement par voie gastro-intestinale. Il subit un effet de premier passage hépatique et est métabolisé dans le foie. Ses métabolites n'ont pas d'action thérapeutique.

Le produit est vaporisé sur la face antérieure de la cavité nasale sous forme d'une brume de fines gouttelettes. Celles-ci vont former un gel au contact des ions calcium de la muqueuse nasale. C'est à travers ce gel que diffuse le citrate de fentanyl, gel grâce auquel il sera absorbé. Le gel limite la concentration plasmatique maximale (Cmax) mais permet à la fois d'atteindre le pic plasmatique (Tmax) rapidement.

- Absorption :

Après une dose unique de Pecfent®, (100µg ; 200µg ; 400µg ou 800µg) le fentanyl est absorbé rapidement avec un Tmax médian de 15 à 21 minutes. Le pic plasmatique est atteint plus vite via voie nasale qu'avec l'OTFC qui a un Tmax d'environ 90 minutes. La biodisponibilité de Pecfent® est de 120% (par comparaison avec l'OTFC). La pharmacocinétique et la biodisponibilité varient beaucoup d'une forme de fentanyl à une autre.

- Distribution :

Le volume de distribution apparent est grand. L'absorption est suivie d'une distribution rapide à différents niveaux dont le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate. S'ensuit une redistribution qui est plus lente dans les muscles et la graisse. La liaison aux protéines plasmatiques est de 80% plus ou moins 5% (aux concentrations thérapeutiques). Dans le sang total, la fraction libre de la molécule, c'est-à-dire la forme active diffusant dans les tissus, est de 17%.(51) Les principales protéines de liaison sont l' α -1-glycoprotéine acide (AGP) et l'albumine.

- Métabolisation :

Le fentanyl est métabolisé au niveau hépatique par N-désalkylation oxydative par le CYP3A4 et de façon rapide en plusieurs métabolites, notamment en norfentanyl qui en est le principal. Ce dernier n'est pas actif d'un point de vue pharmacologique. En effet, il est éliminé à approximativement 90% en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.(52)(53)

- Elimination :

L'élimination est majoritairement urinaire, environ 80%. Ce sont des métabolites inactifs qui sont éliminés, et moins de 7% le sont sous forme inchangée. Environ 1% est également éliminé sous forme inchangée dans les fèces.



Fig. 30. Spray nasal Pecfent® (source : site espaceinfirmier.fr)

3.3.2 Instanyl®

- Dénomination commune internationale :

Citrate de fentanyl

Analgésique opioïde dérivé de phénylpipéridine

- Dosages :

Flacons pour pulvérisation nasale transmuqueuse de :

50 µg/dose

100 µg/dose

200µg/dose

- Indications thérapeutiques :

« Traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ». (54)

On considère qu'un patient est sous traitement de fond opioïde lorsqu'il prend au moins 60 mg de morphine orale par 24 heures, ou au moins 25 µg de fentanyl transdermique par heure ou au moins 30 mg d'oxycodone par 24 heures, ou autre dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant au moins une semaine.

- Posologie et voie d'administration :

La posologie est propre à chaque individu. L'objectif est de trouver la dose minimale efficace, ou dose optimale et qui entraînera le moins d'effets indésirables gênants.

- Posologie

- Titration

La phase de titration est la première étape indispensable à la détermination de la posologie adéquate pour chaque patient. Elle doit être réalisée en milieu hospitalier et sous surveillance médicale renforcée par des professionnels de santé coutumiers de ce type de traitement.

Lors de cette phase, il faut respecter un intervalle de temps de 4 heures entre 2 doses pour traiter une nouvel ADP.

Avant d'amorcer la titration, il est nécessaire que le traitement de fond déjà en place soit stabilisé et permette un contrôle satisfaisant de la douleur. Un maximum de 4 ADP peut être pris en charge sur 24 heures.

- Méthode de titration :

On commence en administrant la dose minimale disponible de 50 µg en effectuant 1 pulvérisation dans 1 narine. Si la douleur est contrôlée de façon satisfaisante 10

minutes après la pulvérisation, la dose efficace est donc de 50 µg/prise. Le cas contraire, la même dose est administrée une seconde fois, puis on augmentera la dose à 100 µg puis à 200 µg si nécessaire jusqu'à obtenir le soulagement de la douleur et donc la dose efficace. On essaiera toutefois de traiter plusieurs ADP à la même dose en début de titration et dans la mesure du possible, pour minimiser les effets indésirables et le risque de surdosage.

➤ Entretien

On maintient le traitement par Instanyl® à la dose d'entretien obtenue lors de la phase de titration. Un ADP ne peut pas être traité par plus de 2 doses (du même dosage) et ces 2 doses doivent être espacées de 10 minutes.

➤ Modification de la posologie

Si le patient prend plus d'une pulvérisation nasale de la dose d'entretien pour un même épisode d'ADP, il faut considérer que cette dernière est devenue inefficace et doit être augmentée. Par ailleurs, si le patient déclare avoir plus de 4 épisodes d'ADP par 24 heures de plus en plus fréquemment, il faudra revoir le traitement de fond et éventuellement modifier les doses. Si les effets indésirables de l'Instanyl® sont trop incommodants, il faudra réduire la dose ou le remplacer par une autre spécialité.

➤ Arrêt du traitement

L'arrêt a lieu dès la fin des épisodes d'ADP. En parallèle, le traitement de fond par morphiniques doit être maintenu en l'état dans un premier temps puis diminué progressivement si besoin et sous surveillance médicale régulière afin d'éviter tout risque de syndrome de sevrage.

• Mode d'administration

Instanyl® s'utilise par pulvérisation nasale exclusivement et ne doit pas être pris en position allongée.

- Contre-indications :

- hypersensibilité au citrate de fentanyl ou à l'un des excipients
- personne non prise en charge de façon chronique par un traitement de fond morphinique, du fait du risque accru de dépression respiratoire
- prise en charge médicamenteuse de douleurs aiguës autres que les ADP
- dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes
- épistaxis réguliers
- radiothérapie antérieure du visage

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- dépression respiratoire

Cliniquement constatable, elle est directement liée à l'utilisation du fentanyl et nécessite une surveillance particulière. Cependant, les patients traités de façon chronique peuvent s'habituer et donc devenir tolérants à cet état de dépression respiratoire. Ils sont donc moins susceptibles de développer une forme grave de dépression respiratoire. On déconseille malgré cela l'addition de plus substances ayant un effet dépresseur du SNC.

- BPCO

L'utilisation, de fentanyl augmente le risque d'effets indésirables graves et gênants. De façon générale, les traitements opioïdes diminuent les capacités respiratoires.

- Insuffisants rénaux et hépatiques, sujets âgés

Une vigilance est nécessaire concernant ces patients pour des raisons pharmacocinétiques. Les fonctions hépatique et rénale étant altérées, la métabolisation et l'élimination du produits peuvent être modifiées et avoir des conséquences plus ou moins graves. En effet, la clairance rénale peut diminuer et la demi-vie du fentanyl allongée.

➔ Troubles neurologiques

Pour les personnes souffrant d'HTIC, de trouble de la conscience ou dans le coma, le choix d'utiliser le fentanyl doit être réfléchi du fait des effets indésirables pouvant avoir une issue fatale.

➔ Pathologies cardiaques

Instanyl® ayant un effet bradycardisant et pouvant provoquer une hypotension, comme tous les opioïdes, la prudence est de rigueur pour les patients atteints de bradyarythmies, hypotendus ou à risque d'hypovolémie.

➔ Syndrome sérotoninergique

Le pronostic vital peut être engagé. Il est fortement déconseillé d'associer le fentanyl à des molécules agissant sur les transmissions de neuromédiateurs sérotoninergiques tels que les inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSN) et les inhibiteurs de la Mono amine oxydase (IMAO).

La symptomatique du syndrome sérotoninergique est celle-ci : agitation, hallucination (auditives ou visuelles), tachycardie, labilité tensionnelle, hyperthermie, incoordination des mouvements, nausée, diarrhée et vomissement.

Si un professionnel de santé pense qu'un patient a un risque de développer un syndrome sérotoninergique, il se doit de faire stopper le traitement par Instanyl® immédiatement.

➔ Précaution liée à la voie d'administration

Si la muqueuse nasale est dégradée, fragile ou si les épistaxis sont récurrents, on préférera changer de forme galénique et privilégier une autre spécialité à base de Fentanyl à forme buccale transmuqueuse par exemple.

➔ Mésusage et dépendance

Comme pour tous les morphiniques pris de façon chronique, il existe un risque de dépendance psychique et physiologique. L'utilisation abusive est rare dans le

cadre de la prise en charge de douleurs cancéreuse mais il faut cependant prendre en compte le risque de pharmacodépendance.

➔ Administration concomitante d'antagoniste opioïde

Ce type d'association avec un antagoniste tel que la naloxone ou avec un agoniste/antagoniste partiel comme la buprénorphine, la nalbuphine ou la pentazocine peut entraîner des symptômes de sevrage.

● Interactions médicamenteuses :

- Avec des agents influençant les neurotransmissions sérotoninergiques (ISRS, IRSN , IMAO)

Cela augmente le risque d'apparition de syndrome sérotoninergique. On déconseille donc la prise d'Instanyl® si un patient a été traité par un antidépresseur appartenant à l'une de ces classes, notamment les IMAO, lors des 14 derniers jours.

- Avec des inducteurs enzymatiques du CYP3A4

Cette association provoque une baisse des effets pharmacologique d'Instanyl® et donc une baisse de son efficacité.

Exemples : millepertuis, ritonavir, efavirenz, carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital, rifampicine, rifabutine

- Avec des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4

Cette association provoque une élévation de la concentration plasmatique d'Instanyl® et donc une forte augmentation de ses effets indésirables.

Exemples : ritonavir, darunavir, kétoconazole, itraconazole, fluconazole, clarithromycine, aprépitant, diltiazem, vérapamil, érythromycine

Si la coadministration est nécessaire et indispensable, il faut mettre en place une surveillance médicale importante et adapter les posologies.

➤ Avec l'oxymetazoline

Cette interaction est valable avec le fentanyl administré par voie nasale.

On observe une diminution de la concentration plasmatique et une augmentation du T_{max}. De manière générale, on déconseille l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux, ou d'autres traitements pris par voie nasale en même temps que l'Instanyl®.

➤ Avec d'autres dépresseurs du SNC

Il y a potentialisation des effets de chaque produit.

Sont concernés les anxiolytiques, anesthésiques sédatifs, antihistaminiques sédatifs, benzodiazépines et apparentés, neuroleptiques, antidépresseurs sédatifs (mirtazapine), alcool. (liste non exhaustive)

➤ Avec les analgésiques opioïdes agonistes ou antagonistes partiels

Exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

Ces molécules ont également une affinité pour les récepteurs opioïdes, μ principalement, et antagonisent de façon modérée l'effet de l'Instanyl®, entraînant un risque de syndrome de sevrage

● Grossesse et allaitement

• Grossesse

D'après des études effectuées sur l'animal et montrant une toxicité sur la reproduction, l'Instanyl® est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en cas de

nécessité absolue. Le cas échéant, il faut prendre en compte le risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Le fentanyl franchit la barrière hémato-placentaire et risque de causer une dépression respiratoire au nouveau-né. Il faut donc arrêter le traitement dès le début du travail et pendant l'accouchement (qu'il se fasse par voie haute ou par voie basse). Un antidote, la naloxone, devra être mis à disposition lors de l'accouchement.

- Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel. Ceci peut engendrer une sédation ainsi qu'une dépression respiratoire du nouveau-né. La mère doit cesser la prise d'Instanyl® au moins 5 jours avant de commencer à allaiter son enfant.

- Effets indésirables

Ce sont ceux attendus avec les autres opioïdes et sont censés s'atténuer au fur et à mesure que le traitement devient chronique. Les EI les plus graves étant la dépression respiratoire, la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc.

Il n'est pas évident d'isoler les EI spécifiques de l'Instanyl® étant donné que les patients souffrant d'épisodes d'ADP sont parallèlement traités avec d'autres morphiniques comme le Durogesic® ou le Skenan®.

La liste suivante référence, par ordre de fréquence décroissant, les EI renseignés pour l'Instanyl® et/ou les autres spécialités à base de fentanyl :

- EI fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$)
 - Somnolence, vertiges, céphalées
 - Bouffées de chaleur
 - Irritation de la gorge
 - Nausée et vomissement
 - Hyperhidrose

- EI peu fréquents ($\geq 1/1000$ ou $< 1/100$)
 - Dépendance et insomnie
 - Sédation, myoclonies, paresthésies, dysesthésies, dysgueusies
 - Mal des transports
 - Hypotension
 - Dépression respiratoire, épistaxis, ulcère nasal, rhinorrhée
 - Constipation, stomatite, sécheresse buccale
 - Prurit
 - Fièvre

- EI de fréquence indéterminée
 - Hallucinations
 - Convulsions
 - Perforation de la cloison nasale
 - Diarrhée
 - Fatigue, malaise, œdème périphérique, syndrome de sevrage (hors administration d'antagoniste morphinique), chutes

Le pharmacien tient un rôle primordial pour la déclaration de ces EI auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de sa région, mais peut également inciter avec pédagogie les patients à en faire de même.

Le CRPV de Rouen se trouve à l'Institut de Biologie Clinique de l'hôpital Charles Nicolle. Les déclarations peuvent se faire par mail à l'adresse suivante pharmacovigilance@chu-rouen.fr ou par téléphone au 02.32.88.90.79

● **Surdosage :**

De même que pour les autres opioïdes, la dose max est atteinte lorsque les EI deviennent incontrôlables voire dangereux pour le patient.

- Symptômes

Les moins graves :

- Hypothermie
- Diminution du tonus musculaire
- Bradycardie
- hypotension

Les plus graves :

- Convulsions
- Sédation profonde
- Dépression respiratoire voire coma
- Ataxie
- Myosis

- Conduite à tenir

Tout d'abord, on doit maintenir la perméabilité des voies aériennes. Concernant la dépression respiratoire, l'action doit être menée rapidement en stimulant le patient par la parole ou par des gestes pour statuer sur son état de conscience. Si nécessaire, on mettra en place une assistance respiratoire.

En cas d'ingestion accidentelle ou de surdosage, le traitement sera différent en fonction du profil du patient.

➤ Patient vierge de tout traitement opioïde :

On administre de la naloxone ou un autre antagoniste spécifique des opioïdes par voie IV, selon l'état clinique de la personne prise en charge. La naloxone est l'antidote des morphinomimétiques, dont elle est l'antagoniste pur et spécifique. Elle inverse les effets des opioïdes sans effet agoniste. (49)

Il est parfois inéluctable d'administrer plusieurs doses de naloxone ou autre antagoniste car la durée de la dépression respiratoire peut excéder la durée des effets du traitement. A titre d'exemple, la demi-vie de la naloxone varie de 30 à 81 minutes.

La libération de catécholamines causée par l'antagoniste peut causer de très fortes douleurs. (55)

Si l'état clinique ne s'améliore pas, on pourra intuber et réoxygéner la personne.

➤ Patient déjà sous traitement opioïde en chronique :

On pose une voie veineuse d'office par mesure de sécurité, puis on administre si besoin de la naloxone ou un autre antagoniste morphinique. Une grande vigilance est de rigueur car il y a un risque significatif de syndrome de sevrage aigu.

Dans de rares cas, une rigidité musculaire interférant avec la respiration peut avoir lieu après administration de citrate de fentanyl ou d'autres opioïdes. La prise en charge consiste en l'administration d'un antagoniste morphinique, une ventilation assistée, et en dernier recours, l'utilisation d'un curare.

Bien qu'une augmentation significative de la C_{max} ait été observée après administration d'une seconde dose de Pecfent® une à deux heures après la première dose, l'ampleur de cette augmentation n'apparaît pas suffisante pour qu'une accumulation ou une surexposition cliniquement préoccupante puisse survenir. Ceci constitue une marge de sécurité assez importante pour l'intervalle de 4 heures recommandé entre deux doses.

● Propriétés pharmacocinétiques

Le citrate de fentanyl est une molécule liposoluble. Une fois absorbée, elle est vite distribuée au niveau du cerveau du cœur, des poumons, des reins et de la rate. Plus tardivement, elle l'est dans les muscles et dans les graisses en dernier lieu.

○ Absorption :

Elle se fait très rapidement par la muqueuse nasale.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 80% et la biodisponibilité absolue de 89%. Pour un patient déjà traité pour des douleurs cancéreuses par morphiniques, une dose d'Instanyl®, de 50µg, 100µg ou 200µg, a un T_{max} médian de 12

à 15 minutes. Par ailleurs, un patient sain et exempt d'opioïde aura un Tmax augmenté.

- Distribution :

La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures. La demi-vie de distribution est de 6 minutes.

- Métabolisation :

Le citrate de fentanyl est métabolisé au niveau hépatique par le CYP3A4 en métabolites inactifs, notamment en norfentanyl qui en est le principal.

- Elimination :

L'excrétion se fait dans les urines à 75%, majoritairement sous forme de métabolites inactifs et moins de 10% se fait sous forme inchangée. Environ 9% des métabolites sont retrouvés dans les fécès.

La cinétique de l'Instanyl® est linéaire, c'est-à-dire que l'augmentation ou la diminution de la concentration plasmatique est dose-dépendante. (56) Idéalement, on l'administre tous les $t_{1/2}$ pour conserver la linéarité de la cinétique et rester à l'équilibre. Cela est valable quelle que soit la dose prise.

Néanmoins, la cinétique est modifiée quand une prise d'oxymétazoline est prise 1 heure avant le traitement par Instanyl®. La Cmax sera diminuée et le Tmax sera par conséquent augmenté. (un Tmax petit traduit une absorption rapide et complète)

Concernant l'utilisation de ces 2 médicaments : il est possible de ne pas sentir la pulvérisation de l'Instanyl®. Même en cas de doute, on ne réadministre pas la dose. Quant au Pecfent®, il arrive également que l'on ne sente pas la dose lors de l'administration. Il faut alors se fier au « clic » lors de la pulvérisation. (57)



Fig. 31. Spray d'Instanyl ® (source : site lequotidiendupharmacien.fr)

3.4 Les dispositifs transdermiques

3.4.1 Durogesic®

- Dénomination commune internationale :

Fentanyl

- Dosages :

12µg/h (2,1mg/5,25cm²)

25µg/h (4,2mg/10,5cm²)

50µg/h (8,4mg/21cm²)

75µg/h (12,6mg/31,5cm²)

100µg/h (16,8mg/42cm²)

- Indications thérapeutiques :

Chez l'adulte : « Traitement des douleurs chroniques qui nécessitent une administration continue au long cours d'opioïdes. »(58)

Chez l'enfant : « Traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez l'enfant de 2 ans ou plus recevant déjà un traitement opioïde. »(58)

Plus généralement, l'AMM est restreinte au « Traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. » (59) En dehors de ce cadre, le médicament n'est pas remboursable.

- Posologie :

La posologie est à ajuster au cas par cas selon l'algie du malade. Comme pour tous les antalgiques, la dose minimale efficace doit être utilisée. Un patch peut délivrer 12 ; 25 ; 50 ; 75 ou 100µg/h de fentanyl.

La posologie de départ est fonction du traitement opioïde du patient au moment de l'introduction du Durogesic®. On l'utilise préférentiellement chez des patients déjà tolérants aux opioïdes.

Adultes :

- Patients sous opioïdes en traitement chronique

Afin de déterminer la dose de Durogesic® à prescrire pour un patient donné, il faut se référer à un tableau de conversion de doses équianalgésiques. Cette étape est essentielle pour le passage de la voie orale ou intraveineuse à la voie transdermique. La posologie peut être augmentée par paliers de 12 à 25 µg jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.

➤ Patients naïfs de traitement opioïde

On préférera les voies orale ou parentérale en premier lieu si cela est possible. Pour ces patients, on conseille d'introduire un traitement opioïde à LI à faibles doses, de palier II (codéine, tramadol...) ou de palier III (morphine, oxycodone...). C'est en se référant au tableau de conversion que l'on va pouvoir déterminer la dose équianalgésique à celle de fentanyl 12 ou 25µg/h.

Si la voie orale est inenvisageable en raison de l'état du patient, l'utilisation de fentanyl est possible mais uniquement à la plus faible dose. Auquel cas, il est primordial de surveiller attentivement le patient, du fait du risque d'hypoventilation potentiellement létale.

Concernant la conversion des doses, il y a un protocole à respecter. Tout d'abord, il faut calculer la dose en mg/24h de l'opioïde utilisé avant de démarrer le traitement par Durogesic®. Puis, convertir cette dose en équivalent de morphine orale par 24 heures en s'aidant du tableau 1.

Substance active	Doses équi-analgésiques (mg)	
	Voie parentérale (IM)	Voie orale
Morphine	10	30-40
Hydromorphone	1,5	7,5
Oxycodone	10-15	20-30
Méthadone	10	20
Lévorphanol	2	4
Oxymorphone	1	10 (voie rectale)
Diamorphine	5	60
Péthidine	75	-
Codéine	-	200
Buprénorphine	0,4	0,8 (voie sublinguale)
Cétobémidone	10	20-30

Tableau 1. Tableau des doses équianalgésiques des différents opioïdes.
(source : site ansm.sante.fr)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	→ Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 44	12,5
45 - 134	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

Tableau 2. Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes. (source: site ansm.sante.fr)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	→ Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 60	12,5
60 - 89	25
90 - 149	50
150 - 209	75
210 - 269	100
270 - 329	125
330 - 389	150
390 - 449	175
450 - 509	200
510 - 569	225
570 - 629	250
630 - 689	275
690 - 749	300

Tableau 3. Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré. (source :site ansm.sante.fr)

Attention, il n'y a pas de réciprocité dans les conversions de doses : ces 3 tableaux servent à optimiser le passage de molécules opioïdes au Durogesic® et non l'inverse, car il existe un important risque de surdosage.

Un délai minimal de 24 heures est nécessaire pour évaluer l'effet analgésique maximal de Durogesic®. Lorsque le dispositif transdermique est posé, la concentration sérique va peu à peu augmenter durant les 24 premières heures qui suivent l'administration initiale. De ce fait, on arrête progressivement le traitement opioïde de départ dès la pose du premier patch, jusqu'à l'obtention de la minimale efficace de Durogesic®.

➤ Ajustement de dose et entretien :

On change de patch toutes les 72 heures. Théoriquement, on augmente les doses par paliers de 12 ou 25µg/h. A chaque changement de dose, il y a un intervalle de temps pouvant aller jusqu'à 6 jours avant d'arriver à une stabilisation de dose. Dès lors qu'il y a un changement de dose, le patient doit porter des patches de cette même dose pendant 2 périodes consécutives de 72 heures. L'utilisation de plusieurs patches, à la même dose ou non, est possible quand la dose nécessaire de Durogesic® est supérieure à 100µg/h, en cas de douleurs paroxystiques notamment. Si l'effet de Durogesic® n'est pas suffisant pour soulager la douleur lors de la première utilisation, il y a un délai minimum de 48 heures pour remplacer le patch par un autre à la même dose, ou par un patch de dosage supérieur mais dans un délai de 72 heures. Il peut arriver qu'il faille changer un patch en cas de détérioration ou s'il se décolle. Dans le cas où cette situation se présente avant la fin des 72 heures, on pourra appliquer un nouveau dispositif transdermique du même dosage et à un emplacement différent. Ceci implique une surveillance supplémentaire du patient car les concentrations sériques peuvent augmenter.

➤ Arrêt du Durogesic® :

Lorsque l'on souhaite arrêter le traitement par Durogesic®, il est impératif de la remplacer par un ou plusieurs autres opioïdes à doses croissantes. Un syndrome ou des symptômes de sevrage peuvent se manifester suite à une conversion de doses et à l'arrêt progressif du Durogesic®. Un arrêt brutal sans remplacement par un autre traitement entraînerait un risque de syndrome de sevrage d'autant plus important. La concentration sérique de fentanyl ne diminue pas

immédiatement, on observe une diminution de 50% après une période de minimum 20 heures.

➔ Populations particulières :

Pour les personnes âgées, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques, une surveillance renforcée est obligatoire. Pour les naïfs d'opioïdes, on envisage la prise en charge médicamenteuse selon la balance bénéfice/risques, et uniquement à la dose initiale de 12µg/h.

➔ Population pédiatrique :

Ne sont concernés que les enfants de 2 à 16 ans étant déjà sous traitement à base d'opioïdes à une dose équivalant à un minimum de 30mg/24h de morphine.

Deux tableaux sont à utiliser pour les conversions de doses chez les enfants. Le tableau 1 vu précédemment permet le calcul de la dose de Durogesic® en fonction des doses d'opioïdes préexistantes par voie orale ou parentérale. Le tableau 4 sert à déterminer la dose de Durogesic® à partir de la dose de morphine per os sur 24 heures. On considère ici, dans le tableau 4, que la conversion est identique pour les adultes et les enfants à partir de 25µg/h de Durogesic®. Comme chez les adultes, les effets du dispositif transdermique ne sont pas immédiats. Il faut au moins 24 heures avant d'obtenir une analgésie satisfaisante. D'où le maintien pendant les 12 premières heures du traitement antalgique précédent. Il convient de surveiller chaque jeune patient pendant les 48 heures suivant l'introduction du Durogesic® ainsi qu'après chaque augmentation de dose, les effets secondaires pouvant avoir de graves conséquences. De même que pour les patients adultes, le patch est changé toutes les 72 heures. On augmente la dose toutes les 72 heures minimum jusqu'à obtention de la dose minimale efficace, et par paliers de 12µg/h. L'ajout d'un morphinique à LI est possible.

● Mode d'administration :

Le dispositif transdermique est à appliquer sur une peau propre, sèche, glabre de préférence, non lésée, sur une zone corporelle plane ou sur la section humérale. En pédiatrie, on peut choisir une localisation ne permettant pas à l'enfant de retirer le patch, telle que la partie supérieure du dos. On conseille d'éviter l'utilisation de

crèmes corporelles, huiles ou autres produits pouvant dénaturer la peau. Avant toute application, il faut s'assurer de l'intégrité du dispositif. On ne peut en aucun cas appliquer un patch détérioré ou même découpé. A chaque changement de patch, la mise en place doit être faite sur une zone corporelle différente.

- Contre-indications :

Comme pour toute spécialité, l'utilisation est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active, ici le fentanyl, et/ ou à l'un des excipients. La dépression respiratoire sévère représente également une contre-indication à l'utilisation de Durogesic®, puisqu'elle en est le principal effet indésirable. Enfin, l'administration de ce dispositif est interdite pour les douleurs aiguës ou post-opératoires car il est impossible d'effectuer une titration du médicament sur période de traitement aussi courte. En effet, le risque d'hypoventilation peut être grave voir fatal.

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- ➔ Effets indésirables graves

Une surveillance de 24 heures est nécessaire. On retire alors le patch. Pour les cas les plus sévères, une surveillance plus longue pouvant aller jusqu'à 72 heures est recommandée, les concentrations sériques n'étant réduites que de 50% après environ 20 heures.

- ➔ Patients naïfs et intolérants aux opioïdes

Il existe un risque de dépression respiratoire potentiellement fatale notamment si Durogesic® est prescrit pour des douleurs d'origine non cancéreuse. Le risque d'hypoventilation peut également avoir une issue fatale, malgré une faible dose, en particulier chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques.

➔ Dépression respiratoire

Le risque est directement lié à la dose administrée. Plus la dose est forte, plus le risque est important. On observe dans certains cas une persistance de la dépression respiratoire même après retrait du patch.

➔ Maladie pulmonaire

Les patients souffrant de pneumopathies chroniques obstructives ont d'autant plus d'effets indésirables sévères. Le danger serait de voir leurs capacités respiratoires diminuer.

➔ Dépendance médicamenteuse et risques d'abus

Une tolérance voire une dépendance peut s'installer quand le traitement opioïde est devenu chronique. Les patients présentant un risque important de mésusage sont ceux ayant déjà des antécédents de dépendances (stupéfiants, alcool...). Une surveillance supplémentaire est alors de rigueur. Des alternatives médicamenteuses à libération modifiée peuvent être envisageables afin de réduire le risque d'utilisation détournée.

➔ Troubles du système nerveux central

Sont particulièrement concernés les patients présentant une augmentation de la pression intracrânienne, avec une altération de la conscience ou dans le coma. Une grande prudence est requise en cas de tumeur cérébrale.

➔ Maladies cardiaques

Dans le cadre de pathologies cardiaques à type de bradycardie, le choix du Durogesic® dans la stratégie thérapeutique est à éviter dans la mesure du possible, la bradycardie étant l'une des conséquences de ce traitement.

➔ Hypotension

Le risque est majoré pour les patients en hypovolémie sévère. On ne doit pas commencer de traitement par fentanyl transdermique tant que l'hypotension ou l'hypovolémie perdure.

➔ Insuffisance hépatique

Bien que les métabolites du fentanyl soient inactifs, il peut voir son élimination retardée. Cette situation nécessite une surveillance particulière car il y a un risque de toxicité. Il faut donc être attentif aux signes de toxicité et diminuer les doses d'analgésique si besoin.

➔ Insuffisance rénale

Tout comme pour l'insuffisance hépatique, aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée chez ces patients. Prudence et surveillance sont donc de rigueur, une toxicité étant possible également.

➔ Fièvre et exposition à la température extérieure

La concentration de fentanyl est susceptible d'augmenter lorsque la température de la peau augmente elle aussi. Pour les patients déjà fébriles, cette constante doit être étroitement surveillée. En effet, cette élévation de température peut être une source de confusion entre un état fébrile et une forte température causée par la libération excessive de fentanyl. La posologie de Durogesic® doit être adaptée en fonction des variations de température. Par ailleurs, on évite de mettre au contact du patch des « sources de chaleur extérieures »(58). Sont concernés comme sources de chaleur les coussins chauffants, bouillottes, lampes bronzantes, saunas, etc...

➔ Syndrome sérotoninergique

Ce syndrome peut être fatal en cas de coadministration avec un ou plusieurs ISRS, IRSN ou IMAO. L'arrêt du Durogesic® est indiqué si l'utilisation d'une molécule d'une de ces familles thérapeutiques est indispensable. La symptomatique du syndrome sérotoninergique est la suivante : agitation, hallucination, tachycardie, augmentation ou diminution de la tension artérielle, hyperthermie, incoordination des mouvements, nausée, vomissement et diarrhée.

➔ Exposition accidentelle

L'exposition se fait généralement par transfert cutané accidentel du patch sur une autre personne. Si cette personne est naïve d'opioïde et plus particulièrement de

fentanyl, il y a un risque notable de surdosage. Un patch transféré sur la peau d'une personne non traitée doit être retiré dans les plus brefs délais.

➔ Sujets âgés

Leur sensibilité est accrue par rapport aux patients jeunes. Par conséquent, une surveillance d'autant plus importante est nécessaire vis-à-vis des signes de toxicité due au fentanyl. Il ne faut pas hésiter à diminuer les doses pour cette population de patients.

➔ Action sur le tractus gastro-intestinal

La diminution du péristaltisme intestinal entraîne une constipation. Pour le confort des patients, on les en tient informés et on traite leurs symptômes grâce à des traitements laxatifs préventifs. Les personnes souffrant de constipation chronique doivent faire l'objet d'une attention particulière.

● Interactions médicamenteuses :

- Interactions liées à la pharmacodynamique :

➔ Alcool et médicaments à action centrale

Les dépresseurs du SNC, comme les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les antihistaminiques sédatifs, les myorelaxants, les autres opioïdes et l'alcool peuvent accroître les effets dépresseurs du Durogesic® tels que l'hypoventilation, l'hypotension, une forte sédation, le coma voire le décès.

➔ Inhibiteurs de la monoamine oxydase

L'utilisation des IMAO avec le Durogesic® n'est pas recommandée car cette association potentialise les effets de l'une ou de l'autre des deux substances. Le Durogesic® ne doit pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un IMAO.

➔ Médicaments sérotoninergiques

L'association avec un ISRS, IRSN ou un IMAO augmente le risque de syndrome sérotoninergique.

➔ Co administration d'agoniste et antagoniste opioïde

La buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine sont à éviter en raison de leur forte affinité pour les récepteurs aux opioïdes. L'effet antagoniste partiel du fentanyl peut causer des symptômes de sevrage pour les patients dépendants aux opioïdes

- Interactions liées à la pharmacocinétique

➔ Inhibiteurs du CYP3A4

Le fentanyl est majoritairement métabolisé par le CYP3A4 et a une clairance élevée. L'administration concomitante entre un de ces inhibiteurs et le fentanyl favorise une élévation de la concentration plasmatique de ce dernier. Avec l'augmentation de l'intensité ou de la durée des effets thérapeutiques et des effets indésirables, le risque de dépression respiratoire est accru. Ce type d'association n'est envisageable qu'à la condition d'un rapport bénéfice risque favorable, et sous surveillance du patients.

Les inhibiteurs suivants peuvent être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl : amiodarone, cimétidine, clarithromycine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, ritonavir, vérapamil et voriconazole. Il est conseillé de laisser passer 2 jours entre l'arrêt d'un traitement par inhibiteur du CYP3A4 et la pose du premier patch de Durogesic®. Mais pour certaines molécules à demie vie longue, comme l'amiodarone, ou les inhibiteurs temps-dépendants, (érythromycine, nicardipine, ritonavir) le délai d'attente est allongé. D'où l'importance de connaître la demie vie ainsi que la durée de l'effet inhibiteur lors d'une coadministration pour s'assurer que le patient pose son patch au moment opportun. A l'inverse, le patient recevant déjà un traitement par Durogesic® devra attendre au minimum une semaine après le retrait du patch pour commencer la prise d'un inhibiteur du CYP3A4.

➔ Inducteurs du CYP3A4

Associés avec le fentanyl, celui-ci voit sa concentration plasmatique et ses effets thérapeutiques diminuer. Si la situation l'exige, la posologie du Durogesic® peut être ajustée par diminution. Il est aussi envisageable de changer d'analgésique. Si

le traitement par inducteur enzymatique doit être arrêté, il faut diminuer la dose de fentanyl et surveiller l'état du patient car les effets de l'inducteur s'estompent progressivement. Le fentanyl peut voir sa concentration plasmatique croître avec un risque d'augmentation ou de prolongation de ses effets thérapeutiques et indésirables. Une surveillance étroite est alors indispensable jusqu'à la stabilisation des molécules susceptibles (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et rifampicine notamment) de diminuer la concentration plasmatique du fentanyl. Une grave dépression respiratoire est le principal risque de l'augmentation de ces effets.

- Fertilité, grossesse et allaitement :

- Fertilité

Chez le rat, on observe une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire à doses toxiques pour la mère.

Il n'existe pas de données cliniques chez la femme.

- Grossesse

La toxicité sur la reproduction animale se fait par diminution de la fertilité et augmentation de la mortalité embryonnaire, notamment chez le rat. Aucun effet tératogène n'est connu chez le rat et le lapin.

Chez l'Homme, les données sont insuffisantes mais on sait que le fentanyl en IV franchit la barrière placentaire, il ne faut donc pas l'utiliser pendant l'accouchement, au risque de déclencher une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Au cours de la grossesse, on n'utilise pas de fentanyl, sauf en cas de nécessité absolue, car le risque de syndrome de sevrage néonatal chez le nouveau-né a déjà été observé lorsque les mères avaient utilisé le Durogesic®.

- Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel. Le nourrisson est par conséquent sédaté et risque une dépression respiratoire. On préconise de ne pas allaiter ou du moins d'arrêter l'allaitement pendant au moins les trois jours suivant le retrait

● Effets indésirables :

Ils sont étudiés chez les adultes et les enfants ayant pris au moins une dose de Durogesic®.

Les effets indésirables sont les suivants, par ordre de fréquence :

- EI très fréquents ($\geq 1/10$) :
 - Nausées
 - Vomissements,
 - Constipation
 - Somnolence
 - Céphalées
 - Sensations vertigineuses.

- EI fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) :
 - Hypersensibilité (affection du système immunitaire)
 - anorexie insomnie
 - Dépression
 - Anxiété, confusion, hallucination, vertige
 - Palpitations, tachycardie, hypertension, dyspnée
 - Diarrhée, sècheresse buccale, douleurs abdominales, dyspepsies
 - Hyperhidrose, prurit, éruptions cutanées, érythème
 - Contractures musculaires, rétention urinaire,
 - Fatigue, œdèmes périphériques, asthénie, malaises, sensation de froid.

En ce qui concerne la population pédiatrique (2 à 18 ans), il n'y a pas de risque spécifique ni plus de risque qu'avec les autres opioïdes pour la prise en charge des douleurs.

Chaque professionnel de santé se doit de déclarer tout nouvel effet indésirable suspecté via les centres régionaux de pharmacovigilance et sur le site de l'ANSM : www.ansm.santé.fr.

- Surdosage :

- Symptômes

Les opioïdes n'ont pas de doses maximales définies. Les symptômes du surdosage correspondent aux effets pharmacologiques qui s'expriment de façon intense, la dépression respiratoire représentant le risque majeur.

- Conduite à tenir

Dans un premier temps, il faut stimuler le malade pour faire en sorte qu'il reste conscient et retirer le patch. Si la situation le justifie, l'emploi de la naloxone, antagoniste opioïde spécifique, est possible. Si ces dernières mesures sont insuffisantes, une assistance respiratoire doit être mise en place, par intubation avec une canule dans l'oropharynx et/ou par oxygénation.

- Propriétés pharmacologiques :

- Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption :

Le fentanyl est absorbé au niveau cutané et a un passage systémique. Sa libération est homogène sur les 72 heures de pose du patch. La biodisponibilité est d'environ 92%.

Lors de la première utilisation, la concentration augmente et met jusqu'à 24 heures pour se stabiliser puis reste constante jusqu'à la fin des 72 heures. C'est au cours de la pose du deuxième patch que l'équilibre de concentration est atteint. Tant que l'on ne change pas de dosage, cet équilibre est maintenu.

La concentration sérique d'équilibre varie d'un patient à l'autre. Elle est fonction de la clairance corporelle du fentanyl et de la perméabilité de la peau. Quand un patient a reçu au moins 2 doses de Durogesic®, on observe une élévation de la Cmax d'environ 40% comparativement à un patient qui aurait reçu une dose unique. En effet, le produit s'accumule et il y a un effet « plateau » des concentrations sériques au fur et à mesure des utilisations.

Comme mentionné précédemment, (mises en gardes spéciales et PE) la température de la peau a un impact sur la concentration du fentanyl. Attention, si le délai de 72 heures entre 2 patchs n'est pas respecté et que l'on applique un nouveau patch à 24 heures, les concentrations sériques sont susceptibles d'augmenter jusqu'à plus de 25% (60), créant un risque d'effets indésirables majorés.

- Distribution :

Le volume de distribution varie de 3 à 10L/kg (après administration IV). La distribution se fait rapidement vers les tissus et la plupart des organes. Le produit s'accumule dans le muscle squelettique et les graisses. La libération est lente dans le sang et la liaison aux protéines plasmatiques est de 95% en moyenne (77% à 100%). Le fentanyl traverse la barrière hémato-encéphalique, le placenta et est excrété dans le lait maternel.

- Métabolisation :

La métabolisation est rapide et importante. Elle est réalisée par le CYP3A4, principalement au niveau hépatique. Comme pour d'autres opioïdes tel que le Pecfent®, le norfentanyl ainsi que les autres métabolites sont inactifs. Le fentanyl n'est pas métabolisé au niveau cutané. D'après une étude réalisée sur des kératinocytes, il est démontré que plus de 90% du fentanyl est libéré sous forme inchangée en passage systémique.

- Elimination

La demi-vie d'élimination du fentanyl est de 20 à 27 heures. Elle est déterminée suite au délai de 72h suivant la pose du premier patch. La demi vie par voie transdermique est 2 à 3 fois plus longue que par voie intraveineuse du fait de « l'absorption

continue du fentanyl à partir du dépôt cutané après le retrait du patch ».(58)

Après administration IV, l'excrétion est majoritairement urinaire, principalement sous forme de métabolites dont moins de 10% sous forme inchangée.

Il existe un phénomène de linéarité entre les concentrations sériques de fentanyl et le dosage du patch employé. Pourtant, la cinétique ne varie pas en fonction des multiples applications de Durogesic®.

Une grande variabilité interindividuelle est constatée quant à l'emploi de cette molécule. En effet, plusieurs personnes réagissent différemment pour une dose donnée. La dose minimale efficace est propre à chaque individu. Elle est influencée par les antécédents du patient, notamment par l'utilisation antérieure de traitements opioïdes. La concentration minimale efficace et à la dose toxique augmentent de façon proportionnelle à la tolérance au traitement.

➔ Personnes âgées :

D'après une étude sur l'utilisation de Durogesic® sur des sujets âgés sains, la cinétique varie de façon non significative par rapport à celle des sujets jeunes sains. Néanmoins, on constate une diminution du pic de la concentration sérique et une augmentation de la demi vie allant jusqu'à 34 heures. D'où la nécessité d'une grande vigilance chez les sujets âgés vis-à-vis des signes de toxicité. On envisagera dans ces cas d'adapter la posologie et de remplacer le dispositif transdermique mis en place par un autre de dose inférieure.

➔ Population pédiatrique :

On a relevé des mesures de concentrations sur un panel d'enfants âgés de 2 à 17 ans pour des doses de Durogesic® allant de 12,5 à 300µg/h. La clairance (calculée en fonction du poids corporel en L/h/kg) est d'autant plus élevée que les enfants sont jeunes. Elle est similaire à celle des adultes chez les enfants à partir de 11 ans. Ces résultats servent de point de départ pour le choix des posologies pédiatriques.



Fig. 31. Boîte de Durogesic® (source : site compendium.ch)

4. Discussion

L'objectif de ce travail est de souligner l'influence de la forme galénique dans le traitement des douleurs intenses notamment d'origine cancéreuse. Dans la littérature, un certain nombre d'études et essais permettent de confronter les différentes formes galéniques commercialisées.

Parmi les diverses formes galéniques, les mieux adaptées pour soulager les douleurs aiguës et paroxystiques semblent être les formes transmuqueuses orales ou nasales à libération immédiate. Elles ont des modalités de prise et des délais d'action différents permettant de s'adapter au mieux aux besoins du patient. Les formes orales, injectables et transdermiques sont plutôt utilisées pour traiter les douleurs chroniques, en traitement de fond ou en complément de traitement de fond. Dans la littérature, plusieurs études corroborent ces données.

Selon une étude en double aveugle comparant le citrate de fentanyl oral transmuqueux (OTFC), type Actiq® ou Effentora®, et le sulfate de morphine à libération immédiate (MSIR), Actiskenan®, réalisée sur des patients pris en charge pour un cancer et recevant déjà un traitement opioïde de fond à heure fixe, l'OTFC a fourni de meilleurs résultats que la MSIR à tous les points temporels mesurés. Ces résultats sont obtenus en comparant les critères suivants : la différence d'intensité de la douleur (PID), le soulagement de la douleur (PR) et le score d'intensité de la douleur (PI). Les patients participant à cette étude dénombrent 1 à 4 ADP par jour. Au terme de l'étude, une majorité de patient a choisi de poursuivre le traitement des douleurs aiguës cancéreuses avec le fentanyl transmuqueux. L'OTFC est empiriquement plus efficace que la morphine orale à libération immédiate pour le traitement des douleurs aiguës d'origine cancéreuse. (61)

D'un point de vue pharmacocinétique, le fentanyl est mieux absorbé par la muqueuse buccale que la morphine (ou l'oxycodone). La morphine met en effet plus de temps à passer la barrière hémato-encéphalique jusqu'au système nerveux central. La muqueuse buccale étant très perméable, 20 fois plus que la peau par exemple, les molécules lipophiles telles que le fentanyl la traversent facilement. Le fentanyl est d'ailleurs plus lipophile que la morphine, ce qui lui

confère une meilleure biodisponibilité (62). Par ailleurs, la température étant uniforme dans la bouche, cela joue en faveur de la voie buccale transmuqueuse.

La demi-vie du fentanyl transmuqueux est longue, elle peut durer jusqu'à 25 heures. Les soignants ou les patients en ambulatoires doivent ainsi être vigilants quant aux administrations répétées qui pourraient provoquer un surdosage si elles ne sont pas assez espacées. De ce point de vue, la galénique de Actiq® permet le contrôle de la dose absorbée en arrêtant de frotter l'applicateur sur la muqueuse buccale. Cependant cela peut être une contrainte chez certains patients. Les personnes traitées pour un cancer peuvent avoir des sècheresses buccales ou souffrir d'hyposialie suite à leur traitement étiologique, ce qui rend l'administration inconfortable. A l'officine, on peut conseiller à ces patients d'humidifier la muqueuse buccale avec de l'eau avant la prise du médicament ou d'utiliser des spécialités telles que le spray Artisial® ou les comprimés de Sulfarlem® qui permettent d'augmenter la sécrétion de salive. Les mucites secondaires aux traitements étiologiques peuvent également rendre difficile l'utilisation d'une spécialité telle que l'Actiq®.

Une deuxième étude a évalué l'efficacité du fentanyl oral type Effentora® utilisé en sublingual ou placé sur la face interne de la muqueuse buccale pour le traitement des douleurs aiguës. Il s'agit ici d'un essai clinique randomisé de phase III multicentrique effectué sur des patients adultes tolérants aux opioïdes et souffrant d'ADP. Le fentanyl sublingual est efficace et bien toléré pour le traitement des ADP chez ces patients. Il améliore significativement l'intensité de la douleur dès 10 minutes après administration et tout au long de la période d'évaluation durant 60 minutes après administration de la dose. En d'autres termes, le comprimé commence à agir avant même sa complète dissolution. (63)

Rappelons ici que pour Effentora®, il y a un rapport de bioéquivalence entre la voie buccale, lorsque le comprimé est placé entre la gencive et la joue, et la voie sublinguale. Tout comme pour l'Actiq®, sa forme galénique permet de maîtriser et de faire varier la dose absorbée en retirant le comprimé de la bouche au moment souhaité.

Une étude publiée en 2018 examine l'effet des comprimés de fentanyl sublingual, type Abstral®, sur le soulagement de la douleur, la qualité de vie et les effets

indésirables chez les patients souffrant de douleurs d'origine cancéreuse. Les participants sont répartis en différents groupes, selon le type de cancer et le régime opioïde de fond (fentanyl versus oxycodone/naloxone).

L'efficacité et la sécurité du fentanyl sublingual sont évaluées en enregistrant l'intensité de la douleur et les effets indésirables. L'état de santé est évalué via le questionnaire Short Form 12 et l'échelle hospitalière de l'anxiété et de la dépression (échelle HAD).

Dans tous les groupes, le soulagement de la douleur est obtenu dans les 5 minutes après administration chez un nombre croissant d'individus au fil du temps. A la fin de l'étude, les valeurs de score d'intensité de la douleur ont diminué d'environ 45% chez les patients du groupe fentanyl et d'environ 39% chez les patients du groupe oxycodone/naloxone. Les scores de l'échelle HAD se sont significativement améliorés. Seuls quelques légers effets indésirables sont rapportés. L'efficacité et la sécurité du fentanyl sublingual sont avérées, indépendamment du stade de la maladie et du traitement opioïde de base.

Une autre étude réalisée en Iran en 2019 sur le fentanyl sublingual montre son efficacité dans la prise en charge des douleurs cancéreuses aiguës. Le premier critère d'efficacité est la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID) évaluée sur 30 minutes après administration. La PID et PR sont les critères secondaires évalués tout au long de la période de 60 minutes après administration. Les 100 participants sont répartis en 2 groupes : 50 reçoivent le fentanyl sublingual et 50 reçoivent du placebo.

Pendant la phase de titration, le taux de réussite du traitement est de 100%. Dans la phase en double aveugle, l'intensité de la douleur pendant les épisodes douloureux a montré une amélioration significative à 15, 30, 45 et 60 minutes après administration. L'intensité douloureuse lors de chaque épisode a été significativement réduite par rapport à l'épisode suivant. La fréquence moyenne des épisodes pour les personnes ayant reçu le fentanyl sublingual a montré une diminution significative. (64)

En définitive, le fentanyl sublingual est efficace pour les patients ayant besoin d'une analgésie à déclenchement rapide. Typiquement pour les personnes

souffrant de douleurs aiguës et paroxystiques. Il a une courte durée d'action, est sûr et bien toléré.

La voie nasale a également montré des résultats très satisfaisants comme le montrent les 2 prochaines études.

Après plusieurs épisodes d'ADP traités par le spray nasal de fentanyl, environ 72 % des patients participant à cette nouvelle étude sont efficacement soulagés. Les scores d'intensité de la douleur sont significativement améliorés dans les 5 minutes suivant la prise. 70% de ces patients sont satisfaits de la facilité d'utilisation du spray. (65)

La plus grande efficacité de la voie nasale est également illustrée dans une étude danoise du laboratoire Nycomed (66). Dans un premier temps, le critère de jugement est le délai d'apparition d'un soulagement significatif de la douleur et dans un second temps, la différence d'intensité de la douleur. Il en résulte que le temps médian d'apparition d'un soulagement significatif est de 11 minutes avec le fentanyl intranasal contre 16 minutes pour le fentanyl oral transmuqueux. En définitive, une majorité de patients a préféré utiliser la forme intranasale. (62)

Concernant les douleurs chroniques, la morphine (Skenan®, Actiskenan®) et l'oxycodone (Oxycontin LP®, Oxynormo®) sont les spécialités les plus délivrées à l'officine. L'oxycodone ayant une demi-vie plus courte, elle est réservée aux patients souffrant de douleurs chroniques intenses et nécessitant des prises antalgiques d'autant plus régulières. Si l'oxycodone est mal tolérée ou considérée trop puissante pour un patient donné, l'option de la morphine buvable type Oramorph® est envisageable. Elle a une demi-vie légèrement plus courte que celle de l'oxycodone.

La voie transdermique possède une excellente biodisponibilité et a également l'avantage de ne pas être invasive. Son administration toutes les 72 heures est en faveur d'une meilleure observance comparativement aux autres formes galéniques.

Les formes à libération prolongée sont dans la plupart des cas instaurées après la titration de la forme à libération immédiate (Actiskenan®, Oxynorm®, Oxynormo®). Elles sont de ce fait bien tolérées, le patient ayant eu le temps de déterminer sa tolérance à la molécule. Ces formes présentent certains avantages ou inconvénients en fonction de leur forme galénique. En effet, les gélules de Skenan® peuvent être ouvertes lorsque la prise per os devient trop contraignante, pour les patients atteints de cancers ORL par exemple. Les microgranules sont alors administrés par sonde nasogastrique ou par les gastrostomies (67). L'Oxycontin® ne pouvant pas être écrasé, il faut dans ce cas recourir à une autre voie d'administration ou réaliser une rotation d'opiacés en faisant preuve d'une grande vigilance sur les conversions de doses.

La morphine injectable est essentiellement utilisée pour les personnes dans l'incapacité d'utiliser la voie orale. On préférera privilégier une voie non invasive (orale ou transdermique) dans la mesure du possible. Sa demi-vie est sensiblement plus courte que celle de la morphine en microgranules.

Certaines formes à libération immédiate ont elles aussi une galénique permettant d'adapter leur mode d'administration. Les gélules d'Actiskenan® peuvent s'ouvrir comme celles de Skenan®. Il en est de même pour l'Oxynorm®.

Parmi les formes à libération immédiate, les formes transmuqueuses sont celles qui retiennent particulièrement l'attention à l'issue de ce travail. Leur délais et durées d'action étant réduits, ces dispositifs sont parfaitement adéquats dans la prise en charge des douleurs aiguës et paroxystiques. Leur efficacité combinée à leur bonne tolérance leur confère une place de premier choix dans la stratégie thérapeutique des algies aiguës et intenses (pour les personnes ayant déjà un traitement de fond à base d'opiacés).

Une étude publiée en 2014 menée sur 40 patients souffrant d'ADP d'origine cancéreuse a montré une meilleure efficacité du fentanyl sublingual comparativement à la morphine orale. Les critères d'évaluation comportaient l'appréciation du niveau d'intensité de la douleur, la fréquence des épisodes d'ADP, leur délai de soulagement et les effets indésirables. Les doses de fentanyl sublingual utilisées au cours de cette étude étaient relativement faibles, à raison de $235 \pm 2,4$ µg par prise. Les niveaux moyens d'intensité de la douleur étaient

significativement plus faibles avec le fentanyl après 3 jours et après 15 jours de traitement ($p < 0,001$). (15)

L'efficacité du fentanyl transmuqueux sur les ADP a également été comparée à celle de l'oxycodone à libération immédiate. Une étude américaine a testé une cohorte de 149 patients tolérants aux opioïdes. Ils ont été randomisés pour traiter autant d'épisodes d'ADP avec chacun des 2 médicaments. La différence d'intensité de la douleur 15 minutes après administration était significativement plus faible avec le comprimé de fentanyl qu'avec l'oxycodone ($p < 0,001$). 47% des participants ont estimé que le fentanyl a apporté une meilleure réponse antalgique avec un début d'analgésie plus rapide. (68)

Compte-tenu de la meilleure efficacité du fentanyl dans ce contexte, une étude réalisée en unité de soins palliatifs semble montrer l'intérêt d'associer ces 2 molécules. Ici, l'équipe scientifique s'interroge sur l'association simultanée d'Oxynorm® (à durée d'action plus longue) et d'Abstral® (à délai d'action plus rapide), l'un prenant le relai de l'autre en terme de pharmacocinétique. Une patiente atteinte d'un carcinome en soins palliatifs fait l'objet de cette étude. Etant déjà traitée par différents morphiniques, elle a constaté un soulagement de ses douleurs 1 heure après la prise d'Oxynorm®. Lors de l'ADP suivant, elle a combiné l'oxycodone à une prise d'Abstral® (option alternative à une PCA d'oxycodone injectable). Un soulagement plus rapide est alors constaté dès 6 minutes après le début de l'ADP et pour une durée d'environ 5 heures avec un score d'EVA à 2/10. Cette association a l'avantage de réduire le délai d'action et de prolonger l'effet antalgique d'environ 4 heures grâce à la complémentarité des cinétiques de ces 2 produits. L'autonomie conférée au patient qui se traite en ambulatoire est un avantage qui s'ajoute à l'efficacité du traitement. Cependant, le risque d'effets secondaires et de surdosage est non négligeable. Le choix de cette association s'est fait suite à l'échec de toutes les autres alternatives thérapeutiques (dont un traitement par infiltration à base de chirocaïne et de bétaméthasone).

Concernant le duo morphine et oxycodone, Skenan® et Actiskenan® occupent usuellement la première place dans la stratégie thérapeutique des douleurs

intenses. Néanmoins, leurs délais et durées d'action sont sensiblement identiques lorsque l'on compare les formes LI et LP des 2 substances. Leurs tolérances sont également comparables. L'oxycodone étant 2 fois plus puissante que la morphine, elle sera privilégiée pour des douleurs plus intenses ou en cas de réaction anaphylactique à la morphine. (69) (70)

Le pharmacien joue un rôle primordial quant à l'utilisation de ces formes intranasales, type Instanyl® et Pefcent®. Il est essentiel d'expliquer à chaque patient qu'il est possible de ne pas sentir la pulvérisation. Même en cas de doute, on ne réadministre pas de seconde dose. Le risque serait de provoquer des effets indésirables graves ou un surdosage potentiellement dangereux voire fatal. Concernant le Pefcent®, le patient doit se fier au « clic » qu'il entend lors de l'administration.

Les séances d'éducation thérapeutique du patient ou les entretiens pharmaceutiques réalisés à l'officine sont l'occasion de détailler toutes les modalités et spécificités d'administration. En tant que professionnel de santé, le pharmacien s'assure que le patient ne surdose pas son traitement et également qu'il y adhère.

Le pharmacien d'officine a un rôle de conseil qui est majeur. Dans le cadre des prescriptions des antalgiques de palier III, il est profitable d'expliquer aux patients comment réaliser le relai d'un opioïde par un autre. Ceci peut être fait lors d'un entretien pharmaceutique pour une personne ayant besoin d'explications approfondies ou simplement lors de la délivrance du nouveau traitement au comptoir. Lors de la délivrance, un rappel des posologies et des effets indésirables par le pharmacien permet au patient d'aborder son traitement sereinement et d'éviter toute association dangereuse ou surdosage. L'étiologie de la douleur ainsi que le traitement étiologique étant anxiogènes pour le malade, les conseils délivrés par le pharmacien servent à cadrer les prises médicamenteuses et de façon tout aussi importante, à rassurer et soutenir le patient.

Les douleurs d'origine cancéreuses concernent tous types de populations, pédiatrique ou adulte. Les personnes âgées sont cependant les principales concernées. L'âge ne semble pas jouer un rôle significatif sur la pharmacocinétique dans l'utilisation de la voie transmuqueuse. A titre d'exemple, une étude sur le citrate de fentanyl oral transmuqueux a montré que la pharmacocinétique n'est pas modifiée chez le sujet âgé et que les modifications posologiques en fonction de l'âge ne sont pas indiquées (sauf en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère). Chaque participant a reçu une dose de 10 µg par kg de poids corporel. Tant que l'OTFC est bien utilisé, c'est-à-dire frotté sur la face interne de la muqueuse buccale ou bien positionné entre la joue et la gencive pour la forme comprimé, il n'y a pas de différence pharmacocinétique significative entre les sujets jeunes et âgés. (71)

La comparaison de toutes ces formes pharmaceutiques met en avant la prévalence des formes transmuqueuses, et particulièrement du spray nasal de fentanyl, dans le traitement des douleurs nociceptives se manifestant par des épisodes d'ADP chez les personnes atteintes de cancers. Ce travail met en avant le rôle que tient le pharmacien d'officine dans l'accompagnement de ces patients et dans la prévention du mauvais usage de ces traitements.

5. Conclusion

Les opioïdes de palier III sont donc un pilier du traitement de la douleur nociceptive d'origine cancéreuse.

On conclue des résultats de ces études et des données pharmacologiques que la galénique et la voie d'administration influent sur la rapidité d'apparition de l'effet antalgique ainsi que sur la durée d'action. On retient également que le fentanyl transmuqueux reste la forme pharmaceutique à privilégier en termes de rapidité d'action, de durée d'action et de soulagement de l'intensité douloureuse pour soulager les douleurs aiguës et paroxystiques. Sa galénique a l'avantage d'être non invasive. Cette forme permet par ailleurs une prise en charge facile en ambulatoire pour les patients et une délivrance d'un dispositif simple à utiliser délivré en ville par le pharmacien d'officine. C'est un relai indispensable aux formes pharmaceutiques permettent de prendre en charge les douleurs chroniques.

Le fentanyl oral transmuqueux permet par conséquent d'apporter aux patients un bien-être et une amélioration de leur qualité de vie.

En tant que professionnel de santé de première ligne, le pharmacien doit faire preuve de capacités d'écoute et d'empathie vis-à-vis des patients. Les analgésiques opioïdes étant des substances fortement addictogènes, le pharmacien joue un rôle pédagogique quant à la prévention de la surconsommation et de mésusage. Outre les conseils strictement liés aux modalités de prises et aux effets indésirables des médicaments, le pharmacien d'officine doit aussi savoir détecter toute dérive, comme un traitement qui se prolongerait après guérison de la cause étiologique des douleurs. Avec l'appui de son pharmacien, le patient peut prendre contact avec un médecin spécialiste en addictologie pour enclencher un processus de sevrage.

Le décret n°2021-685 datant du 28 Mai 2021 (72) entré en vigueur permet au pharmacien d'approfondir son rôle et de devenir pharmacien correspondant. En se mettant en relation avec le médecin traitant et avec son accord, le pharmacien

correspondant à la possibilité d'ajuster les posologies et de renouveler les traitements chroniques pour une durée de 12 mois maximum (73). Pour cela, le médecin traitant doit l'annoter sur son ordonnance en précisant l'intervalle de doses que le pharmacien peut utiliser pour adapter efficacement la posologie. À son tour, le pharmacien doit apposer sur l'ordonnance les modifications réalisées et enregistrer ces données sur le dossier médical partagé (DMP) du patient lorsqu'il est activé.

Ce décret est récent et n'est pas encore mis en œuvre dans toutes les officines. De ce fait, des modifications sont susceptibles d'être apportées quant aux molécules concernées. « Le ministre en charge de la santé peut fixer par arrêté, pour des motifs de santé publique, une liste des traitements non éligibles au dispositif prévu au 7° de l'article L. 5125-1-1 A. » (74). En effet, les règles de prescription et de renouvellement étant très strictes, et les risques liés à l'utilisation de ces substances étant majeurs, l'application de ce décret pour les morphiniques pourrait être compliquée à mettre en place.

6. Bibliographie

1. Levesque DA. Physiopathologie pratique de la douleur Classification des douleurs. :73.
2. DGOS. La douleur [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur>
3. Trois types de douleur chronique selon les mécanismes qui les causent [Internet]. Psychomédia. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2016-12-17/douleur-chronique-trois-types>
4. Trois types de douleur chronique selon les mécanismes qui les causent [Internet]. Psychomédia. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2016-12-17/douleur-chronique-trois-types>
5. Douleur aiguë, chronique - Douleur [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Douleur-aigue-chronique>
6. douleur_chronique_synthese.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf
7. Levesque DA. Physiopathologie pratique de la douleur Classification des douleurs. :73.
8. Dr P Gauthier CETD-EMSP CHR Orléans - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/180487/>
9. Queneau P, Serrie A, Trèves R, Bontoux D. MOTS-CLÉS : DOULEUR CHRONIQUE, STRUCTURES SPECIALISÉES DOULEUR CHRONIQUE, TRAITEMENT ANTALGIQUE, FORMATION, RECHERCHE. :18.
10. Douleur chronique : les aspects organisationnels [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_813396/fr/douleur-chronique-les-aspects-organisationnels
11. livre_blanc-2017-10-24.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf
12. Borsook D, Youssef AM, Simons L, Elman I, Eccleston C. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. Pain [Internet]. déc 2018 [cité 26 janv 2020];159(12):2421-36. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240430/>
13. Guitart J, Vargas MI, De Sanctis V, Folch J, Salazar R, Fuentes J, et al. Sublingual Fentanyl Tablets for Relief of Breakthrough Pain in Cancer Patients and Association with Quality-of-Life Outcomes. Clin Drug Investig. déc 2015;35(12):815-22.
14. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, Shinozaki K, Kunikane H, Goto F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for

- breakthrough pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. juin 2014;47(6):990-1000.
15. Velázquez Rivera I, Muñoz Garrido JC, García Velasco P, España Ximénez de Enciso I, Velázquez Clavarana L. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv Ther*. janv 2014;31(1):107-17.
 16. Gilles Gargala, Isabelle Leroux. Cours polycopiés douleur-inflammation UFR médecine-pharmacie. 2011.
 17. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_cl/d_03_cl_dou/d_03_cl_dou.html
 18. Blet D. Physiopathologie de la douleur. :87.
 19. QUENEAU P, NAVEZ M-L, PEYRON R, LAURENT B. Introduction à la physiopathologie de la douleur. Applications aux douleurs viscérales. /data/revues/03998320/0027SUP3/59/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 14 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99696>
 20. La morphine [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/morphine.htm>
 21. thèse Denis_Charline.
 22. 3. Nociception - Aphysionado [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/fonctionssn/somesthesie/nociception>
 23. Le système limbique [Internet]. Neuromedia. 2019 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.neuromedia.ca/le-systeme-limbique/>
 24. Boccon-Gibod H. Cortex d'association [Internet]. 2016 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: http://www.democritique.org/Brain/Cortex_associatif.svg.xhtml
 25. Payen PJ-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65). :15.
 26. Échelles douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/echelles-douleur/>
 27. Les échelles de la douleur -Adulte - Echelles d'auto évaluation | SFAP - site internet [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-auto-evaluation>
 28. Christelle F. SOINS PALLIATIFS. :26.
 29. Gomarverdi S, Sedighie L, Seifrabiei MA, Nikooseresht M. Comparison of two pain scales: Behavioral pain scale and critical-care pain observation tool during invasive and noninvasive procedures in intensive care unit-admitted patients. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research* [Internet]. 3 janv 2019 [cité 20 juin 2021];24(2):151. Disponible sur: <https://www.ijnmrjournal.net/article.asp?issn=1735-9066;year=2019;volume=24;issue=2;spage=151;epage=155;aulast=Gomarverdi;type=0>

30. EVENDOL : une échelle pour évaluer la douleur de l'enfant de moins de 7 ans – Pediadol [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://pediadol.org/evendol-echelle-pour-evaluer-la-douleur-de-lenfant-de-moins-de-7-ans-aux-urgences/>
31. ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability [Internet]. studylibfr.com. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/757866/échelle-flacc---face-legs-activity-cry-consolability>
32. Les échelles de la douleur -Adulte - Echelles d'hétéro évaluation | SFAP - site internet [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-hetero-evaluation>
33. Les échelles de la douleur -Adulte - Echelles d'hétéro évaluation | SFAP - site internet [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-hetero-evaluation>
34. doloplus-fr.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.doloplus.fr/pdf/doloplus-fr.pdf>
35. JIM.fr - Identification [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: https://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml
36. QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA). :1.
37. Résumé des caractéristiques du produit - OXYCONTIN LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61200108&typedoc=R>
38. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0367510.htm>
39. Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) - ANSM [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>
40. Résumé des caractéristiques du produit - ACTIQ 1200 microgrammes, comprimé avec applicateur buccal - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62187806&typedoc=R>
41. Résumé des caractéristiques du produit - SKENAN L.P. 100 mg, microgranules à libération prolongée en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68573960&typedoc=R>
42. SKENAN L.P. 200 mg, microgranules à libération prolongée en gélule, 2016-11-24_00287750. :16.
43. Résumé des caractéristiques du produit - ACTISKENAN 5 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62417470&typedoc=R>

44. Netgen. Drépanocytose : syndromes thoracique aigu et de détresse respiratoire. De la pathophysiologie au traitement [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-91/31851>
45. ORAMORPH 20 mg/1 ml, solution buvable, 2009/10/19. :16.
46. Résumé des caractéristiques du produit - MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/mL, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60762795&typedoc=R>
47. Oxybate de sodium : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oxybate-de-sodium-4515.html>
48. PECFENT, nouveau médicament dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse [Internet]. VIDAL. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/4258/pecfent_nouveau_medicament_dans_la_prise_en_charge_des_douleurs_dorigine_cancereuse/
49. CT-18238_NYXOID_PIC_INS_AvisDef_CT18238.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18238_NYXOID_PIC_INS_AvisDef_CT18238.pdf
50. pecfent_-ct-_9366.pdf.
51. Distribution [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/73-distribution>
52. b659ae990e9042e3ad349bed72380784.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/84/b659ae990e9042e3ad349bed72380784.pdf>
53. b659ae990e9042e3ad349bed72380784.pdf [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/84/b659ae990e9042e3ad349bed72380784.pdf>
54. INSTANYL 200 µg sol p pulv nasal en récipient unidose [Internet]. VIDAL. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/instanyl-200-g-sol-p-pulv-nasal-en-recipient-unidose-108653.html>
55. INSTANYL 100 µg/dose sol p pulv nasal multidose [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/instanyl-100-g-dose-sol-p-pulv-nasal-multidose-94422.html>
56. Masson E. Paramètres pharmacocinétiques du médicament et rappel de quelques paramètres statistiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/298182/parametres-pharmacocinetiques-du-medicament-et-rap>
57. Poulain P, Michenot N, Ammar D, Delorme C, Delorme T, Diquet B, et al. Utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. :5.
58. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0290686.htm>

59. durogesic_-_ct-9222.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/durogesic_-_ct-9222.pdf
60. RCP - DUROGESIC 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique - 65409532 - BDM ANSM [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/rcp-65409532-3#!rcp-65409532-5>
61. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JDJ, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC®) and morphine sulfate immediate release (MSIR®). PAIN [Internet]. mars 2001 [cité 8 juin 2021];91(1):123-30. Disponible sur: https://journals.lww.com/pain/Abstract/2001/03000/Breakthrough_cancer_pain__a_randomized_trial.13.aspx
62. Poulain P, Michenot N, Ammar D, Delorme C, Delorme T, Diquet B, et al. Utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. :5.
63. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. Current Medical Research and Opinion [Internet]. 1 déc 2009 [cité 4 juin 2021];25(12):2877-85. Disponible sur: <https://doi.org/10.1185/03007990903368310>
64. Hashemi M, Zali A, Golmakani E, Delshad MH, Shadnoush M, Akbari M-E. Efficacy, safety, and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. DARU J Pharm Sci [Internet]. 1 juin 2021 [cité 9 juin 2021];29(1):51-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00381-6>
65. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D, Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. Pain. déc 2010;151(3):617-24.
66. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin. nov 2009;25(11):2805-15.
67. Navez M, Prades JM. Prise en charge de la douleur dans les cancers ORL. :6.
68. Webster LR, Slevin KA, Narayana A, Earl CQ, Yang R. Fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer and noncancer pain: a randomized, double-blind, crossover study followed by a 12-week open-label phase to evaluate patient outcomes. Pain Med. sept 2013;14(9):1332-45.
69. Ripamonti C, Bandieri E. Pain therapy. Crit Rev Oncol Hematol. mai 2009;70(2):145-59.
70. Poulain P, Delorme C, Filbet M, Ginies P, Krakowski I, Morère JF, et al. Douleurs chez un patient atteint de cancer et bon usage des opioïdes – Opioids in cancer pain, state of art. MISE AU POINT. :6.

71. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. Influence of Age on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. *Anesthesiology* [Internet]. 1 sept 2004 [cité 8 juin 2021];101(3):738-43. Disponible sur: <https://doi.org/10.1097/00000542-200409000-00023>
72. Pharmacien correspondant : le dispositif entre en application - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Pharmacien-correspondant-le-dispositif-entre-en-application>
73. Après le médecin traitant, voici le pharmacien correspondant : 5 questions pour comprendre le principe [Internet]. *ladepeche.fr*. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/2021/05/31/apres-le-medecin-traitant-voici-le-pharmacien-correspondant-5-questions-pour-comprendre-le-principe-9576713.php>
74. Décret n° 2021-685 du 28 mai 2021 relatif au pharmacien correspondant. 2021-685 mai 28, 2021.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



