



Standards,
Options &
Recommandations



FÉDÉRATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER

Standards, Options, Recommandations

101, rue de Tolbiac

75654 Paris cedex 13

Tél : 01.44.23.04.04 – Fax : 01.44.23.04.17

Site Web : <http://www.fnclcc.fr>

E-mail : sor@fnclcc.fr

Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour

Ce document est une mise à jour sur chapitre d'un rapport intégral validé en 1996

Validation du rapport original : 1996

Validation de la dernière mise à jour : Septembre 2002

Membres du groupe de travail

Ivan **KRAKOWSKI**, **coordonnateur**, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy
Serge **THEOBALD**, **méthodologiste**, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Elisabeth **COLLIN**, médecin généraliste douleur, Hôpital Salpêtrière, Paris
Nicole **VUILLEMIN**, médecin généraliste douleur, Centre hospitalier, Mulhouse
Laurent **BALP**, anesthésiste réanimateur, Centre hospitalier, Lons Le Saunier
Gérard **TORLOTING**, anesthésiste réanimateur, Centre hospitalier du Parc, Sarreguemines
Bernard **FERGANE**, anesthésiste réanimateur, Hôpital Jean Minjot, Besançon
Bruno **RICHARD**, médecin interniste, Centre hospitalier Universitaire Caremeau, Nîmes
Sylvie **ROSTAING-RIGATTIERI**, anesthésiste réanimateur, Hôpital St Antoine, Paris
Roseline **DUCLOS**, néphrologue douleur, Centre hospitalier, Le Mans
Hubert **ROUSSELOT**, médecin généraliste, Centre de moyen séjour et convalescence, Charleville-Sous-Bois
Alain **ESCHALIER**, pharmacologue, CHU Faculté de médecine, Clermont Ferrand
Thierry **DELORME**, médecin généraliste douleur, Institut Curie, Paris
Christian **MINELLO**, anesthésiste réanimateur, Centre GF Leclerc, Dijon
Sophie **TOUSSAINT**, médecin généraliste soins palliatifs, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy
Anne **RICHARD**, anesthésiste réanimateur, CHU, St Etienne
Marc **MAGNET**, oncologue médical, Soins et Santé HAD, Caluire
Giselle **CHVETZOFF**, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
François **LARUE**, anesthésiste réanimateur, Centre hospitalier, Longjumeau
Marie-Louise **NAVEZ**, anesthésiste réanimateur, Hôpital de Bellevue, St Etienne
Olivier **COLLARD**, médecin généraliste douleur, Clinique Sainte Clothilde, La Réunion
Marie-Pierre **BONNEFOI**, pharmacienne, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy
Monique **COUTURIER**, pharmacienne, Centre hospitalier Pierre Le Damany, Lannion
Nadia **SANTOLARIA**, pharmacienne, Hôpital Gaston Doumergue, Nîmes
Jean Philippe **WAGNER**, oncologue médical, Clinique de L'orangerie, Strasbourg
Nicolas **FABRE**, méthodologiste adjoint, FNCLCC, Paris

Contributeurs

(Juillet 2002)

JP ALIBEU, anesthésiste, CHU, Grenoble
A. AUBREGE, généraliste, Villers lès Nancy
E. BISOT, généraliste, Coullons
F. BOUREAU, neurophysiologiste, Hôpital St Antoine, Paris
L. BRASSEUR, anesthésiste réanimateur, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
B. BURUCOA, soins palliatifs, Hôpital St André, Bordeaux
J.B. CAILLET, anesthésiste réanimateur, Hôpital Louis Pradel, LYON
L. CHASSIGNOL, médecin généraliste douleur, Centre hospitalier, Privas
F. CHAST, pharmacien, Hôpital Hôtel Dieu, Paris
P. CLERC, généraliste, Issy les Moulineaux
P. COLOMBAT, médecin interne, CHU, Tours
R. COULOUMA, anesthésiste algologue, Centre Val d'Aurelle, Montpellier
D. D'HEROUVILLE, président de la SFAP, Association François Xavier Bagnoud, Paris
M. DI PALMA, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
S. DONNADIEU, anesthésiste réanimateur, Hôpital Georges Pompidou, Paris
C. DORMARD, généraliste, Saclay
G. DUCABLE, anesthésiste réanimateur, CHU Charles Nicole, Rouen
M. DURAND, radiothérapeute, Institut Bergonié, Bordeaux
P. FARGEOT, oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
L. FEUVRET, oncologue radiothérapeute, Centre médico-chirurgical, Chaumont
JC. FONDRAS, anesthésiste, Centre hospitalier, Bourges
JM. GOMAS, soins palliatif, Centre hospitalier Ste Perrine, Paris
G. GANEM, oncologue médical, Centre Jean Bernard, Le Mans
MT. GATT, Soins palliatifs, Hôpital de Avicenne, Bobigny
F. HIRSZOWSKI, généraliste, Paris
B. HOERNI, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
SD. KIPMAN, psychiatre, Paris
A. MARGOT-DUCLOT, médecin généraliste douleur, Fondation Rothschild, Paris
J. MEYNADIER, anesthésiste, Centre Oscar Lambret, Lille
A. MILLET, généraliste, Tarcenay
S. MONIN, directrice infirmière, Hôpital Necker, Paris
A. MULLER, anesthésiste réanimateur, Hôpital Civil, Strasbourg
J. PENY, anesthésiste réanimateur, Centre François Baclesse, Caen
D. ROY, anesthésiste réanimateur, Clinique Mutualité de la Sagesse, Rennes
G. SIMMONET, biologiste, CHU Faculté de médecine, Bordeaux
M. SINDOU, neurochirurgien, Hôpital neurologique, Lyon
D. SOMMELET, oncologue hémathologue pédiatre, CHU, Vandoeuvre-lès-Nancy
A. SUC, oncologue pédiatre, CH Purpan, Toulouse

Comité d'organisation des SOR

- T. Philip**, directeur des SOR, pédiatre, FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
B. Fervers, directeur adjoint des SOR, oncologue médical, FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
P. Bey, radiothérapeute, représentant du Conseil d'administration de la FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
D. Maigne, délégué général de la FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
- A. Bataillard**, coordinatrice des SOR spécialistes, médecin généraliste, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
G. Gory-Delabaere, méthodologiste, pharmacien, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
M. Haugh, méthodologiste, biochimiste, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
F. Farsi, référent réseau, médecin de santé publique, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
E. Luporsi, méthodologiste associé, oncologue médical, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
S. Theobald, méthodologiste associé, médecin de santé publique, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
L. Bosquet, méthodologiste adjoint, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
N. Fabre, méthodologiste adjoint, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
S. Rousmans, méthodologiste adjoint, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
- S. Brusco**, méthodologiste, FNCLCC, Paris (SOR Savoir Patient)
J. Carretier, méthodologiste, chargé de mission en santé, FNCLCC, Paris (SOR Savoir Patient)
V. Delavigne, linguiste, FNCLCC, Paris (SOR Savoir Patient)
L. Leichtnam-Dugarin, méthodologiste, chargée de mission en santé, FNCLCC, Paris (SOR Savoir Patient)
- S. Guillo**, documentaliste scientifique, FNCLCC, Paris (Documentation)
A.G. Guy, technicienne documentaliste, FNCLCC, Paris (Documentation)
- S. Debuiche**, responsable administrative, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
H. Borges-Paninho, chargée de la gestion des documents, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
E. Esteves, secrétaire, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
D. Gouvril, assistante, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
L. Pretet, assistante, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)

Ce document présente successivement la synthèse des Standards, Options et Recommandations, l'intégralité du texte et les références bibliographiques.

Table des matières

LES STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS.....	10
Le projet SOR.....	10
Définitions.....	10
Propriété intellectuelle.....	11
Sources de financement.....	11
Partenariat scientifique.....	11
Remerciements.....	11
SYNTHÈSE DES STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS.....	12
Principes généraux.....	12
Les antalgiques non opioïdes (premier niveau OMS).....	13
Classification des opioïdes.....	13
Les antalgiques opioïdes faibles (deuxième niveau OMS).....	14
Les antalgiques opioïdes forts (troisième niveau OMS).....	14
La morphine.....	14
Les autres opioïdes.....	15
Titration.....	15
Prescription.....	16
Les effets indésirables de la morphine orale.....	16
La rotation des opioïdes.....	17
Précautions d'emploi, compatibilité, associations médicamenteuses et opioïdes.....	17
Conduite à tenir en cas de surdosage par opioïdes.....	18
Les traitements relevant d'équipes spécialisées.....	18
1 INTRODUCTION.....	20
1.1 Position du problème.....	20
1.1.1 Définition de la douleur.....	20
1.1.2 Etiologies et mécanismes des douleurs en cancérologie : rappels.....	21
1.1.2.1 Etiologies de la douleur.....	21
1.1.2.2 Mécanismes.....	21
1.1.2.2.1 Douleurs par excès de nociception.....	21
1.1.2.2.2 Douleurs neuropathiques.....	21
1.2 Objectifs.....	22
1.3 Méthode.....	23
1.4 Résultats du processus de revue.....	24
1.5 Principes généraux.....	25
Au total : Principes généraux.....	28
2. LES ANTALGIQUES DE L'ÉCHELLE THÉRAPEUTIQUE DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ.....	29
2.1 Premier niveau : les antalgiques non opioïdes.....	29
2.1.1 Paracétamol.....	29
2.1.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens) ..	30
2.1.2.1 Propriétés pharmacologiques principales.....	30
2.1.2.2 Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	30

2.1.2.3 Effets indésirables	32
2.1.2.4 Contre-indications.....	32
2.1.2.5 Principales interactions.....	32
2.1.2.6 Prévention et traitement des effets indésirables digestifs.....	33
2.1.3 Le néfopam.....	33
2.1.4 La noramidopyrine (métamizole, dipyron).....	33
2.1.5 La floctafénine	34
Au total : Les antalgiques non opioïdes de premier niveau OMS.....	34
2.2 Classification des opioïdes.....	35
Au total : Classification des opioïdes.....	36
2.3 Deuxième niveau: les opioïdes faibles	36
2.3.1 Codéine et dihydrocodéine.....	37
2.3.2 Dextropropoxyphène	37
2.3.3 Tramadol	38
Au total : Deuxième niveau, les antalgiques opioïdes faibles.....	39
2.4 Troisième niveau : les opioïdes forts	40
2.4.1 La morphine orale.....	42
2.4.1.1 La morphine orale : généralités et présentations galéniques.....	42
2.4.1.2 Modalités de prescription de la voie orale.....	43
2.4.1.2.1 Titration.....	43
2.4.1.2.2 Initiation du traitement par la morphine à libération immédiate.....	43
2.4.1.2.3 Initiation du traitement par la morphine à libération prolongée	44
2.4.1.2.4 Titration ultérieure.....	44
Au total : Troisième niveau, la morphine orale.....	45
2.4.1.3 Les effets indésirables de la morphine orale	45
2.4.1.3.1 Constipation.....	45
2.4.1.3.1.1 Mesures hygiénodiététiques	46
2.4.1.3.1.2 Laxatifs	46
2.4.1.3.2 Nausées et vomissements.....	47
2.4.1.3.3 Somnolence.....	47
2.4.1.3.4 Troubles neuropsychiatriques.....	49
2.4.1.3.5 Myoclonies.....	49
2.4.1.3.6 Hyperalgésie.....	49
2.4.1.3.7 Effets respiratoires.....	49
2.4.1.3.8 Dysurie, rétention urinaire.....	50
2.4.1.3.9 Sueurs	50
2.4.1.3.10 Prurit	50
2.4.1.3.11 Tolérance, dépendance physique, addiction	50
Au total : Les effets indésirables de la morphine orale	51
2.4.1.4 Arrêt de la morphine orale	52
Au total : Arrêt de la morphine orale	52
2.4.1.5 Conduite à tenir en cas de surdosage par morphine orale	52
Au total : Conduite à tenir en cas de surdosage par opioïdes	53
2.4.1.6 Comment rédiger l'ordonnance sécurisée ?	54
2.4.1.6.1 Exemple de prescription de morphine à libération prolongée.....	54
2.4.1.6.2 Exemple de prescription complémentaire de morphine à libération prolongée.....	55
2.4.1.6.3 Exemple de prescription de morphine à libération immédiate (comprimé ou gélule).....	55
2.4.1.6.4 Exemple de prescription de morphine à libération immédiate buvable	56
2.4.1.6.5 Durée de prescription des opioïdes de niveau 3 OMS.....	56
2.4.1.6.6 Vol ou perte d'ordonnances sécurisées. Que faire ?	57
Au total : Ordonnances sécurisées.....	57
2.4.1.7 Voies alternatives d'administration de la morphine orale.....	58
2.4.1.7.1 La voie sous-cutanée.....	58
2.4.1.7.2 La voie intraveineuse.....	59
2.4.1.7.3 L'antalgie autocontrôlée (<i>Patient Controlled Analgesia</i>)	59
2.4.1.7.3.1 Indications et modalités pratiques.....	59
2.4.1.7.3.2 Modèles des trois ordonnances nécessaires pour une prescription de morphine par voie parentérale	61
2.4.1.7.3.2.1 Pour le prestataire de service ou le pharmacien (ordonnance matériel).....	61
2.4.1.7.3.2.2 Pour le pharmacien d'officine (ordonnance produit)	62
2.4.1.7.3.2.3 Pour l'infirmière (ordonnance des actes) :	62
2.4.1.7.4 La voie rectale	62

2.4.1.7.5 Les voies intramusculaire et sublinguale	62
Au total : Troisième niveau, voies alternatives d'administration de la morphine orale	63
2.4.2 Les autres opioïdes forts	63
2.4.2.1 Buprénorphine	63
2.4.2.2 Fentanyl transdermique	64
2.4.2.3 Fentanyl transmuqueux	66
2.4.2.4 Hydromorphone	68
2.4.2.5 Méthadone	69
2.4.2.6 Oxycodone	69
2.4.2.7 Péthidine	70
Au total : troisième niveau, les antalgiques opioïdes forts	71
2.4.3 La rotation des opioïdes	73
2.4.3.1 Indications	73
2.4.3.2 Bases pharmacologiques de la rotation des opioïdes	74
2.4.3.3 Mise en œuvre de la rotation	75
Au total : La rotation des opioïdes	77
2.5 Méthodes relevant d'équipes spécialisées	77
2.5.1 Morphinothérapie	77
2.5.2 Autres méthodes	78
Au total : Les traitements relevant d'équipes spécialisées	79
2.6 Précautions d'emploi, compatibilités physicochimiques, associations médicamenteuses et opioïdes	79
2.6.1 Règles générales	79
2.6.2 Fiche de renseignements ICAR pour le maniement du médicament chez l'insuffisant rénal, le dialysé, le transplanté	80
Au total : Précautions d'emploi, compatibilité, associations médicamenteuses et opioïdes ^G	81
2.6.3 Guide de compatibilité physicochimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie	81
2.6.4 Associations médicamenteuses et opioïdes	84
2.6.4.1 Associations médicamenteuses et opioïdes faibles	84
2.6.4.2 Associations médicamenteuses et opioïdes forts	85
3 RÉGLEMENTATION DE LA PRESCRIPTION, DISPENSATION ET ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS CLASSÉS COMME STUPÉFIANTS	87
3.1 Les règles de prescription, dispensation et administration des médicaments à l'hôpital [ANON1999]	87
3.1.1 Prescripteurs autorisés	87
3.1.1.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants (Article 2)	87
3.1.1.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants	87
3.1.1.3 Commentaires sur les textes	87
3.1.2 Prescription	88
3.1.2.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants (Article 3)	88
3.1.2.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants	88
3.1.2.3 Commentaires sur les textes	89
3.1.3 Transmission et conservation des prescriptions	89
3.1.3.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants	89
3.1.3.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants	89
3.1.4 Dispensation	89
3.1.4.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants	89
3.1.4.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants	90
3.1.4.3 Commentaires sur les textes	90
3.1.5 Administration	90
3.1.5.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants	90
3.1.5.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants	90
3.1.5.3 Commentaires sur les textes	91
3.1.6 Détention, stockage	91
3.1.6.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants	91

3.1.6.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants	92
3.1.6.3 Commentaires sur les textes	92
3.2 Les règles de prescription, dispensation et administration des médicaments pour les malades non hospitalisés [ANON1999]	93
3.2.1 Prescription	93
3.2.1.1 Prescription en ville	93
3.2.1.1.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants	93
3.2.1.1.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants	93
3.2.1.1.2.1 Malade sortant d'un établissement hospitalier	94
3.2.1.1.2.2 Demandes pour usage professionnel	94
3.2.2 Durée de prescription et de dispensation	94
3.2.2.1 Données spécifiques aux médicaments classés comme liste I et liste II [ANON1999F]	94
3.2.2.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants [ANON1999G]	95

GLOSSAIRE 96

Définitions générales et abréviations	96
Définitions de pharmacodynamie	98
Définitions de pharmacocinétique	99

FICHE PRATIQUE INFOPIOÏDE MÉDECIN. UTILISATION DES OPIOÏDES EN CANCÉROLOGIE ADULTE 100

Antalgiques opioïdes à libération immédiate	100
Indication	100
Sulfate de morphine	100
Chlorhydrate de morphine	101
Adaptation des doses en début de traitement	101
Équilibrage du traitement	101
Antalgiques opioïdes à libération prolongée	102
Sulfate de morphine	102
Indication	102
Adaptation des doses en début de traitement	102
Exemple d'ordonnance	103
Hydromorphone, Sophidone LP®	103
Indication	103
Fentanyl transdermique, Durogesic®	103
Indication	103
Exemple d'ordonnance	104
Les autres antalgiques opioïdes	104
Temgesic®	104
Pethidine Renaudin®	104
Nubain®	104
Morphine injectable	105
Indication	105
Prévention des effets indésirables	105
Arrêt d'un traitement opioïde par voie orale	105
Surdosage	105

FICHE PRATIQUE INFOPIOÏDE MALADE. INFORMATION SUR LES OPIOÏDES EN CANCÉROLOGIE ADULTE 107

Ce que vous devez savoir sur votre traitement par opioïdes	107
Pour mieux comprendre	107
Si vous présentez des nausées ou des vomissements	107
Si vous êtes somnolent	107
Si vous êtes constipé	107
Si vous avez une sensation de bouche sèche	108
Comment repérer un surdosage médicamenteux ?	108

Pourquoi une prescription particulière ?	108
ANNEXE 1 : GRILLE DE LECTURE	109
ANNEXE 2 : FICHE ICAR.....	111
ANNEXE 3 : ÉQUATIONS DE RECHERCHE	112
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	118

Table des illustrations

Table des tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques des douleurs par excès de nociception et des douleurs neuropathiques	22
Tableau 2 : Résultats du processus de revue	24
Tableau 3 : Exemples de coantalgiques médicamenteux	27
Tableau 4 : Exemples de coantalgiques non médicamenteux	27
Tableau 5 : AINS inhibiteurs mixtes des cyclo-oxygénases	31
Tableau 6 : Principaux AINS commercialisés comme antalgiques en France [VIDAL2002]	31
Tableau 7 : Classification des opioïdes faibles et forts (niveaux 2 et 3 OMS).....	35
Tableau 8 : Les antalgiques opioïdes agonistes niveau 2 OMS disponibles en France (pharmacocinétique après administration orale chez un sujet sain)	36
Tableau 9 (début) : Les antalgiques opioïdes agonistes niveau 3 OMS disponibles en France	40
Tableau 9 bis : Les antalgiques opioïdes agonistes/antagonistes niveau 3 OMS disponibles en France	41
Tableau 10 : Modalités de prescriptions de la morphine orale	43
Tableau 11 : Stupéfiants les plus souvent utilisés pour la douleur chronique cancéreuse	57
Tableau 11 bis : Substance vénéneuse (liste I) la plus souvent utilisée pour la douleur chronique	57
Tableau 12 : La morphine injectable	60
Tableau 13 : Equivalences en morphine du Fentanyl transdermique	66
Tableau 14 : Coefficients de conversion estimés des principaux opioïdes de niveaux 2 et 3 OMS.....	76
Tableau 15 (début) : Guide de comptabilité physicochimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie ¹	82
Tableau 16 : Associations médicamenteuses et opioïdes faibles	84
Tableau 17 (début) : Associations médicamenteuses et opioïdes forts	85
Tableau 18 : Durée de prescription des médicaments classés comme stupéfiants (mars 2002)	95

Table des figures :

Figure 1 : Echelle thérapeutique d'après l'OMS	26
--	----

Les Standards, Options et Recommandations

Le projet SOR

L'opération "Standards, Options et Recommandations" (SOR) en cancérologie a été initiée par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) en 1993. Il s'agit d'un travail coopératif national des Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC) avec la participation active d'experts des secteurs public et privé et de sociétés savantes. L'objectif de l'opération SOR est d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins aux patients atteints de cancer en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable. Le projet comprend la définition de recommandations pour la pratique clinique en cancérologie, leur diffusion vers les cliniciens et l'évaluation de leur impact.

La méthodologie d'élaboration des SOR repose sur une revue et une analyse critique des données scientifiques disponibles menées par un groupe de travail pluridisciplinaire. Cette méthode dite "mixte" combine le niveau de preuve scientifique et l'accord d'experts. La validation des recommandations est assurée par des experts indépendants, extérieurs au groupe de travail.

Les SOR ne se substituent pas au jugement clinique des médecins. Ils sont publiés sous forme de monographies, d'articles de revue, de cédérom et sur Internet (www.fnclcc.fr).

Les SOR sont mis à jour en fonction des nouvelles données scientifiques ou de l'émergence de nouveaux consensus d'experts.

Définitions

La définition des **Standards, Options et Recommandations**, accompagnés du niveau de preuve, repose sur les meilleures preuves scientifiques disponibles au moment de leur rédaction (*best available evidence*), pouvant être selon le sujet, des méta-analyses, des essais randomisés ou des études non randomisées. Lorsque les preuves scientifiques font défaut pour un point particulier, le jugement est basé sur l'expérience professionnelle et le consensus du groupe d'experts ("accord d'experts").

La définition des Standards, Options et Recommandations

Standards	Interventions pour lesquelles les résultats sont connus et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, à l'unanimité .
Options	Interventions pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, par la majorité . Les options sont toujours accompagnées de recommandations.
Recommandations	Elles ont pour but, lorsqu'il existe plusieurs options, de hiérarchiser ces options en fonction du niveau de preuve. Les recommandations permettent également aux experts d'exprimer des jugements et des choix concernant notamment des situations d'exception et indications spécifiques ainsi que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.

Le niveau de preuve est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

La définition des niveaux de preuve	
Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) "de bonne qualité" ou plusieurs essais randomisés "de bonne qualité" dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves "de qualité correcte" : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.
Accord d'experts	Il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

NB : pour plus de détails, (cf. *Méthodologie de développement des SOR*) [FERVERS1995] [FERVERS2001].

Propriété intellectuelle

Les SOR sont une œuvre collective créée par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) et protégée par les dispositions du Code de la propriété intellectuelle. La FNCLCC est par conséquent titulaire du droit d'auteur sur cette œuvre, et donc investie des droits patrimoniaux sur les SOR. La FNCLCC peut seule décider de l'existence et des modalités de reproduction, publication, traduction ou diffusion des SOR.

Sources de financement

Le projet SOR bénéficie d'un soutien financier des Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC), du ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, de la Ligue nationale contre le cancer et de la Fédération Hospitalière de France (FHF).

Partenariat scientifique

Ces recommandations ont été élaborées en collaboration avec la Société d'Étude et de Traitement de la Douleur.

Remerciements

Nous remercions les Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC), le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, la Ligue nationale contre le cancer, la Fédération Hospitalière de France (FHF), la Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU (FNCHRU), la Fédération Française de Cancérologie des CHG (FFCCHG), et la Société d'Étude et de Traitement de la Douleur.

Synthèse des Standards, Options et Recommandations

Le traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception chez le malade cancéreux s'appuie encore en partie sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - WHO) publiées initialement en 1986 [WORLDHEALTHORGA1996].

Les autres types de douleurs, notamment de type neuropathique, font appel à d'autres recommandations en cours d'élaboration à partir du SOR de 1996, de même que l'évaluation de la douleur, les traitements coantalgiques et les méthodes relevant d'équipes spécialisées [KRAKOWSKI1996].

Principes généraux

Les traitements antalgiques doivent en permanence être adaptés aux situations cliniques (standard, accord d'experts).

Parmi les critères de choix du traitement (étiologie, âge, état général, antécédents, effets indésirables potentiels, etc.), les mécanismes physiopathologiques de la douleur sont essentiels.

La stratégie proposée par l'OMS pour la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception articulée autour de cinq principes essentiels reste globalement pertinente (standard, accord d'experts) :

- prescription par voie orale ;
- prescription à intervalles réguliers ;
- prescription en respectant l'échelle de l'OMS à trois niveaux ;
- prescription personnalisée ;
- prescription avec un constant souci du détail.

La prescription doit être écrite et expliquée, doit anticiper les accès douloureux spontanés ou provoqués et les effets indésirables, et être réévaluée régulièrement (standard, accord d'experts).

Le délai d'évaluation et de changement de niveau doit être absolument adapté à la durée d'action de l'antalgique et à l'intensité de la douleur (standard, accord d'experts).

Il ne faut pas utiliser simultanément deux produits de la même classe pharmacologique ayant la même cinétique, par exemple 2 opioïdes à libération prolongée (standard, accord d'experts).

L'utilisation de coantalgiques doit être envisagée systématiquement à chaque niveau de l'échelle antalgique OMS (standard, accord d'experts).

La prescription d'opioïdes forts d'emblée est une possibilité en cas de douleur très intense (option, accord d'experts).

Les antalgiques non opioïdes (premier niveau OMS)

Les antalgiques non opioïdes doivent être utilisés pour les douleurs faibles à modérées (standard, accord d'experts).

Les antalgiques non opioïdes (niveau 1 OMS) peuvent être associés aux antalgiques opioïdes (niveaux 2 et 3 OMS) (option, accord d'experts).

Le paracétamol est recommandé en première intention dans les douleurs faibles à modérées à la dose de 1000 mg toutes les 4 à 6 heures (recommandation, accord d'experts).

La dose maximale fixée par l'AMM est de 4 g par jour.

Le paracétamol peut avoir une toxicité hépatique au-delà des doses recommandées. Ceci justifie une précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique (recommandation, accord d'experts).

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est recommandée dans le traitement des douleurs inflammatoires, notamment les douleurs osseuses (recommandation, accord d'experts).

L'association AINS / Méthotrexate est formellement déconseillée (standard, accord d'experts).

Le risque particulier d'association des AINS avec les chimiothérapies néphrotoxiques (notamment le cisplatine) et cytopéniantes doit être souligné (standard, accord d'experts).

L'apparition de signes digestifs alors que le malade prend des AINS doit faire reconsidérer l'utilité du traitement AINS, et/ou l'opportunité d'une gastroscopie, et/ou la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons (standard, accord d'experts).

Les inhibiteurs de la COX2 n'ont pas été étudiés chez l'homme dans le contexte de la douleur cancéreuse et ces produits n'ont pas d'AMM en cancérologie. Pour cette raison, ils n'ont pas actuellement d'indication particulière en cancérologie.

Le néfopam et la floctafénine ne sont pas indiqués en première intention dans les douleurs cancéreuses chroniques (recommandation, accord d'experts).

La prescription de noramidopyrine est déconseillée, sauf situations particulières, en raison de la survenue de réactions immuno-allergiques graves et imprévisibles (recommandation, accord d'experts).

Classification des opioïdes

Selon leur efficacité antalgique, on distingue les opioïdes dits « faibles » pour les douleurs modérées (niveau 2 OMS - inscription sur la liste I) et les opioïdes dits « forts » pour les douleurs modérées à fortes (niveau 3 OMS - inscription sur « la liste des prescriptions spéciales » sauf la buprénorphine et la nalbuphine inscrites sur la liste I).

Les opioïdes sont classés en trois catégories en fonction de leur action sur les récepteurs : agonistes purs, agonistes partiels-antagonistes ou agonistes-antagonistes.

Les agonistes antagonistes, les agonistes partiels antagonistes et les agonistes purs ne doivent pas être prescrits simultanément (standard, accord d'experts).

Les antalgiques opioïdes faibles (deuxième niveau OMS)

Les antalgiques opioïdes faibles doivent être utilisés dans les douleurs d'intensité modérée (standard, accord d'experts).

Les antalgiques opioïdes faibles peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antalgique de niveau 1 (option, accord d'experts).

Les produits suivants peuvent être utilisés : codéine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, tramadol (option, accord d'experts). Il n'existe pas de critère absolu de choix entre les différents produits.

Le tramadol ne doit pas être associé aux inhibiteurs des monoamines oxydases (standard, accord d'experts).

Il est recommandé d'utiliser le tramadol avec précaution en cas de risque d'épilepsie et notamment en cas d'association avec les antidépresseurs (recommandation, accord d'experts).

Il est recommandé de ne pas associer dextropropoxyphène et carbamazépine car l'association augmente le taux plasmatique de carbamazépine (recommandation, accord d'experts).

La constipation doit être prévenue systématiquement lors de l'utilisation de codéine (standard, accord d'experts).

Les antalgiques opioïdes forts (troisième niveau OMS)

Les antalgiques opioïdes forts doivent être utilisés dans les douleurs d'intensité modérée à forte (standard, accord d'experts).

La morphine

Sauf situation particulière, la morphine orale est l'opioïde de niveau 3 OMS de première intention (standard, accord d'experts).

L'utilisation de la morphine orale doit être précoce en cas de douleur résistante aux traitements de niveaux 1 et 2 (standard, accord d'experts).

La morphine doit être prescrite sous forme orale, soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération immédiate (LI), soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération prolongée (LP), soit en solution de chlorhydrate de morphine (préparations magistrales ou commercialisées) (standard, accord d'experts).

Dans tous les cas, chez un malade traité auparavant par un autre opioïde fort, la dose de départ de morphine doit être adaptée en tenant compte des coefficients de conversion de doses équianalgiques (standard, accord d'experts).

Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les malades ayant un traitement de fond par opioïdes (standard, accord d'experts).

Compte tenu du recours possible aux interdoses, il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion (standard, accord d'experts).

Lorsque l'administration par voie orale est impossible, l'administration transcutanée (fentanyl) ou parentérale continue (morphine) avec antalgie autocontrôlée est privilégiée par rapport aux autres voies plus invasives (option, accord d'experts).

Le choix des doses doit tenir compte des rapports équianalgiques (recommandation, accord d'experts).

Les autres voies d'administration de la morphine et des opioïdes sont d'indications rares. Elles doivent être utilisées en tenant compte du ratio bénéfice/risque mais aussi de la formation des personnels, de l'entourage et des contraintes du suivi, notamment à domicile (recommandation, accord d'experts).

Un traitement par opioïdes (notamment par la morphine orale) ne doit jamais être interrompu brutalement (standard, accord d'experts).

Aucun protocole précis pour diminuer le traitement n'a été validé.

Une diminution progressive, en une semaine environ, par paliers de 30 à 50 % en se basant sur la clinique (réapparition de la douleur, apparition d'un syndrome de sevrage) est proposée pour arrêter la morphine (recommandation, accord d'experts).

Les autres opioïdes

La buprénorphine ne peut être recommandée en tant qu'opioïde de niveau 3 OMS depuis la mise à disposition d'autres opioïdes (recommandation, accord d'experts).

L'utilisation des patches de fentanyl à 25 µg/h est une option thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde en cas de douleurs stables, c'est-à-dire sans paroxysme fréquent, sans douleur intense justifiant une voie injectable en raison de sa rapidité d'action, dans les situations suivantes (option, accord d'experts) :

- voie orale impossible dont nausées et vomissements rebelles au traitement ;
- risque occlusif ;
- malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhée profuse, etc ;
- insuffisance rénale chronique modérée (excrétion rénale prédominante essentiellement sous forme de métabolites inactifs) ;
- polymédication orale gênante pour le malade.

L'hydromorphone est indiquée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts).

L'oxycodone est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts).

La péthidine a perdu de son intérêt en tant qu'opioïde de niveau 3 OMS depuis la mise à disposition d'autres opioïdes (option, accord d'experts).

Le fentanyl transmuqueux est uniquement un traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades présentant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse (option, accord d'experts). Son prix doit être pris en considération (recommandation, accord d'experts).

Titration

La titration initiale et ultérieure (réajustement posologique) des opioïdes de niveau 3 peut se faire, soit par une forme à libération prolongée associée à une forme à libération immédiate, soit par une forme à libération immédiate seule, notamment chez les malades « fragiles » (option, accord d'experts).

Au moment de la titration initiale, une auto-évaluation (notamment à domicile) ou une hétéro-évaluation quotidienne voire pluri-quotidienne de la douleur est nécessaire afin de juger de l'efficacité antalgique et de détecter les effets indésirables (standard, accord d'experts).

Il n'y a pas de limite supérieure aux doses d'opioïdes agonistes purs tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés (standard, accord d'experts).

Les interdoses doivent être calculées en fonction de la dose journalière d'opioïdes (standard, accord d'experts).

Chaque interdose d'opioïdes à libération immédiate correspond à 10 % de la dose journalière d'opioïdes à libération prolongée (recommandation, accord d'experts).

En cas de douleurs mal soulagées, le malade peut prendre une interdose toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures avant d'en référer au médecin (option, accord d'experts). Si le malade n'est pas soulagé après ces 4 prises successives, une réévaluation, éventuellement en hospitalisation, est nécessaire (recommandation, accord d'experts).

Prescription

En ville, les prescriptions d'opioïdes doivent être rédigées en toutes lettres sur des ordonnances sécurisées. Toutes les formes orales de morphine et la plupart des opioïdes peuvent être prescrits pour une période maximale de 28 jours.

Pour les formes injectables, la prescription est limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'utilisation d'un « système actif de perfusion ».

À l'hôpital, la prescription ne nécessite pas obligatoirement une ordonnance sécurisée et dans la pratique elle peut varier en fonction du circuit du médicament adopté par chaque établissement.

En cas de vol ou de perte d'ordonnances sécurisées, il faut faire une déclaration au Conseil départemental de l'Ordre, à l'Inspection régionale de la pharmacie ainsi qu'au Commissariat de Police ou à la Gendarmerie du lieu d'exercice.

Les effets indésirables de la morphine orale

Les opioïdes partagent tous globalement les mêmes effets indésirables. Les "Standards, Options, Recommandations" ci-dessous concernent la morphine orale.

Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle des malades à la survenue de ces effets indésirables.

La survenue d'effets indésirables n'est pas synonyme de surdosage.

Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique. Ce n'est pas un signe de surdosage.

Les risques de surdosage sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours.

La dépendance psychique est exceptionnelle chez les malades cancéreux.

La tolérance ou accoutumance (*tolerance* en anglais) et la dépendance physique ne posent pas de problèmes particuliers chez les malades traités par morphine orale pour une douleur cancéreuse. La dépendance physique nécessite d'assurer la continuité de la prescription et d'éviter la co-prescription agoniste-antagoniste des récepteurs opioïdes.

La somnolence survient essentiellement lors de la phase de titration du traitement et disparaît en quelques jours. La persistance ou la réapparition d'une somnolence au-delà de quelques jours doit faire rechercher un trouble métabolique, une potentialisation par des traitements associés (standard, accord d'experts).

Si le traitement par morphine semble en cause, les options sont une diminution de la posologie de la morphine orale ou un changement d'opioïde (rotation) (option, accord d'experts).

Une diminution de la posologie de la morphine orale sera privilégiée en cas de bon contrôle de la douleur (recommandation, accord d'experts).

Mis à part la constipation, les autres effets indésirables tendent à disparaître dans les premiers jours ou premières semaines du traitement par morphine orale.

Le malade doit être informé de la possibilité de survenue des effets indésirables, notamment les plus fréquents : constipation, nausées, somnolence (standard, accord d'experts).

Pour éviter la constipation, un traitement laxatif doit être prescrit pendant toute la durée du traitement associé à des mesures hygiéno-diététiques (standard, accord d'experts).

En cas d'apparition de nausées et vomissements en cours de traitement, il faut avant tout éliminer d'autres causes et prescrire un traitement antiémétique pendant quelques jours (standard, accord d'experts).

Chez le malade asthmatique et/ou insuffisant respiratoire, la prescription d'opioïdes n'est pas contre-indiquée (standard, accord d'experts).

Lorsque la morphine orale entraîne des effets indésirables rebelles, les options sont le changement de mode d'administration ou le changement d'opioïde (rotation, cf. *infra*) :

- L'existence de douleurs très instables et intenses oriente plutôt vers une voie intraveineuse ou sous-cutanée avec antalgie autocontrôlée (option, accord d'experts).
- Dans les autres situations (douleurs stables et/ou modérées), la rotation et/ou la voie intraveineuse ou sous-cutanée avec antalgie autocontrôlée sont des possibilités (option, accord d'experts).

La rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes se définit par le changement d'un opioïde par un autre et se justifie lorsqu'il survient une diminution du ratio bénéfice/risque.

L'indication principale de la rotation des opioïdes est la survenue d'effets indésirables rebelles (en particulier, des troubles des fonctions cognitives, des hallucinations, des myoclonies et nausées), malgré un traitement symptomatique adéquat (le plus souvent lors de fortes doses d'opioïdes) (standard, accord d'experts).

L'autre indication de la rotation est la survenue, heureusement exceptionnelle, d'un phénomène de résistance aux opioïdes, défini par non seulement une absence d'efficacité de l'opioïde, mais également par une absence d'effet indésirable malgré une augmentation massive et rapide des doses de l'opioïde (standard, accord d'experts).

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone (option, accord d'experts).

Pour réaliser une rotation, il n'existe pas de critères de choix validés permettant de privilégier l'ordre ou le choix des opioïdes en dehors des précautions d'emploi et contre-indications de chacun (recommandation, accord d'experts).

La survenue d'effets indésirables lors de l'augmentation des doses chez un malade n'implique pas systématiquement une rotation des opioïdes^G (recommandation, accord d'experts).

La rotation doit tenir compte des doses équianalgiques, mais il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion (recommandation, accord d'experts).

Précautions d'emploi, compatibilité, associations médicamenteuses et opioïdes

Toute utilisation d'opioïdes par voie parentérale impose, d'une part, le respect des compatibilités physico-chimiques avec tout autre produit associé et, d'autre part, la prise en compte du risque d'effets indésirables liés à l'association (standard, accord d'experts).

En cas d'insuffisance métabolique, notamment hépatique ou rénale, les mêmes précautions s'imposent pour les opioïdes niveaux 2 et 3 OMS (standard, accord d'experts).

En cas d'insuffisance métabolique, la prescription sera prudente et orientée de la façon suivante (recommandation, accord d'experts) :

- recours à des opioïdes en tenant compte de leur voie métabolique préférentielle et de leurs métabolites actifs ;
- utilisation des formes orales ou parentérales à libération immédiate ;
- utilisation de demi-doses au maximum ; des doses très inférieures pouvant être utilisées en fonction de l'importance de l'insuffisance métabolique ;

- titration rigoureuse avec observation de l'efficacité et de la durée d'action de la première dose pour déterminer doses et intervalles ultérieurs. Après quelques jours à doses stables, il est possible d'envisager éventuellement le recours à une forme à libération prolongée avec utilisation si nécessaire d'interdoses.

Chez des malades ayant un intestin grêle court ou radique, l'utilisation de formes d'action rapide ou immédiate est préconisée dans un premier temps (recommandation, accord d'experts).

Chez le sujet âgé, une réduction des doses et/ou une augmentation des intervalles des prises est recommandée. La titration selon les règles permet la meilleure adaptation possible du traitement (recommandation, accord d'experts).

Conduite à tenir en cas de surdosage par opioïdes

Le surdosage par morphine orale, et par opioïdes en général, est caractérisé principalement par une somnolence croissante. Celle-ci s'accompagne d'une insuffisance respiratoire caractérisée par une bradypnée par augmentation du temps de pause expiratoire (risque d'apnée).

Les risques de surdosage sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours.

Le traitement de la dépression respiratoire sévère (fréquence respiratoire inférieure à 8 par minute environ) est assuré principalement par l'arrêt de l'opioïde, la stimulation du malade, une oxygénothérapie, l'injection de naloxone. Une surveillance permanente est nécessaire, voire un transfert médicalisé en réanimation, notamment si le malade est à domicile (standard, accord d'experts).

En l'absence de protocole validé dans la littérature, le protocole « naloxone » suivant est recommandé (recommandation, accord d'experts).

- Préparation d'une ampoule à 1 mL soit 0,4 mg ramené à 10 mL de NaCl ou glucosé 5 %.
- Injection intra-veineuse de 1 mL toutes les 2 minutes jusqu'à récupération d'une fréquence respiratoire à 10 par minute. Cette titration vise la disparition de la dépression respiratoire mais pas de l'antalgie.
- Perfusion de 2 ampoules dans 250 mL sur 3 à 4 heures à renouveler selon la fréquence respiratoire et en tenant compte de la durée d'élimination de la molécule ayant entraîné le surdosage.

Dans les autres situations de surdosage, il est proposé une « fenêtre thérapeutique » adaptée à la demi-vie d'action et à l'intensité des symptômes (standard, accord d'experts).

Au moindre doute, la situation doit être examinée avec un anesthésiste-réanimateur pour confirmer les modalités thérapeutiques et de surveillance (standard, accord d'experts).

Les traitements relevant d'équipes spécialisées

Les traitements relevant d'équipes spécialisées sont :

- l'emploi d'antagonistes des récepteurs NMDA (kétamine...) à visée antalgique ;
- la voie intrathécale ;
- la voie péridurale ;
- la voie intracérébroventriculaire ;
- les blocs anesthésiques ou neurolytiques, chirurgie de section, neurostimulations ;
- la destruction de métastases hépatiques ou osseuses par embolisation, alcoolisation ou radiofréquence, la cimentoplastie ou la radiothérapie métabolique de métastases osseuses.

Leurs indications restent sujettes à débat entre des experts trop peu nombreux et en l'absence d'un nombre suffisant d'études contrôlées, elles ne sont pas développées dans ce document.

Ces traitements relèvent d'équipes spécialisées et ont des indications rares. Il est recommandé qu'ils soient implémentés par une équipe, dotée du plateau technique adéquat (recommandation, accord d'experts).

Ces traitements ne doivent être mis en œuvre qu'après s'être assuré qu'un suivi régulier pourra être effectué par un médecin et un personnel formés à leur maniement (recommandation, accord d'experts).

1 Introduction

1.1 Position du problème

La prise en charge de la douleur cancéreuse doit constituer une préoccupation constante pour le clinicien. En 1995, en France, le nombre de nouveaux cas de cancers a été estimé globalement à près de 240 000 [MÉNÉGOZ1998].

L'incidence du cancer a augmenté de 63 % au cours de la période 1978-2000, passant de 170 000 nouveaux cas en 1980 à 278 000 nouveaux cas en 2000. La mortalité par cancers a augmenté de 20 %, passant de 125 000 décès en 1980 à 150 000 décès en 2000 (augmentation moindre que celle prédite par les changements démographiques par diminution du risque de décès estimée à environ 8 %) [REMONTET2003]. Une étude récente estime à 620 000 le nombre de malades suivis en 2000 pour un cancer diagnostiqué moins de 5 ans auparavant (prévalence à 5ans) ce qui permet de penser que le nombre total de malades suivis en permanence, dépasse le million [HILL2001].

L'incidence de la douleur dépend du type et du stade de la maladie cancéreuse. Au moment du diagnostic et aux stades précoces du cancer, 30 à 45 % des malades ont une douleur modérée à sévère sur les échelles d'évaluation [DAUT1982]. Ce pourcentage passe en moyenne à 75 % aux stades avancés. Parmi les malades algiques, 40 à 50 % ont une douleur d'intensité moyenne ou forte, 25 à 30 % décrivent une douleur très forte [BONICA1990B]. Un nombre, difficile à estimer, de malades guéris présente des douleurs séquellaires du cancer et/ou des traitements.

Certaines généralités sont rappelées ci-après. Les mots suivis d'un ^G sont définis dans le glossaire à la fin de l'ouvrage.

1.1.1 Définition de la douleur

La douleur peut être définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires présentes ou potentielles, ou décrite comme relevant de telles lésions ».

Bien que les mécanismes et les voies de la douleur soient mieux connus, il faut rappeler que la perception individuelle de la douleur et son appréciation sont des phénomènes complexes qui intègrent des processus psychologiques et émotionnels.

L'intensité de la douleur n'est pas proportionnelle au type ou à l'étendue de l'atteinte tissulaire. La perception de la douleur dépend d'interactions complexes entre influx nociceptifs et influx non nociceptifs des voies ascendantes mais aussi de l'activation des systèmes inhibiteurs descendants. Ces interactions sont à la base d'une approche pluridisciplinaire et multimodale intégrée de l'évaluation et du traitement de la douleur.

Une prise en charge individuelle de la douleur doit prendre en compte le stade de la maladie, le contexte médical, les caractéristiques de la douleur et les aspects psychologiques et culturels du malade et de sa famille. Cela nécessite également une réévaluation régulière de la douleur et de l'efficacité du traitement.

1.1.2 Etiologies et mécanismes des douleurs en cancérologie : rappels

1.1.2.1 Etiologies de la douleur

Il n'y a pas une mais plusieurs douleurs cancéreuses, relevant de stratégies thérapeutiques différentes [FOLEY1985]. Il est essentiel que le diagnostic puisse établir si la douleur est :

- due à la tumeur cancéreuse elle-même (70 % des cas environ) ;
- due aux thérapeutiques du cancer : douleurs postchirurgicales, douleurs postradiques, postchimiothérapiques (autour de 20 % des cas) ;
- une douleur sans lien de causalité directe avec le cancer (environ 10 % des cas) [PORTENOY1989].

En outre, un même malade peut souffrir de plusieurs types de douleurs simultanément et les douleurs peuvent changer au cours du temps, d'où l'importance d'une réévaluation périodique [TWYXCROSS1982]. Dans les cas des douleurs liées à la tumeur, la mise en œuvre de traitements étiologiques (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, hormonothérapie) ne doit pas retarder la prescription de médicaments antalgiques.

1.1.2.2 Mécanismes

Pour des raisons didactiques, on identifie deux principaux mécanismes aux douleurs cancéreuses qui dans la réalité peuvent être intriqués.

1.1.2.2.1 Douleurs par excès de nociception

Description

Activation des voies de la douleur à partir des nocicepteurs^G par une stimulation nociceptive (lésion tissulaire), le système nerveux restant intact (pas de déficit neurologique à l'examen clinique). Ces douleurs, dites aussi nociceptives, correspondent à un excès de stimulation des terminaisons libres ou des récepteurs. Il semble qu'il existe toujours un premier phénomène qui est inflammatoire avec libération de substances algogènes. Ces douleurs répondent habituellement aux antalgiques.

Exemples

Colique néphrétique, pulpite, sciatique aiguë par compression discale, fracture...

Douleurs des cancers sans envahissement nerveux, pathologie ostéo-articulaire (arthrose, fracture...), douleurs post-opératoires, douleurs de certains actes médicaux.

1.1.2.2.2 Douleurs neuropathiques

Description

Hyperactivité spontanée des voies de la douleur, sans stimulation nociceptive, consécutive à une lésion des voies de la sensibilité que ce soit au niveau du système nerveux périphérique ou central (signes déficitaires à l'examen neurologique).

Cette lésion entraîne des perturbations complexes de l'ensemble du système nociceptif : hypersensibilité, perte de spécificité, décharges spontanées, perte des contrôles inhibiteurs, hyperactivité du sympathique. Ces douleurs surviennent même en l'absence de stimulation nociceptive.

Elles sont habituellement peu sensibles aux antalgiques.

C'est une cause fréquente mais souvent méconnue de douleurs chroniques car la lésion neurologique est souvent définitive. Certains syndromes canaux (métralgie parasthésique, compression du nerf honteux) peuvent en revanche bénéficier d'un traitement local efficace, à l'instar de la compression du médian dans le canal carpien.

Exemples

Douleurs post-zostériennes, polynévrites, membre fantôme douloureux des amputés, arrachement ou envahissement tumoral des plexus, douleurs de certaines cicatrices, douleurs centrales après un accident vasculaire cérébral...

Signes cliniques caractéristiques

- Expression de la douleur spontanée : brûlures, picotements, décharge électrique, broiement, chaud/froid.
- Modification de la sensibilité lors de l'examen : hypoesthésie^G ou anesthésie^G, paresthésies^G, dysesthésies^G, allodynie^G, hyperesthésie^G, hyperalgésie^G, hyperpathie^G
- Topographie de la douleur dans un territoire correspondant à une lésion responsable d'un déficit neurologique,
- Intervalle libre : les douleurs peuvent être retardées de plusieurs semaines par rapport à la lésion,
- Dysfonctionnement sympathique associé possible : troubles vasomoteurs, dépilation, troubles des phanères...

Les autres mécanismes de douleur (douleurs psychogènes, douleurs idiopathiques...) sont moins souvent rencontrés.

Tableau 1 : Caractéristiques des douleurs par excès de nociception et des douleurs neuropathiques

	Douleurs par excès de nociception	Douleurs neuropathiques
Nocicepteurs	Activation	Absence d'activation
Système nerveux	Normal	Lésions des voies sensibles
Délai d'apparition de la douleur	Immédiat	Retardé
Type de douleur	Dépend de l'organe lésé	Stéréotypée : brûlures, décharges électriques, dysesthésies
Réactivité à la douleur	Proportionnelle	Amplifiée : allodynie, hyperpathie
Traitement de la lésion causale	Souvent possible et efficace	Rarement possible sauf syndromes canaux et d'efficacité inconstante
Réponses aux opioïdes^G	Constante <i>a priori</i>	Rare et souvent incomplète
Traitement recommandé	Antalgiques	Antidépresseurs, antiépileptiques
Contrôle de la douleur	Habituellement facile	habituellement difficile

1.2 Objectifs

Le malade est en droit d'attendre que tous les moyens thérapeutiques visant à réduire sa souffrance soient mis en œuvre. Si ces remarques relèvent aujourd'hui de l'évidence, l'évaluation récente du plan ministériel triennal contre la douleur par la Société Française de Santé Publique [SFSP2002] ainsi que l'observation quotidienne montrent que la sensibilisation et la formation des professionnels doit se poursuivre. La prise de conscience institutionnelle de l'impérieuse nécessité de faire barrage à la douleur cancéreuse est récente. Ainsi, en 1996, un groupe de travail mis en place par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) publiait des recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant [KRAKOWSKI1996]. Cette publication était complétée par celle de l'ANDEM (aujourd'hui ANAES), plus destinée à la pratique de ville. Récemment, des recommandations européennes sur les opioïdes^G ont été faites.

Face à l'évolution des connaissances et des pratiques, la mise à jour des recommandations est nécessaire. L'évolution des pratiques fait que l'ensemble des recommandations n'a pas été actualisé de façon synchrone.

Ce document ne concerne que « les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte ». L'actualisation d'autres chapitres est en cours avec d'autres experts dans le cadre de la collaboration FNCLCC-SETD (Société d'Etude et de Traitement de la Douleur, chapitre français de l'IASP. Groupe « Douleur Cancer »). La prise en charge de la douleur du cancer ne peut se résumer à la prescription médicamenteuse.

En conséquence, les objectifs de ce document sont en partie à rapprocher de ceux déjà définis en 1996 [KRAKOWSKI1996] :

- offrir aux médecins un document de référence basé sur une synthèse de la littérature pour traiter la douleur cancéreuse par excès de nociception chez l'adulte ;
- donner les règles d'utilisation des opioïdes^G dont le nombre s'est accru et le maniement notablement modifié et faire disparaître toute crainte concernant les risques de toxicomanie chez les malades cancéreux algiques bien traités.

1.3 Méthode

Le chapitre « traitements antalgiques médicamenteux » du document publié en 1996 a fait l'objet d'une lecture commune. Les éléments devant faire l'objet d'une mise à jour ont été repérés. Les questions posées et les mots-clés ont été identifiés par le groupe d'experts et le méthodologiste.

Pour chaque question posée, à partir des mots-clés et des articles significatifs transmis par les experts, une équation de recherche a été établie.

La recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données *Medline*® et élargie à *Embase*® pour certaines questions. Elle a porté sur la période janvier 1994 à mars 1999, sauf pour certaines questions où la période de recherche a été élargie. Cette recherche a été limitée aux publications de langues anglaise ou française. Une première analyse des résultats de recherche bibliographique a été réalisée par le coordonnateur, quelques experts et le méthodologiste, à partir du titre et de l'abstract de chaque référence. Très peu d'essais randomisés ont été retrouvés sur le sujet et leurs conclusions sont de faible portée.

Les références sélectionnées ont ensuite été transmises à des binômes d'experts qui ont lu tous les articles correspondants à l'aide de grilles de lecture (annexe 1). À partir des études finalement sélectionnées à l'aide des grilles de lecture et des articles jugés pertinents par les experts, des textes ont été rédigés puis ont été relus par l'ensemble du groupe de travail au cours de réunions téléphoniques mensuelles et de 3 réunions physiques annuelles. Une validation a été faite par des experts indépendants extérieurs au groupe de travail.

Pour chaque question étudiée, les équations de recherche, la période de recherche, le nombre d'articles trouvés et le nombre d'articles sélectionnés sont présentés en annexe (annexe 3).

Les objectifs du groupe de travail sont de poursuivre cette démarche d'élaboration et de mise à jour de recommandations pour la pratique clinique concernant tous les aspects de la prise en charge de la douleur. Ce document est une base solide des connaissances actuelles validées car sa méthodologie rigoureuse est basée sur la littérature et l'avis d'experts.

Dans le texte, les médicaments sont présentés soit par leur Dénomination Commune Internationale (DCI), soit, rarement, par leur nom commercial lorsqu'il est plus explicite. Les définitions de certains termes sont présentées dans un glossaire en fin de document.

1.4 Résultats du processus de revue

Le document «Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte», a été revu par des experts indépendants des CRLCC, et des secteurs public et privé, en juillet 2002. Une grille de relecture était proposée pour aider les relecteurs à évaluer la validité, la clarté, la pertinence et l'acceptabilité des Standards, Options et Recommandations élaborés par le groupe de travail. Une date limite de réponse a été donnée pour clore ce processus de revue. Seules les personnes ayant répondu à la relecture figurent de façon nominative dans le document. En cas de commentaires ou réserves, une justification écrite et détaillée était demandée, faisant référence aux données de la science et/ou à l'expérience argumentée des experts. Cent-quatorze experts étaient destinataires du document pour relecture. Quarante experts ont répondu au questionnaire de relecture, soit 35 %. Parmi les 40 réponses, 6 n'étaient pas exploitables.

Sur la base des 34 réponses exploitables, 29 experts ont lu l'ensemble du document.

Tableau 2 : Résultats du processus de revue

Items du questionnaire de relecture	Tous	En grande partie	Non précisé
Ces standards, options et recommandations me paraissent applicables dans ma pratique clinique (accès aux moyens diagnostiques et thérapeutiques, mode d'exercice)	21	5	3
J'approuve les standards, options et recommandations pour le chapitre cité en titre	21	6	2
Je suis d'accord pour utiliser ces recommandations dans ma pratique clinique	22	4	3

Les observations des experts sur ce document concernaient essentiellement les points suivants :

- Imprécision dans la description des patients concernés par ces recommandations. Il est maintenant précisé que ce document ne concerne que « les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte ».
- Absence d'une introduction présentant des éléments généraux sur la douleur et des définitions. L'introduction du document présente une définition de la douleur, rappelle les étiologies, les mécanismes de la douleur, précise les caractéristiques des douleurs par excès de nociception et des douleurs neuropathiques^G.
- Souhait de voir préciser les prises en charges des effets indésirables, en particulier la constipation et la somnolence, de disposer d'exemples d'ordonnances. La rédaction du chapitre des effets indésirables a été revue. À propos de la somnolence, le groupe d'experts a émis des recommandations vis-à-vis de la conduite automobile. Plusieurs modèles d'ordonnance sont maintenant présentés dans le document.
- Imprécision des conditions d'arrêt de la morphine. Dans la mesure des informations disponibles, la rédaction de ce chapitre a été améliorée.
- Utilisation du terme « morphine à libération immédiate ». Il a été précisé dans le document que le terme « morphine à libération normale » est à préférer.
- Ambiguïtés concernant les indications de l'utilisation du fentanyl transdermique. La rédaction de ce chapitre a été revue.
- Manque de précision concernant certains termes utilisés, certaines interactions médicamenteuses. Les données ont été complétées et précisées.

1.5 Principes généraux

Le traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception chez le malade cancéreux s'appuie encore en partie sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - WHO). Ces recommandations OMS ont connu certaines adaptations depuis leur première publication en langue anglaise en 1986 [ORGANISATIONMON1986]. Les autres types de douleurs, notamment de type neuropathique, font appel à d'autres recommandations en cours d'élaboration. De même les traitements coantalgiques^G et les méthodes relevant d'équipes spécialisées seront l'objet d'autres actualisations à partir du SOR 1996. Ils ne sont pas détaillés dans le cadre de cette mise à jour.

Dans la version électronique de ce document, (<http://www.fnclcc.fr>) les caractéristiques des médicaments cités sont disponibles sur les sites Internet suivants : BIAM (<http://www.biam2.org/>), Thériaque (<http://www.theriaque.org>) ou Vidal avec abonnement (<http://www.vidalpro.net>). Les textes législatifs cités en références peuvent être consultés sur Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

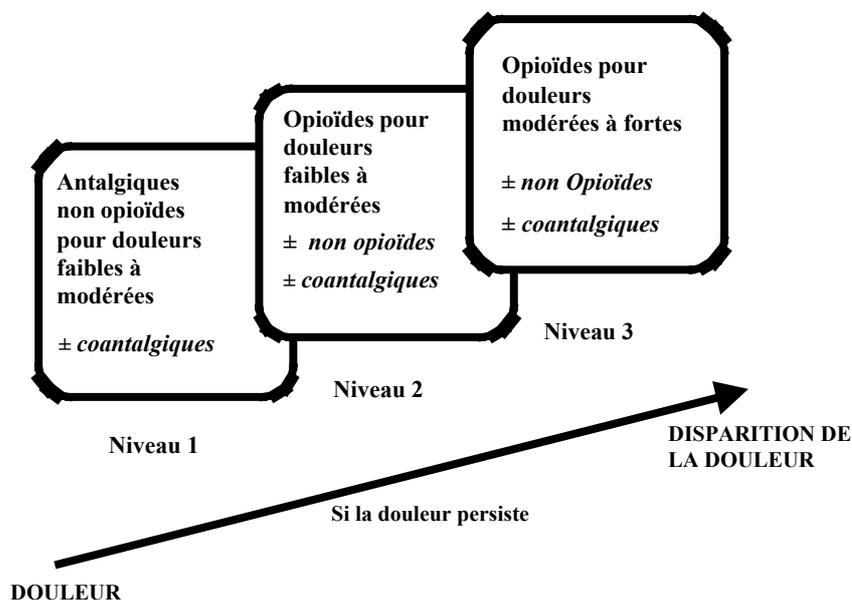
Il faut noter que des prescriptions sont proposées hors autorisation de mise sur le marché (AMM^G) dans certaines situations cliniques difficiles en fonction de données de la littérature et d'avis d'experts. Ces prescriptions sont signalées hors AMM^G.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose une approche de la douleur selon cinq principes essentiels :

- prescription par voie orale ;
- prescription à intervalles réguliers ;
- prescription en respectant l'échelle de l'OMS à trois niveaux ;
- prescription personnalisée ;
- prescription avec un constant souci du détail.

L'échelle de l'OMS à trois niveaux (cf. figure 1) représente une méthode simple, efficace pour assurer une prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse [ORGANISATIONMON1997]. Il a été démontré qu'elle est efficace chez 90 % des malades [VENTAFRIDDA1990] et chez 75 % des malades en phase terminale [GROND1991]. L'utilisation de coantalgiques doit être envisagée systématiquement à chaque niveau de l'échelle.

Figure 1 : Echelle thérapeutique d'après l'OMS



NB : La version originale de l'échelle O.M.S. est présentée sous la forme de marches d'escalier.

Certains points méritent d'être précisés et complétés :

- Le caractère détaillé de la prescription : prescription écrite, expliquée, anticipant les accès douloureux^G prévisibles ou non prévisibles et les effets indésirables^G, réévaluée régulièrement...
- Le premier niveau de l'échelle OMS est représenté par le paracétamol et les AINS pour traiter les douleurs évaluées comme faibles à modérées.
- Si la douleur persiste ou s'accroît, un opioïde^G faible est ajouté (intérêt des associations de niveaux 1 et 2 OMS).
- En cas d'échec, le recours aux opioïdes^G forts est indiqué.
- Le rythme d'évaluation et de changement de niveau doivent être absolument adaptés au niveau de douleur et à la durée d'action de l'antalgique.
- La prescription d'opioïdes^G forts d'emblée est une possibilité en cas de douleurs très intenses. Il conviendra de s'assurer auparavant que cette douleur particulièrement intense a bien comme mécanisme principal un excès de nociception et que le malade ne présente pas de contre-indications aux opioïdes^G.
- Il ne faut pas utiliser simultanément deux antalgiques de la même classe pharmacologique et dont les cinétiques sont identiques, par exemple deux opioïdes^G à libération prolongée.
- Les traitements « coantalgiques^G » sont des médicaments ou des techniques utilisés pour accroître l'efficacité thérapeutique des antalgiques (Tableaux 3 et 4). Même si leurs indications principales, au sens de l'AMM^G, ne sont pas le traitement de la douleur ; leur rôle peut être prépondérant dans certaines circonstances (exemple des corticoïdes dans les processus expansifs cérébraux). Le terme « coantalgique » est jugé plus approprié et plus précis que celui « d'adjuvants ». En effet, sous la terminologie « d'adjuvant », certains entendent sans distinguer les médicaments capables de traiter des symptômes induits par les antalgiques ou ceux ayant une activité antalgique dans les douleurs neuropathiques^G. Ceci conduit à une certaine confusion y compris dans la littérature [MERCADANTE2001]. Dans tous les cas, les études contrôlées manquent cruellement pour établir des recommandations [MANCINI1998].

Certains points sont donc soulignés par les experts :

- Dans les douleurs neuropathiques^G, certains antidépresseurs notamment tricycliques sont utilisés pour leur action antalgique intrinsèque même si leur action antidépressive peut aussi avoir un rôle coantalgique bénéfique. Dans cette indication, il faut les considérer comme des antalgiques.
- Dans les douleurs neuropathiques^G, certains antiépileptiques sont utilisés. Dans cette indication, il faut les considérer comme des antalgiques. Ils n'ont pas d'indication comme coantalgique dans les douleurs par excès de nociception.
- Les traitements antitumoraux spécifiques ne sont pas des thérapeutiques coantalgiques^G. Ils sont toujours appliqués avec des objectifs antitumoraux et/ou antalgiques [KRAKOWSKI1997]. Par exemple :
 - La chirurgie de résection tumorale même partielle, de même que la chimiothérapie même palliative et les autres traitements médicaux spécifiques (hormonothérapie, immunothérapie, anticorps monoclonaux...) sont des traitements antitumoraux, c'est-à-dire étiologiques : une diminution du volume tumoral est recherchée avec un objectif antalgique principal ou secondaire. En l'absence de diminution du volume tumoral, il est peu probable qu'un effet antalgique puisse être obtenu.
 - La radiothérapie est également un traitement antitumoral qui peut agir comme les précédents. Cependant, à la différence de ceux-ci, un effet antalgique semble pouvoir être obtenu sans diminution du volume tumoral ou bien avant la survenue de celle-ci. L'hypothèse d'une action anti-inflammatoire intrinsèque est avancée. Le plein effet antalgique est lui habituellement obtenu sur une période de quelques semaines.

Tableau 3 : Exemples de coantalgiques médicamenteux

Coantalgiques ^G médicamenteux	Action recherchée
Corticoïdes	Antioedémateux et/ou antitumoral notamment lors des processus expansifs cérébraux, plexulaires et osseux
Biphosphonates	Antiostéoclastique
Benzodiazépines	Anxiolytique
Antidépresseurs	Antidépressive

Tableau 4 : Exemples de coantalgiques non médicamenteux

Coantalgiques ^G non médicamenteux	Indications possibles
Kinésithérapie respiratoire	Lors de lésions tumorales costales
Contentions et orthèses d'immobilisation	Lésions tumorales douloureuses à la mobilisation
Immobilisation orthopédique ou chirurgicale	Fractures d'origine tumorale
Chirurgie de dérivation digestive et urinaire	Obstacles mécaniques sur les organes creux
Écoute attentive, attitude empathique, psychothérapie de soutien	Désarroi, anxio-dépression...

Au total : Principes généraux

Au total

Principes généraux

Le traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception chez le malade cancéreux s'appuie encore en partie sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - WHO) publiées initialement en 1986.

Standards

Les traitements antalgiques doivent en permanence être adaptés aux situations cliniques.

Parmi les critères de choix (étiologies en cause, âge, état général, antécédents, effets indésirables^G potentiels, etc.), les mécanismes physiopathologiques de la douleur sont essentiels.

La stratégie proposée par l'OMS pour la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception articulée autour de cinq principes essentiels reste globalement pertinente :

- Prescription par voie orale,
- Prescription à intervalles réguliers,
- Prescription en respectant l'échelle de l'OMS à trois niveaux,
- Prescription personnalisée,
- Prescription avec un constant souci du détail.

La prescription doit être écrite, expliquée, doit anticiper les accès douloureux^G prévisibles ou non prévisibles et les effets indésirables^G, et être réévaluée régulièrement.

Le délai d'évaluation et de changement de niveau doit être absolument adapté à la durée d'action de l'antalgique et à l'intensité de la douleur.

Il ne faut pas utiliser simultanément deux produits de la même classe pharmacologique ayant la même cinétique, par exemple deux opioïdes^G à libération prolongée.

L'utilisation de coantalgiques^G doit être envisagée systématiquement à chaque niveau de l'échelle antalgique OMS.

Option

La prescription d'opioïdes^G forts d'emblée est une possibilité en cas de douleurs très intenses.

2. Les antalgiques de l'échelle thérapeutique de l'Organisation mondiale de la Santé

2.1 Premier niveau : les antalgiques non opioïdes

2.1.1 Paracétamol

Ce médicament est antalgique et antipyrétique. Son action anti-inflammatoire a été inconstamment démontrée chez l'animal et à très hautes doses [RAWLINS1993]. Son pouvoir inhibiteur des cyclo-oxygénases varie selon les études [BONNEFONT2003]. Il est moindre que celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens et semblerait plus marqué sur les cyclo-oxygénases centrales [FLOWER1972] [MUTHSELBACH1999]. Le mécanisme de son action antalgique n'est pas élucidé. Des arguments pharmacocinétiques (bonne diffusion au travers de la barrière hémato-encéphalique), pharmacodynamiques (action après administration intrathécale...), plaident pour un site d'action central [BANNWARTH1995]. Son profil pharmacologique clinique (propriétés thérapeutiques, effets indésirables^G) le distingue clairement des AINS. Le paracétamol pourrait interférer avec le système sérotoninergique central [BONNEFONT2003].

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 90 minutes après administration orale, voire moins pour les formes effervescentes [DEPRE1992]. La durée d'action est d'environ 4 heures. La tolérance est excellente. La posologie^G habituelle est de 4 à 6 g par jour (1 g par prise, une prise toutes les 4 à 6 heures. La dose maximale de l'autorisation de mise sur le marché – AMM^G est de 4 g par jour). La dose maximale admise par l'OMS est de 6 g par jour [ORGANISATIONMON1997].

Le paracétamol par voie intraveineuse (IV) toutes les 4 à 6 heures chez l'adulte peut être utilisé lorsque la voie orale est momentanément impraticable en dehors du fait que son efficacité pourrait être accrue [JARDE1997]. La dose maximale AMM^G est également de 4 g par jour.

Le paracétamol peut avoir une toxicité hépatique en cas de surdosage^G justifiant une précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique. Les nécroses cellulaires hépatiques ne se rencontrent qu'exceptionnellement et avec de fortes doses : 8 à 10 g en une seule prise selon la plupart des auteurs [VIDAL2002]. Ce produit ne modifie pas le temps de saignement et n'entraîne des thrombopénies que de façon exceptionnelle. Il ne modifie pas l'excrétion rénale hydrosaline, ce qui facilite sa prescription chez les malades sous chimiothérapie et l'insuffisant rénal.

Le paracétamol est disponible sous de nombreuses formes orales ou rectales dosées de 80 mg à 1 000 mg.

Le paracétamol est disponible sous forme de solution injectable IV dosée à 1 000 mg (le propacétamol injectable à la dose de 2 ou 1g, promédicament métabolisé en 1 ou 0,5 g de paracétamol, est en cours de retrait).

2.1.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens)

2.1.2.1 Propriétés pharmacologiques principales

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent surtout au niveau périphérique, principalement par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Des mécanismes centraux seraient également impliqués : inhibition de la synthèse des prostaglandines centrales, activation du système monoaminergique... [CASHMAN1996]. Les études du mode d'action central reposent essentiellement sur des études chez l'animal.

L'action périphérique des AINS consiste en l'inhibition de deux enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique, la cyclo-oxygénase I (Cox I) et la cyclo-oxygénase II (Cox II).

La cyclo-oxygénase I est « constitutive ». Elle est ubiquitaire et a une fonction surtout homéostatique (régulation de la muco-sécrétion gastrique, du flux rénal, de la fonction plaquettaire...).

La cyclo-oxygénase II a d'abord été considérée comme exclusivement inductible dans des circonstances pathologiques (lésions tissulaires). Elle contribuerait au phénomène inflammatoire.

Toutefois, cette distinction n'est pas absolue. En effet, la Cox II serait également inductible dans des circonstances physiologiques (entre autres fonction rénale, contraction utérine... [BOLTEN1998]) et constitutive dans certains tissus (cerveau, endothélium...) [VANE1998F] [NEEDLEMAN1998].

Le concept de ratio Cox I/Cox II ou de spécificité anti-Cox II qui caractériserait certaines molécules est actuellement proposé. Cette spécificité anti-Cox II est sensée entraîner moins d'effets indésirables^G gastriques que les AINS classiques, mais ce bénéfice n'est pas démontré lors d'administrations au long cours [HRACHOVEC2001]. Un regard critique reste nécessaire sur l'incidence des autres effets indésirables^G liés à l'inhibition de la synthèse des Cox 2 (insuffisance rénale possible aussi avec ces produits, accidents obstétricaux, risque thrombo-embolique...) ou indépendants de cette inhibition (risque de toxidermies bulleuses, syndromes d'hypersensibilité...). D'autre part, la place de ces AINS (celecoxib, rofecoxib) n'a pas été étudiée dans le contexte de la douleur cancéreuse et ces produits n'ont pas d'AMM^G en cancérologie. Des recherches sur l'effet préventif de certaines tumeurs digestives sont en cours.

À l'inverse de l'aspirine, et à l'exception du flurbiprofène [BROCHIER1993], les AINS ne sont pas indiqués dans la prévention secondaire des accidents ischémiques myocardiques ou cérébraux. Néanmoins, ils possèdent une action antiagrégante qui expose au risque hémorragique (hémorragie digestive en particulier chez la personne âgée) et fait déconseiller leur association avec d'autres molécules modifiant l'hémostase (cf. § « Principales interactions »).

L'aspirine, inhibitrice irréversible des cyclo-oxygénases 1 et 2, réduit l'agrégation plaquettaire de façon plus marquée, pendant environ 8 jours [STUART1972]. Cet inconvénient, associé aux autres effets indésirables^G et à l'utilisation fréquente des corticoïdes en cancérologie, justifie la préférence actuelle pour le paracétamol. En fonction de leur appartenance à tel ou tel groupe chimique, la tolérance des AINS peut varier, mais un profil commun d'effets indésirables^G, liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, reste classiquement admis. À faibles doses, certains AINS sont utilisés comme antalgiques ; à fortes doses, ils sont utilisés comme antalgiques et anti-inflammatoires [BANNWARTH1989] [CHAMPIGNEULLE1991] [NETTER1985]. Quel que soit le dosage, les effets indésirables^G potentiels, les précautions d'emploi et les contre-indications sont identiques.

Leur intérêt est incontestable pour réduire les douleurs osseuses, mais l'escalade posologique au-delà des doses recommandées expose à un risque accru d'effets indésirables^G sans augmenter l'efficacité (diminution du ratio bénéfice/risque).

2.1.2.2 Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens

SOR traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour 2002.
Rapport intégral

Copyright © FNCLCC - Tous droits réservés

Les AINS commercialisés en France font partie de deux classes :

- Les AINS inhibiteurs mixtes des cyclo-oxygénases. Ils comprennent sept groupes chimiques qui correspondent en fonction de leur ancienneté à des AINS dits de première ou de deuxième génération (Tableau 5).

Tableau 5 : AINS inhibiteurs mixtes des cyclo-oxygénases

AINS de première génération	AINS de deuxième génération
Salicylés	Propioniques
Pyrazolés	Fénamates
Indoliques	Oxicams
	Autres

- Les AINS inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase II, c'est-à-dire les coxibs. Les inhibiteurs de la COX2 n'ont pas été étudiés dans le contexte de la douleur cancéreuse et ces produits n'ont pas d'AMM^G en cancérologie.
- Il existe des AINS à durée d'action courte (2 à 6 heures) qui nécessitent quatre prises par jour et d'autres à durée d'action prolongée (12 à 24 heures) qui nécessitent respectivement deux ou une prises par jour. Plus de cent spécialités renfermant des AINS sont commercialisées. Le tableau 6 ci-après renseigne synthétiquement sur les principales molécules.

Tableau 6 : Principaux AINS commercialisés comme antalgiques en France [VIDAL2002]

Groupe chimique	DCI ¹	Dose journalière
Salicylés	Acide acétylsalicylique	1 à 4 g,
	Acétylsalicylate de lysine	1 à 4 g
	Diflunisal	0,5 à 1,5 g
Fénamates	Acide méfénamique	750 à 1500 mg
Propioniques	Fénoprofène	900 à 1 200 mg
	Ibuprofène	200 à 1 200 mg
	Kétoprofène	25 à 300 mg
	Naproxène	220 à 660 mg

¹ DCI : Dénomination Commune Internationale.

2.1.2.3 Effets indésirables

Les effets indésirables^G sont communs à tous les AINS. Il peut s'agir d'effets considérés comme mineurs (dyspepsie, palpitations, nausées et vomissements, anorexie, diarrhée, constipation, flatulences, épigastralgies, etc.) ou d'effets sévères (perforation, ulcère, saignement, syndrome de Lyell, etc.). Les pyrazolés sont contre-indiqués en cancérologie en raison de leur toxicité médullaire potentielle. Hépatopathie et insuffisance rénale peuvent apparaître à tout moment et surtout lors de traitements prolongés [SUNSHINE1989]. La prudence s'impose chez les personnes à risques et notamment chez les personnes âgées et/ou polymédicamentées.

2.1.2.4 Contre-indications

Les contre-indications des AINS découlent en partie de leurs propriétés pharmacologiques :

- ulcère gastrique ou duodénal évolutif, ou antécédent d'ulcération digestive récidivante ;
- syndromes hémorragiques ;
- insuffisance hépatique et/ou rénale favorisée par l'hypovolémie ;
- antécédent allergique à un AINS dont l'acide acétylsalicylique ;
- hypersensibilité aux excipients pour les formes injectables ;
- antécédents de rectite ou de rectorragie pour les formes suppositoires.

2.1.2.5 Principales interactions

Les interactions médicamenteuses avec les AINS sont nombreuses [WEBER1984]. Certains choix d'associations potentiellement risquées relèvent d'une discussion d'équipe et de priorité pour le malade ; par exemple, l'association AINS et héparine de bas poids moléculaire chez un malade en décubitus prolongé atteint de douleurs osseuses difficiles à contrôler. Ces interactions concernent spécialement les sujets à risques.

- Anticoagulants et antiagrégants : la prise concomitante d'AINS augmente le risque hémorragique, soit du fait du déplacement de ces produits de leur fixation aux protéines plasmatiques, soit par interférence sur l'hémostase.
- Méthotrexate (MTX) [FRENIA1992] : la prise concomitante d'AINS entraîne dans un délai de quelques heures à quelques jours une augmentation de la toxicité globale du MTX (association formellement déconseillée),
- Le cisplatine, dont la néphrotoxicité est bien documentée, risque de précipiter une insuffisance rénale lorsqu'il est associé aux AINS (élimination du cisplatine pendant plusieurs semaines, association formellement déconseillée),
- Lithium : par principe, il faut admettre que tous les AINS, sauf les salicylés, diminuent la clairance^G rénale du lithium avec risque de surdosage^G,
- Digoxine : augmentation des taux plasmatiques par diminution de la clairance^G rénale,
- Antihypertenseurs et diurétiques : l'effet antihypertenseur des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes^G calciques peut être réduit lors de la prise d'AINS,
- AINS entre eux : l'association de deux AINS n'a aucun support pharmacologique.
- Cas particulier : il est constaté que certains malades présentant des douleurs osseuses et sous corticoïdes pour une autre indication peuvent être soulagés par adjonction d'AINS. Néanmoins, cette association ne peut être recommandée faute d'études, et une prévention des effets indésirables^G digestifs est à discuter.

2.1.2.6 Prévention et traitement des effets indésirables digestifs

Le problème principal est la prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS.

Les antisécrotoires H2 paraissent assurer un effet préventif sur l'apparition de lésions duodénales induites par les AINS, mais ils n'ont pas d'effet sur la prévention des lésions gastriques [ELLERSHAW1994].

La prévention de ces lésions reposait exclusivement sur le misoprostol (Cytotec®) analogue synthétique de la prostaglandine E1.

Actuellement, la prévention des lésions gastroduodénales passe par la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons qui ont comme indication AMM^G : « Traitement préventif des lésions gastriques induites par les AINS chez les malades à risque (notamment, âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire de durée prolongée est jugé indispensable » [VIDAL2002]. Certains ont aussi l'indication dans le traitement curatif des lésions gastroduodénales induites par les AINS lorsque leur poursuite est indispensable.

Finalement, la prévention de ces lésions doit passer en priorité par une prescription raisonnée des AINS et surtout par le respect de règles simples :

- limiter les durées des prescriptions ;
- ne pas associer les AINS entre eux ;
- récuser les associations dangereuses (antiagrégants, anticoagulants) ;
- respecter les précautions d'emploi en particulier chez les personnes âgées.

L'apparition de signes digestifs alors que le malade prend des AINS doit alerter, afin de reconsidérer l'utilité du traitement AINS et/ou la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons et/ou l'opportunité d'une gastroscopie.

2.1.3 Le néfopam

Le néfopam (Acupan®) a un mécanisme d'action mal connu. Il n'a pas de propriété opioïde^G et ne possède pas d'activité anti-inflammatoire. Il n'est pas antipyrétique. Il inhibe la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine [HEEL1980]. Il présente des effets anticholinergiques indépendants de l'antalgie^G. Il doit être utilisé avec prudence chez les malades aux antécédents d'ischémie myocardique et de convulsions. Son utilisation en association avec les antidépresseurs tricycliques diminue le seuil épileptogène [PILLANS1995].

Ce produit n'existe que par voie injectable (20 mg/2 mL, IM, IV) en France et n'a donc que peu d'intérêt dans la douleur chronique cancéreuse. Une utilisation *per os* hors AMM^G a été décrite (efficacité antalgique mal connue, pas d'utilisation en première intention). Les doses orales peuvent varier de 100 à 300 mg par jour en 3 à 4 prises [HEEL1980].

2.1.4 La noramidopyrine (métamizole, dipyrone)

La prescription de noramidopyrine est déconseillée en raison de la survenue de réactions immuno-allergiques graves et imprévisibles avec, dans de rares cas, des agranulocytoses mortelles [GILLET1992]. La noramidopyrine est aussi pour cette raison déconseillée de principe avec tous les produits myélotoxiques. Néanmoins, ce produit peut être utile dans certains cas bien définis, par exemple dans les carcinomatoses péritonéales incurables où le risque occlusif est important. La noramidopyrine est disponible, sous forme orale, rectale ou parentérale, seule ou en association avec paracétamol, codéine, caféine, antispasmodique sous différentes formes dosées de 200 mg à 2 000 mg. La posologie^G habituelle est de 1 à 4 g par jour en 3 à 4 prises.

2.1.5 La floctafénine

Cette molécule de la famille des fénines existe sous forme de comprimés à 200 mg. Elle a pour principal inconvénient le risque allergique, celui-ci ayant conduit au retrait de toutes les molécules de la même famille (glafénine...). Les alternatives possibles en antalgiques de niveaux 1 ou 2 font que cette molécule n'est plus utilisée en première intention en cancérologie.

Au total : Les antalgiques non opioïdes de premier niveau OMS

Au total

Les antalgiques non opioïdes^G de premier niveau OMS

Les inhibiteurs de la COX2 n'ont pas été étudiés chez l'homme dans le contexte de la douleur cancéreuse inflammatoire et ces produits n'ont pas d'AMM^G en cancérologie.

Standards

Les antalgiques non opioïdes^G doivent être utilisés pour les douleurs faibles à modérées.

L'association AINS / Méthotrexate est formellement déconseillée.

Le risque particulier d'association des AINS avec les chimiothérapies néphrotoxiques (notamment le cisplatine) et cytopéniantes doit être souligné.

L'apparition de signes digestifs alors que le malade prend des AINS doit alerter, afin de reconsidérer l'utilité du traitement AINS et/ou l'opportunité d'une gastroscopie et/ou la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons.

Option

Les antalgiques non opioïdes^G (niveau 1 OMS) peuvent être associés aux antalgiques opioïdes^G (niveaux 2 et 3 OMS).

Recommandations

Le paracétamol est recommandé en première intention dans les douleurs faibles. La dose de 1 000 mg toutes les 4 à 6 heures est recommandée. La dose maximale de l'AMM^G est de 4 g par jour.

Le paracétamol peut avoir une toxicité hépatique au-delà des doses recommandées. Ceci justifie une précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique.

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est recommandée dans le traitement des douleurs inflammatoires, notamment les douleurs osseuses.

Le néfopam et la floctafénine ne sont pas indiqués en première intention dans les douleurs cancéreuses chroniques.

La prescription de noramidopyrine est déconseillée en raison de la survenue de réactions immuno-allergiques graves et imprévisibles.

2.2 Classification des opioïdes

L'organisme dispose de différents mécanismes de contrôle des messages douloureux. Un de ces mécanismes fait appel aux opioïdes^G endogènes qui sont les ligands^G naturels des récepteurs opioïdes^G. Les opioïdes^G exogènes se fixent sur ces mêmes récepteurs et miment l'action des médiateurs endogènes [NOEL1994]. Aux sites d'actions médullaires et supra médullaires, s'ajoute une action périphérique de la morphine s'il existe une inflammation [BASBAUM1991] [STEIN1991].

Les opioïdes^G sont classés en trois catégories en fonction de leurs actions sur les récepteurs (cf. tableau 7).

- Les agonistes^G purs activent principalement les récepteurs médullaires et supramédullaires mu (OP3), de façon totale, et n'ont pas d'effet plafond^G.
- Les agonistes^G partiels antagonistes^G (buprénorphine) n'activent les récepteurs mu que de façon partielle tout en antagonisant les récepteurs kappa (OP2). Ce caractère agoniste^G partiel limite leur efficacité, d'où leur effet plafond^G, et contre-indique leur co-prescription avec les agonistes^G purs, ce d'autant que la buprénorphine a une très forte affinité^G pour les récepteurs mu.
- Les agonistes^G antagonistes^G (nalbuphine, pentazocine) activent les récepteurs kappa et antagonisent les récepteurs mu, ce qui explique qu'ils diminuent l'effet des agonistes^G purs donnés simultanément. Leur efficacité antalgique est également plafonnée parce qu'ils activent de façon partielle les récepteurs kappa.

Les opioïdes^G agonistes^G partiels antagonistes^G et les agonistes^G antagonistes^G peuvent induire un syndrome de sevrage (cf. *infra*) lors d'association à des opioïdes^G agonistes^G purs alors que les agonistes^G purs peuvent être associés entre eux.

Selon leur efficacité antalgique, on distingue les opioïdes^G dits « faibles » pour les douleurs modérées (niveau 2 OMS - inscription sur la liste I) et les opioïdes^G dits « forts » pour les douleurs modérées à fortes (niveau 3 OMS - inscription sur « la liste des prescriptions spéciales » sauf la buprénorphine et la nalbuphine inscrites sur la liste I).

Tableau 7 : Classification des opioïdes faibles et forts (niveaux 2 et 3 OMS).

Type d'opioïdes ^G	Agonistes ^G purs ¹	Agonistes ^G partiels-antagonistes ^G Agonistes ^G -antagonistes ^G
Niveau 2 OMS (Faibles)	Codéine Dextropropoxyphène Dihydrocodéine Tramadol	-
Niveau 3 OMS (Forts)	Alfentanil Dextromoramide (retrait en 2000) Fentanyl Hydromorphone Méthadone Morphine Oxycodone Péthidine Sufentanil	Buprénorphine Nalbuphine, Pentazocine

¹ Agonistes partiels antagonistes et agonistes antagonistes ne doivent pas être associés entre eux ou avec les agonistes.
NB : les antagonistes purs sont des substances avec une structure chimique opioïde, mais qui ne possèdent pas d'effet antalgique (antagoniste des récepteurs mu OP3, delta OP1 et kappa. OP2 : naloxone).

Au total : Classification des opioïdes

Au total

Classification des opioïdes^G

Selon leur efficacité antalgique, on distingue les opioïdes^G dits « faibles » pour les douleurs modérées (niveau 2 OMS - inscription sur la liste I) et les opioïdes^G dits « forts » pour les douleurs modérées à fortes (niveau 3 OMS - inscription sur « la liste des prescriptions spéciales » sauf la buprénorphine et la nalbuphine inscrites sur la liste I).

Les opioïdes^G sont classés en trois catégories en fonction de leurs actions sur les récepteurs : agonistes^G purs, agonistes^G partiels antagonistes^G, agonistes^G antagonistes^G.

Standard

Les agonistes^G antagonistes^G, les agonistes^G partiels antagonistes^G et les agonistes^G purs ne doivent pas être prescrits simultanément.

2.3 Deuxième niveau: les opioïdes faibles

Les antalgiques opioïdes^G niveau 2 OMS disponibles en France et leur pharmacocinétique sont présentés dans le tableau 8. Ils sont représentés par la codéine et le dextropropoxyphène (toujours commercialisés en association avec le paracétamol), la dihydrocodéine et le tramadol qui existe aussi en association avec le paracétamol. Les dosages inférieurs à 30 mg de codéine ou équivalent (extrait d'opium...) ne sont pas considérés comme niveau 2 OMS (cf. § « Codéine et dihydrocodéine »).

Les spécialités contenant plus de deux principes actifs ne sont pas conseillées (dosages souvent insuffisants, risque potentiellement accru d'interactions et d'effets indésirables^G).

Tableau 8 : Les antalgiques opioïdes agonistes niveau 2 OMS disponibles en France (pharmacocinétique après administration orale chez un sujet sain)

DCI ¹	Forme galénique	BioD. ²	T max. ³	T 1/2 ⁴	Élimination	Intervalle d'administration (heures)
Codéine phosphate	Comprimé ou suppositoire de 10 à 60 mg	réduite	1 h	3 h	Urinaire (80 %) Fécale (20 %)	4 h
Dihydrocodéine LP (libération prolongée)	Comprimé à 60 mg	réduite	1 h 30 – 2 h	4 h	Urinaire	12 h
Dextropropoxyphène (en France, toujours en association)	Gélule de 27 à 30 mg Suppositoire à 60 mg	70 %	1 – 5 h Moy.: 2 h	6 – 12 h	Urinaire	4 h
Tramadol (existe aussi en association)	Comprimé ou gélule à 37,5mg, à 50 mg ou solution injectable à 100 mg ⁵	70 – 90 %	2 h	5 – 7 h	Urinaire (95 %) Fécale (5 %)	4 h
Tramadol LP (libération prolongée)	Comprimé ou gélule de 50 à 200 mg	70 – 90 %	≈ 5 h	≈ 6 h	Urinaire (95 %) Fécale (5 %)	12 h

¹ DCI : Dénomination Commune Internationale ; ² BioD : Biodisponibilité par voie orale ; ³ T max : Délai pour obtenir le pic plasmatique ; ⁴ T 1/2 : Temps de demi-vie d'élimination ; ⁵ Solution injectable réservée aux hôpitaux

2.3.1 Codéine et dihydrocodéine

Ce sont des antalgiques agonistes^G mu. La résorption plasmatique est élevée après administration orale de codéine. Le pic plasmatique est obtenu 1 heure après la prise orale. La codéine est métabolisée par le foie ; il existe trois voies métaboliques : glucurono-conjugaison, O-déméthylation en morphine et N-déméthylation en norcodéine. Les propriétés antalgiques de la codéine sont liées à sa biotransformation en morphine par oxydation enzymatique. Néanmoins, chez 10 % des malades, cette enzyme est absente (anomalie génétique, facteurs ethniques) ce qui peut expliquer l'inefficacité du produit dans certains cas [JAFFE1990]. La codéine possède un coefficient de partage^G plus élevé que la morphine, ce qui lui permet de franchir aisément la barrière hémato-encéphalique et d'atteindre rapidement le système nerveux central, principal site d'action des opioïdes^G.

Une étude suggère également une activation de la codéine en morphine aux abords des récepteurs mu [JAFFE1990]. Cette activation est contrariée par l'administration simultanée de quinidine [SINDRUP1992]. La demi-vie d'élimination de la codéine est de 3 heures. L'élimination est essentiellement urinaire (80 % de la dose).

La codéine partage globalement les effets indésirables^G des opioïdes^G. La constipation doit être prévenue systématiquement.

La codéine existe en association avec le paracétamol dans des préparations dosées respectivement entre 20/400 mg et 50/600 mg. Les experts de l'OMS [ORGANISATIONMON1987] [ORGANISATIONMON1997] préconisent l'association paracétamol et codéine aux doses respectives de 650 à 1 000 mg et 30 à 60 mg, toutes les 4 à 6 heures. Les dosages inférieurs à 30 mg de codéine ou équivalent (extrait d'opium...) ne sont pas considérés comme niveau 2 OMS. Les produits contenant plus de deux principes actifs ne sont pas conseillés (dosages souvent insuffisants, risque potentiellement accru d'interactions et d'effets indésirables^G).

La codéine est également commercialisée non associée, sous forme de dihydrocodéine à libération prolongée (Dicodin LP 60®). La dihydrocodéine est métabolisée par le foie comme la codéine. Le pic plasmatique est obtenu en 1 heure et demie à 2 heures après prise orale de dihydrocodéine. Il existe un effet de premier passage hépatique. La demi-vie d'élimination est de 4 heures. Le métabolisme est semblable à celui de la codéine. La posologie^G est de 60 mg deux fois par 24 heures. Un comprimé à 60 mg serait équiantalgique à 120 mg de codéine [DETHLEFSEN1991].

2.3.2 Dextropropoxyphène

Le dextropropoxyphène constitue une alternative à la codéine. Il n'est plus commercialisé que sous forme d'association dextropropoxyphène/paracétamol. C'est un antalgique agoniste^G mu, dénué de propriété antipyrétique. Il est métabolisé par le foie en un dérivé N-déméthylé, le norpropoxyphène, dont la demi-vie plasmatique est de 30 à 40 heures [INTURRISI1989] [SWERDLOW1987]. La demi-vie d'élimination du dextropropoxyphène varie de 6 à 12 heures, et sa durée d'action peu prévisible (4 à 7 heures en moyenne). Avec une prise orale toutes les 6 heures, un état d'équilibre est atteint après deux à trois jours [ORGANISATIONMON1987].

Des taux plasmatiques anormalement élevés, responsables d'une sédation importante et de troubles cardiaques, sont retrouvés chez les sujets porteurs d'une cirrhose hépatique.

L'élimination du dextropropoxyphène et de son métabolite est urinaire.

Globalement, les effets indésirables^G de l'association paracétamol-dextropropoxyphène sont très peu marqués notamment sur le plan digestif.

Il existe un risque d'hypoglycémie en particulier chez les personnes très âgées, diabétiques, insuffisantes rénales. Les hypoglycémiantes sont à associer avec précaution.

La seule association déconseillée est celle avec la carbamazépine (augmentation du taux plasmatique de la carbamazépine (cf. tableau 16). Le dextropropoxyphène passe la barrière placentaire.

Le dextropropoxyphène sous forme isolée a été retiré du marché en 2000 (il avait un intérêt en tant qu'antalgique non antipyrétique).

Les associations dextropropoxyphène/paracétamol varient de 27/400 mg *per os* à 60/800 mg en suppositoire. Les dosages inférieurs ne doivent pas être considérés comme niveau 2 OMS.

2.3.3 Tramadol

Antalgique principalement central, son mode d'action est original. L'effet antalgique serait dû à une activité opioïde^G agoniste^G mu préférentielle [COLLART1993], associé à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Ce mécanisme est impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale (renforcement des contrôles descendants inhibiteurs bulbo-spinaux) [DESMEULES1996] avec un intérêt potentiel dans le traitement des douleurs neuropathiques^G (Études contrôlées contre placebo dans les douleurs neuropathiques^G non cancéreuses [HARATI1998] [SINDRUP1999B]). La puissance antalgique du tramadol serait 1/10 à 1/6 de celle de la morphine [VIDAL2002].

La biodisponibilité^G du tramadol, après administration orale, est comprise entre 70 et 90 %. Après administration orale répétée de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures, l'état d'équilibre est atteint en 36 heures environ. La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures. Quatre-vingt-dix pour cent du tramadol est métabolisé par le foie par O et N-déméthylation. Un des métabolites, O-déméthylé, possède un effet antalgique, 2 à 4 fois plus important que la molécule-mère. Le tramadol et ses métabolites sont excrétés par voie rénale (95 %) ; le reste est éliminé dans les fèces. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie plasmatique peut être doublée, de même que chez le sujet âgé de plus de 75 ans.

Le tramadol ne doit pas être associé aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Ce produit est à utiliser avec précaution en cas de risque épileptogène et notamment en cas d'association avec tous les antidépresseurs. Il existe un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique comme avec tous les produits sérotoninergiques. Les effets indésirables^G les plus fréquemment rencontrés sont les suivants : nausées, vomissements, somnolence, vertiges, céphalées, hypersudation, sécheresse buccale, constipation.

Le tramadol est commercialisé sous forme de chlorhydrate de tramadol *per os* ou injectable :

- Le tramadol *per os* est disponible sous forme de comprimés ou gélules à 50 mg ou sous forme de comprimés ou gélules à libération prolongée, dosés à 50, 100, 150 ou 200 mg. La posologie^G préconisée est de 1 à 2 gélules à 50 mg toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 400 mg par 24 heures (8 gélules). Pour les formes à libération prolongée, la posologie^G est d'une prise matin et soir, de 50 à 200 mg, selon l'intensité de la douleur, et toujours sans dépasser 400 mg par jour. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il est préconisé de doubler l'intervalle entre les prises.
- La forme injectable (ampoule de 100 mg) est utilisée pour la douleur aiguë postopératoire ou si la voie orale est impossible. La voie injectable n'est pas disponible en ville. Du fait de la fréquence des nausées et vertiges, il est recommandé de l'administrer soit en perfusion IV lente, à la dose de 100 mg en 30 à 60 minutes toutes les 4 à 6 heures, soit en perfusion IV continue sans dépasser 600 mg par 24 heures.
- Des présentations associant tramadol (37,5 mg) et paracétamol (325 mg) viennent d'obtenir l'AMM^G pour le « traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés seuls ».

Au total : Deuxième niveau, les antalgiques opioïdes faibles

Au total

Deuxième niveau : les antalgiques opioïdes^G faibles

Standards

Les antalgiques opioïdes^G faibles sont utilisés dans les douleurs d'intensité modérée.
La constipation doit être prévenue systématiquement lors d'utilisation de codéine.
Le tramadol ne doit pas être associé aux IMAO.

Options

Les antalgiques opioïdes^G faibles peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antalgique de niveau 1 (option).
Les produits suivants peuvent être utilisés : codéine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, tramadol.
Il n'existe pas de critère absolu de choix préférentiel.

Recommandations

Il est recommandé d'utiliser le tramadol avec précaution en cas de risque d'épilepsie et notamment en cas d'association avec les antidépresseurs.
Il est recommandé de ne pas associer dextropropoxyphène et carbamazépine car l'association augmente le taux plasmatique de carbamazépine.

2.4 Troisième niveau : les opioïdes forts

Les opioïdes⁶ de niveau 3 OMS sont mentionnés dans les tableaux 9 et 9 bis. Les durées données dans ce tableau peuvent varier en fonction des dosages. Les valeurs ont été obtenues à partir de sources très variées témoignant de l'hétérogénéité des données des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Tableau 9 (début) : Les antalgiques opioïdes agonistes niveau 3 OMS disponibles en France.

DCI ¹	Spécialité	Forme galénique	T max ²	Délai d'action	Durée d'action	Intervalle d'administration
<i>Morphine à libération prolongée</i>	Moscontin®	Comprimés 10-30-60-100-200 mg	2 à 4 h	NR ³	NR ³	12 h
	Skenan LP®	Gélules 10-30-60-100-200 mg	2 à 4 h	NR ³	NR ³	12 h
	Kapanol LP®	Gélules 20-50-100 mg	8,5 h	NR ³	24 h	24 h
<i>Morphine à libération immédiate</i>	Ampoule (COOPER)	Solution buvable en ampoules à 10 ou 20 mg pour 10 mL	15 min à 1 h	NR ³	NR ³	4 h
	Préparation magistrale	Solution buvable ⁴	15 min à 1 h	NR ³	NR ³	4 h
	Préparation magistrale	Suppositoire ⁵	NR ²	NR ³	NR ³	4 h
	Sévrédol®	Comprimés sécables 10-20 mg	48 min à 2 h	NR ³	NR ³	4 h ou en interdosés
	Actiskénan®	Gélules 5-10-20-30 mg	30 min à 1 h	NR ³	NR ³	4 h ou en interdosés
	Solution injectable : plusieurs spécialités en fonction des laboratoires pharmaceutiques	Disponible en ville : 10 mg / mL, 20 mg / mL, 50 mg / 5 mL, 100 mg / 5 mL 400 mg / 10 mL, 500 mg / 10 mL Disponible à l'hôpital : 1 mg / mL, 10 mg / mL, 20 mg / mL 50 mg / 5 mL, 100 mg / 5 mL 100 mg / 10 mL, 200 mg / 10 mL 400 mg / 10 mL, 500 mg / 10 mL	NR ³	NR ³	NR ³	4 h ou en interdosés ou en administration continue
<i>Péthidine</i> ⁴	Péthidine (Renaudin®)	Solution injectable 100 mg/2mL	1 h [GILMAN1990]	10 min [GILMAN1990]	3 à 5 h [GILMAN1990]	4 h
<i>Hydromorphone</i>	Sophidone LP®	Gélules 4-8-16-24 mg	2,5 à 4,5 h	NR ³	NR ³	12 h

¹ DCI : Dénomination Commune Internationale ; ² Données issues de l'industrie pharmaceutique ou des caractéristiques décrites dans le Vidal, sauf mention spécifique ; ³ NR : Non retrouvé ; ⁴ Solution en préparation magistrale (autrefois Elixir de Brompton ou de Saint Christopher simplifié) : chlorhydrate de morphine = 420 mg, eau distillée qsp 420 mL soit 10 mg de morphine par 10 mL. Concentration maximale possible de 50 mg/mL ; ⁵ Suppositoires en préparation magistrale dosés à 10 mg de morphine : chlorhydrate de morphine 140 mg, acide gras 41,58 g, gel de silice (actigel) 280 mg (pour 14 suppositoires).

Tableau 9 (suite) : Les antalgiques opioïdes^G agonistes^G niveau 3 OMS disponibles en France

DCI ¹	Spécialité	Forme galénique	T max ²	Délai d'action	Durée d'action	Intervalle d'administration
<i>Fentanyl</i>	Durogésic®	Dispositifs transdermiques 25, 50, 75, 100 µg/h	24 à 72 h [VIDAL1995]	12,7 à 16,6 h [JEAL1997]	NR ³	Tous les 3 jours
	Actiq® ⁵	Comprimés avec dispositif pour application buccale 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg	20 à 40 min	15 à 60 min	NR ³	2 unités espacées de 30 min par accès douloureux lors de la titration 4 unités/jour hors titration
	<i>Fentanyl</i> injectable ⁶	0,1mg / 2 mL 0,5 mg / 10 mL	Cinétique en 3 phases. 1 ^{er} pic 5 min, par voie péridurale	NR ³	30 à 60 min, voie IV [MARTINDALE1993]	NR ²
<i>Oxycodone</i>	Eubine®	Suppositoire à 20 mg	NR ³	NR ³	3 à 5 h	4 h
	Oxycontin LP®	Comprimés 10-20-40-80 mg	2,4 à 3,2 h	45 à 60 min	12 h	12 h
<i>Méthadone</i>	Méthadone AP-HP ⁷	Sirop de 5 à 60 mg	NR ³	NR ³	NR ³	8 h en début de traitement puis 12 à 24 h

¹ DCI : Dénomination Commune Internationale ; ² Données issues de l'industrie pharmaceutique ou des caractéristiques décrites dans le Vidal, sauf mention spécifique ; ³ NR : Non retrouvé ; ⁴ Retrait du Dolosal® en 2002 / Péthidine réservée aux hôpitaux ; ⁵ Réservé aux hôpitaux ; ⁶ Données pour une administration unique non indiquée en cancérologie (à prendre en compte pour une administration continue parfois utilisé en cancérologie hors AMM^G) ; ⁷ Réservé actuellement en France au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opioïdes^G.

Tableau 9 bis. Les antalgiques opioïdes^G agonistes^G/antagonistes^G niveau 3 OMS disponibles en France

DCI ¹	Spécialité	Forme galénique	T max ²	Délai d'action	Durée d'action	Intervalle d'administration
<i>Buprénorphine</i>	Temgésic® ⁴	Comprimé sublingual 0,2 mg	2 à 3 h	NR ³	NR ³	8 h
		Solution injectable 0,3 mg (Hôpital)	≈ 5 min en IV	NR ²	NR ²	8 h
<i>Nalbuphine</i>	Azerty® Nalbuphine® Nubain®	Solution injectable à 20 mg	30 à 40 min	2 à 3 min en IV moins de 15 min en IM ou sous-cutané	3-4 h enfant 3 – 6 h adulte	4 à 6 h
<i>Pentazocine</i>	Fortal®	Solution injectable à 30 mg	15 min à 1h en IM [GILMAN1990]	NR ³	NR ³	6 h

¹ DCI : Dénomination Commune Internationale ; ² Données issues de l'industrie pharmaceutique ou des caractéristiques décrites dans le Vidal, sauf mention spécifique ; ³ NR : Non Retrouvé ; ⁴ Commercialisé aussi sous le nom de Subutex® pour le traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opioïdes.

2.4.1 La morphine orale

2.4.1.1 La morphine orale : généralités et présentations galéniques

La morphine orale est un des médicaments fondamentaux du traitement des douleurs cancéreuses quel que soit le stade évolutif de la maladie [ORGANISATIONMON1997]. Le Bureau international de contrôle des narcotiques (International Narcotics Control Board INCB) rapporte une augmentation régulière de la consommation de morphine et d'autres opioïdes^G dans le monde [GOURLAY1998]. Cette augmentation régulière doit être considérée comme une évolution positive même si elle est variable selon les pays et si elle n'est qu'un reflet imparfait des pratiques en cancérologie (prescriptions accrues pour les douleurs chroniques non cancéreuses).

L'utilisation de la morphine orale doit être précoce en cas de douleur résistante aux autres traitements. Il ne faut pas perdre de temps à administrer des thérapeutiques timorées et insuffisantes.

L'action de la morphine passe par l'activation des récepteurs opioïdes^G, notamment mu [NOEL1994]. Ses sites d'actions sont médullaires et supra médullaires. Il s'y ajouterait une action locale, décrite au début des années 90, lorsqu'il y a traumatisme et inflammation [BASBAUM1991] [STEIN1991] [PICARD1997].

La biodisponibilité^G de la morphine orale est de 20 à 40 %. Le pic plasmatique est obtenu en 30 à 60 minutes environ, la demi-vie plasmatique est de 2 à 6 heures et les concentrations permettent le maintien de l'efficacité pendant 4 heures. La fixation aux protéines plasmatiques est de 30 à 35 %. La morphine est métabolisée au niveau hépatique selon trois modalités. La glucurono-conjugaison est la voie métabolique principale et conduit à la formation d'un dérivé 3 glucurono-conjugué (M3G) et d'un dérivé 6 (M6G). La M3G est quantitativement majoritaire et est actuellement considérée comme inactive. La M6G a une activité agoniste^G morphinique dont la puissance est 13 fois supérieure à celle de la morphine [HANNA1990]. Ce dérivé a une demi-vie plasmatique longue (environ 10 heures). Les autres voies métaboliques sont la sulfo-conjugaison et la N-déméthylation. La morphine est peu liposoluble. Elle diffuse assez difficilement la barrière hémato-méningée [HANNA1990]. L'élimination est urinaire.

La morphine est prescrite soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération immédiate (LI), soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération prolongée (LP) soit en solution de chlorhydrate de morphine (préparations magistrales ou commercialisées) (cf. tableau 9). À noter que le terme de « libération normale » devrait être préféré à celui de « libération immédiate » compte tenu des délais d'action et des formes galéniques utilisées (comprimés, gélules, solutions). La morphine LI (comprimés, gélules ou solution) nécessite une prise toutes les 4 heures (six par 24 heures). Avec les formes LP, une (Kapanol LP®) à deux (Moscontin®, Skénan LP®) prises par 24 heures suffisent. Les comprimés de Moscontin® doivent être avalés sans être croqués, ni pilés, ni sucés, pour préserver leur effet prolongé. Les gélules de Skénan® ou de Kapanol LP® peuvent être ouvertes car elles contiennent des granules à libération prolongée ; ces granules ne doivent pas être pilés (voie orale ou sonde gastrique de diamètre supérieur ou égal à 16 G).

Un essai randomisé a été conduit pour comparer deux formes galéniques de la morphine LP ; soit une fois par jour, soit deux fois par jour [OBRIEN1997]. Cet essai n'a pas mis en évidence de différence en termes d'utilisation des doses de secours. Il faut souligner que cet essai présente plusieurs problèmes méthodologiques. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas présenté dans l'article. D'autre part, dans la discussion, les auteurs affirment que leurs résultats démontrent « l'équivalence thérapeutique » alors que l'essai avait pour but de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements.

Un autre essai randomisé a été conduit comparant le Kapanol LP® 1 dose par 24 heures au Moscontin® 1 dose par 12 heures [GOURLAY1997]. Avec le critère de jugement choisi, cette étude a mis en évidence une efficacité du Kapanol LP® supérieure à celle du Moscontin®. Dans cette étude en *cross-over*, il n'a pas été précisé si un test d'interaction avait été réalisé.

2.4.1.2 Modalités de prescription de la voie orale

Ces modalités sont résumées dans le tableau 10. Des exemples d'ordonnances sont donnés au § « Comment rédiger l'ordonnance sécurisée » ?.

Il existe deux modalités de titration^G initiale de la morphine : initiation par morphine à libération immédiate ou par morphine à libération prolongée. La mise à disposition de sulfate de morphine à libération immédiate (comprimés de Sévredol® ou gélules d'Actiskénan®) permet de proposer des protocoles^G simples de titration^G.

Tableau 10 : Modalités de prescriptions de la morphine orale

Forme prescrite	Intérêt	Indications	Dose initiale	Adaptation de la posologie
Libération immédiate ¹	Équilibration rapide Gestion des accès douloureux Moins de risque de surdosage	Titration Douleurs très instables Accès et soins douloureux Malade « fragile » ³	10 mg / 4 h 5 mg / 4 h si malade « fragile »	Toutes les 24 à 48 h Méthode des interdoses avec LI
Libération prolongée ²	Commodité de prescription 1 à 2 prises par 24 h selon forme LP 24 ou 12 h	Situations autres que celles nécessitant la forme LI seule Malade bien équilibré par la forme LI	30 mg / 12 h 10 – 20 mg / 12 h si malade « fragile ».	Toutes les 48 à 72 h Méthode des interdoses avec LI

¹ Le terme de « libération normale » devrait être préféré à celui de « libération immédiate » compte tenu des délais d'action et des formes galéniques utilisées (comprimés, gélules, solutions) ; ² Cette forme est associée à la prise de forme LI pour les interdoses ; ³ Malade « fragile » : grand âge, mauvais état général (par exemple *performance status* OMS égal ou supérieur à 3), insuffisance rénale ou hépatique, hypoprotidémie...

2.4.1.2.1 Titration

La titration^G est une méthode d'ajustement des posologies^G d'un médicament. Cette titration^G s'applique soit à l'initiation du traitement (titration^G initiale), soit à un traitement en cours (titration^G ultérieure ou réajustement posologique).

Ce mot, consacré peu à peu par l'usage, vient du monde de la chimie où il est synonyme de dosage (dosage acide-base ; dosage redox). Il correspond au « procédé d'analyse de composition impliquant la mesure du volume d'une solution nécessaire pour réagir avec une autre solution ».

L'ajustement des posologies^G par l'utilisation de doses successives (interdoses ou entre-doses ou doses de secours) peut effectivement être comparé à une manipulation de laboratoire au « goutte à goutte ».

2.4.1.2.2 Initiation du traitement par la morphine à libération immédiate

La dose de départ recommandée par le groupe d'experts pour des personnes échappant aux antalgiques de niveau 2 OMS est de 10 mg par prise toutes les 4 heures. Cela correspond à une dose totale de 60 mg par jour de morphine. Cette dose est également recommandée en cas de recours d'emblée au niveau 3 OMS pour des douleurs très intenses.

En cas de douleurs mal soulagées, le malade peut prendre une dose de 5 à 10 mg (environ 10 % de la dose journalière) toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures avant d'en référer au médecin.

Si le malade n'est pas soulagé après ces 4 prises successives, une réévaluation éventuellement en hospitalisation est nécessaire.

Si le malade prend régulièrement plus de 3 ou 4 doses supplémentaires réparties dans la journée (hors douleurs des soins), ces interdoses doivent être intégrées dans la dose totale quotidienne de morphine après 1 à 2 jours de traitement. Cette intégration se fera de façon individuelle en tenant compte de l'efficacité du traitement.

Chez les malades fragiles, toutes les posologies^G sont réduites de moitié et/ou espacées. Sont considérés comme des malades « fragiles » par le groupe d'experts, les malades présentant une ou *a fortiori* plusieurs des caractéristiques suivantes : grand âge, mauvais état général (par exemple *performance status* OMS égal ou supérieur à 3), insuffisance rénale ou hépatique, hypoprotidémie ...

En matière de prescription, la prise en compte de ces caractéristiques obéit au respect du principe de sécurité.

Une auto-évaluation (notamment à domicile) ou une hétéro-évaluation quotidienne, voire pluriquotidienne, est nécessaire afin de juger de l'efficacité antalgique et de détecter les effets indésirables^G.

Chez les malades équilibrés sous morphine LI depuis 2 à 3 jours, il est recommandé de prescrire une morphine à libération prolongée. La dose quotidienne totale doit être répartie en une prise toutes les 12 heures (Moscontin®, Skénan LP®) (une prise par 24 heures pour le Kapanol LP®).

La morphine à libération immédiate doit être prescrite parallèlement pour la prévention et le contrôle des accès douloureux^G prévisibles ou non prévisibles (interdoses).

Si le malade doit prendre régulièrement plus de 3 à 4 interdoses par jour (hors douleurs des soins), ces interdoses doivent être intégrées dans la dose totale quotidienne de morphine à libération prolongée après 2 à 3 jours de traitement.

2.4.1.2.3 Initiation du traitement par la morphine à libération prolongée

Il est possible de commencer par de la morphine à libération prolongée d'emblée (30 mg matin et soir) après un passage par un niveau 2 OMS bien conduit. Cette dose est également recommandée en cas de recours d'emblée au niveau 3 OMS pour des douleurs très intenses. La morphine à libération immédiate est associée chez ces malades pour équilibrer le traitement comme précisé dans le paragraphe précédent. La morphine à libération prolongée n'est pas recommandée d'emblée chez les malades fragiles. Néanmoins, si elle est utilisée, les doses seront réduites [EUROPEANASSOCIA1993] [INTURRISI1993].

2.4.1.2.4 Titration ultérieure

Il peut être nécessaire d'augmenter ultérieurement la dose de morphine. La mise à disposition de formes à libération immédiate permet une augmentation plus fine que l'augmentation des doses par paliers d'environ 50 % recommandée par l'OMS [ORGANISATIONMON1997]. Aujourd'hui, la morphine à libération immédiate permet une adaptation du traitement plus rapide et plus sûre. Si le malade doit prendre régulièrement plus de 3 à 4 interdoses par jour (interdoses de 10 % de la dose journalière ; hors douleurs des soins), ces interdoses doivent être intégrées dans la dose totale quotidienne de morphine après 2 à 3 jours environ.

Si le malade est totalement soulagé mais que les effets indésirables^G sont trop gênants, il faut se poser la question d'une diminution de la dose de morphine à libération prolongée.

Dans tous les cas, chez un malade traité auparavant par un autre opioïde^G fort, la dose de départ doit être adaptée en tenant compte des coefficients de conversion de doses équiantalgiques (cf. tableau 14). Compte tenu de l'utilisation des interdoses, il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion.

La plupart des malades sont soulagés par des doses inférieures à 600 mg par 24 heures. Cependant, il n'y a pas de limite supérieure aux doses de morphine tant que les effets indésirables^G peuvent être contrôlés [FOLEY1985] [ORGANISATIONMON1997]. Certains malades peuvent nécessiter des doses de plusieurs grammes de morphine orale par jour avec des interdoses pouvant dépasser 100 mg.

Au total : Troisième niveau, la morphine orale

Au total

Troisième niveau : la morphine orale

Cf. « Au total, troisième niveau OMS : les antalgiques opioïdes^G forts ».

2.4.1.3 Les effets indésirables de la morphine orale

Le malade doit être informé de la possibilité de survenue d'effets indésirables^G, notamment des plus fréquents : constipation, nausées, somnolence.

À l'exception de la constipation, qui est pratiquement inévitable et qui doit être systématiquement prévenue, les autres effets indésirables^G, moins constants, tendent à disparaître dans les premiers jours ou premières semaines après l'instauration du traitement [ASHBURN1993A] [INTURRISI1993] [VANEGAS1998].

Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle. Certains malades semblent plus exposés aux effets indésirables^G : les personnes âgées, les malades présentant des troubles métaboliques (insuffisance rénale, hypercalcémie, hypoprotidémie, insuffisance hépatocellulaire sévère) ainsi que les malades recevant des psychotropes [BRUERA1992A] [OSBORNE1986]. Lorsqu'un effet indésirable^G initial ayant disparu réapparaît après un intervalle libre, il faut penser à une complication organique ou métabolique intercurrente.

La survenue d'effets indésirables^G n'est pas synonyme de surdosage^G (cf. § « Conduite à tenir en cas de surdosage »).

Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique. Ce n'est pas un signe de surdosage^G.

2.4.1.3.1 Constipation

Son meilleur traitement en est la prévention dès le premier jour de prescription des opioïdes^G. La constipation est retrouvée pratiquement chez l'ensemble des malades sous opioïdes^G [WARFIELD1993]. Elle semble être dose dépendante et son intensité varie considérablement d'un individu à l'autre. Un traitement laxatif doit être prescrit pendant toute la durée du traitement opioïde^G [PORTENOY1987].

Les effets gastro-intestinaux de la morphine sont liés à son action centrale et périphérique [MURPHY1997] [THORN1996]. L'impact de la morphine sur le tractus gastro-intestinal aboutit à une diminution de la sécrétion intestinale et du péristaltisme, ainsi qu'à un renforcement de la contraction de certains sphincters (pylore) entraînant une diminution de la vitesse de vidange gastrique [BORODY1985] [KAUFMAN1988]. Il en résulte un véritable syndrome sub-occlusif d'origine opioïde^G (nausées, vomissements, distension abdominale, constipation, fausses diarrhées, obstruction fonctionnelle, colique) [SYKES1993].

D'autres causes de constipation doivent être systématiquement recherchées [PORTENOY1987].

- Agents médicamenteux : anticholinergiques, diurétiques, antiacides, psychotropes à action anticholinergique.
- Causes anatomiques : progression tumorale, brides intestinales.
- Troubles métaboliques : hypercalcémie, hypokaliémie.
- Autres affections : diabète, hypothyroïdie, fissure anale, hémorroïdes.

La surveillance clinique par toucher rectal est fondamentale pour rechercher un fécalome. L'absence totale de selles est anormale même chez un malade qui ne s'alimente pas. La survenue d'une diarrhée doit faire penser à réévaluer les posologies^G de laxatifs mais également faire suspecter une constipation insuffisamment traitée (fausse diarrhée).

Le traitement préventif, dont les bases fondamentales restent empiriques, associe des mesures hygiénodiététiques et des laxatifs.

2.4.1.3.1.1 Mesures hygiénodiététiques

- Maintien d'une activité physique dans la mesure du possible.
- Augmentation des apports liquidiens d'autant plus qu'une sécheresse de bouche peut survenir sous morphine.
- Apport alimentaire équilibré avec consommation de légumes crus ou cuits, des fruits frais crus ou cuits, des fruits secs (pruneaux, cacahuètes, noisettes, noix...), et de fruits en conserves. La surconsommation de fibres alimentaires pour lutter contre la constipation liée à la morphine n'est pas un facteur préventif prouvé actuellement. Une limitation des aliments ralentissant le transit (riz, chocolat) est à conseiller sans pour autant les supprimer.
- Conditions confortables pour aller à la selle (lieu privé, proximité d'une chaise percée).

2.4.1.3.1.2 Laxatifs

Les laxatifs existants ont souvent une action polymodale mais prépondérante soit dans le sens d'un ramollissement des selles, soit dans celui d'une stimulation du péristaltisme. Les protocoles^G visant à les associer restent empiriques. C'est l'expérience et la surveillance clinique qui guideront, en fonction du confort du malade, le choix des produits à utiliser. Les études actuellement publiées à propos de l'utilisation orale de la naloxone comme antagoniste^G de la constipation morphino-induite ne permettent pas d'en recommander l'utilisation en routine (efficacité non prouvée et antagonisme pour l'effet antalgique [SYKES1996]). Un autre produit antagoniste^G, le méthylnaltrexone, a été essayé avec succès, soit en intraveineux, soit *per os*, pour le traitement de la constipation morphinique observée chez les malades toxicomanes substitués par méthadone [YUAN2000] [YUAN2000A].

Le recours aux laxatifs par voie rectale traduit habituellement la mauvaise efficacité des laxatifs oraux. Le toucher rectal oriente la prescription :

- Selles dures : laxatifs à action ramollissante (paraffine, fibres, mucilage, lactulose, polyéthylène glycol, etc.).
- Selles molles : laxatifs augmentant la pression intrarectale (anthracènes, néostigmine, etc.).
- Ampoule rectale vide : discuter une radiographie d'abdomen sans préparation, renforcer le traitement laxatif oral (type préparation à la coloscopie), reconsidérer le traitement morphinique *per os* ; pas de laxatif par voie rectale.

Le changement d'opioïde^G ou de voie d'administration uniquement pour réduire la constipation n'a pas actuellement fait ses preuves bien qu'il ne soit pas illogique [CHERNY2001].

2.4.1.3.2 Nausées et vomissements

Ils surviennent chez environ 40 % des malades [WARFIELD1993], essentiellement en début de traitement et disparaissent en quelques jours. Les faibles posologies^G de morphine semblent être plus émétisantes que les posologies^G courantes ; la réduction des doses est donc inappropriée pour contrôler ces symptômes [ALLAN1993].

Nausées et vomissements peuvent être induits ou aggravés par une constipation sévère.

En cas d'apparition de nausées et vomissements en cours de traitement opioïde^G, il faudra avant tout éliminer d'autres causes (origine métabolique, organique, psychogène).

En cas de nausées ou de vomissements, un traitement antiémétique sera prescrit pendant quelques jours. Les mécanismes des vomissements sont multiples et parfois intriqués expliquant ainsi les possibilités d'utilisation de médicaments à mode d'action différent [LICHTER1993]. Les nausées semblent liées à une stimulation de la *trigger zone*, à une stimulation vestibulaire et à une diminution de la vidange gastrique. Les médications proposées sont plutôt les antagonistes^G des récepteurs dopaminergiques (métoclopramide et le dompéridone), l'halopéridol ou la chlorpromazine. Les autres recours possibles sont les corticoïdes, l'hyoscine ou la scopolamine. Le dropéridol injectable est un recours ultime sachant que son AMM^G l'indique dans « la prévention des nausées et vomissements induits par les morphiniques administrés en analgésie^G autocontrôlée, en postopératoire, chez l'adulte » [VIDAL2002].

L'utilisation des antagonistes^G des récepteurs sérotoninergiques 5 HT3 (sétrons) n'a pas été évaluée spécifiquement dans les nausées et vomissements induits par les opioïdes^G en cancérologie. Il existe des études controversées en situation palliative et en postopératoire [MYSTAKIDOU1998A] [MYSTAKIDOU1998] [PITKANEN1997]. Leur utilisation se fera de toute façon hors AMM^G.

2.4.1.3.3 Somnolence

Cet effet indésirable^G survient essentiellement lors de la phase de titration^G du traitement et disparaît en quelques jours [WARFIELD1993].

La somnolence peut également survenir chez les malades dont la douleur avait entraîné une « dette de sommeil ». Elle a alors valeur de sommeil récupérateur.

Comme pour tous médicaments susceptibles d'entraîner une somnolence, le malade et son entourage doivent absolument être informés notamment en cas de conduite automobile en raison d'une récente modification de la législation. Une enquête épidémiologique sur les liens entre accidents mortels et consommation de stupéfiants^G (cannabis, amphétamines, cocaïne, Opiacés^G) a été débutée le 1^{er} octobre 2001 [ANON2001] [ANON2001A] [ANON2001B] ; une loi a été récemment promulguée (Loi n° 2003-87 du 3 février 2003 relative à la conduite sous l'influence de substances ou plantes classées comme stupéfiants^G parue au *JO* n° 29 du 4 février 2003, page 2103. téléchargeable sur www.legifrance.fr). L'application stricte de cette loi, dont les décrets d'applications sont en attente, mettrait les malades dans l'impossibilité légale de conduire. La Direction Générale de la Santé a été saisie de ce problème et il n'existe actuellement aucune directive précise.

En mai 2003, le groupe d'experts recommande :

- de contre-indiquer la conduite automobile en cas de signe manifeste de dépression du système nerveux central (sommolence, dysphorie...) ;
- de conseiller au malade d'éviter la conduite automobile même en l'absence de signe de dépression du système nerveux central en raison des dangers potentiels d'une diminution des réflexes et d'une altération de la vigilance (à confirmer encore).

Dans tous les cas, le praticien devra être en mesure de pouvoir prouver qu'il a informé le malade [ANON2002B].

La réapparition ou la persistance de la somnolence au-delà de quelques jours doit faire rechercher un trouble métabolique, une potentialisation par des traitements associés (psychotropes et en particulier benzodiazépines), une cause organique. Une adaptation de la posologie^G ou un changement d'opioïde^G (rotation) doivent alors être discutés.

Des produits dérivés des amphétamines sont l'objet de recherches dans l'espoir d'atténuer la somnolence iatrogène [FORREST1977] [BRUERA1992C] [REICH1996] : dextroamphétamine aux États-Unis, méthylphénidate (Ritaline®), Mazindol, Pémoline, tous sans AMM^G en France dans cette indication. Le modafinil (Modiodal®), agent alpha 1 adrénergique central, est un médicament éveillant, de structure non amphétaminique, utilisé dans le traitement de la narcolepsie et des hypersomnies idiopathiques [LAFFONT1996]. Il est en cours d'évaluation dans le cadre des somnolences induites par les opioïdes^G. L'adrafinil (Olmifon®) est une molécule proche (activation de type alpha-1 adrénergique postsynaptique des systèmes centraux d'éveil) utilisée pour les ralentissements idéomoteurs et les troubles de la vigilance chez la personne âgée potentiellement intéressante.

À titre d'information, on peut citer comme outil de mesure l'échelle simple de sédation utilisée en postopératoire (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation-SFAR) ou l'Échelle de Somnolence d'Epworth :

*Recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation - SFAR
(Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur postopératoire » 1999)
<http://www.sfar.org/douleurpratique.html>*

Surveillance de l'état de conscience suggérée selon le score suivant :

S0 éveillé

S1 somnolent par intermittence, facilement éveillable

S2 somnolent la plupart du temps, éveillable par stimulation verbale

S3 somnolent la plupart du temps, éveillable par stimulation tactile

Echelle de Somnolence d'Epworth [JOHNS1992]

Les questions suivantes évaluent l'intensité de la somnolence observée durant les derniers jours, dans différentes situations de la vie quotidienne ; même si vous ne vous êtes pas trouvé(e) récemment dans l'une des situations proposées, essayez de vous représenter comment elles auraient pu vous affecter. Pour chaque situation, choisissez la réponse chiffrée dans l'échelle suivante :

0 = ne somnolerait jamais

1 = faible chance de s'endormir

2 = chance moyenne de s'endormir

3 = forte chance de s'endormir

Situation

Assis en train de lire

En train de regarder la télévision

Assis, inactif, dans un endroit public (au théâtre, en réunion)

Comme passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure

Allongé l'après-midi pour se reposer quand les circonstances le permettent

Assis en train de parler à quelqu'un

Assis calmement après un repas sans alcool

Dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement

Réponse

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Score total

.....

Il n'y a pas de somnolence entre 0 et 8. La somnolence est objectivée entre 8 et 15.

Elle est franchement pathologique à partir de 16.

2.4.1.3.4 Troubles neuropsychiatriques

On entend sous ce terme, les troubles iatrogènes pouvant survenir sous opioïdes^G, de façon isolée ou associée, suivants :

- troubles cognitifs : « COMA » pour troubles de la Conscience, de l’Orientation, de la Mémoire, de l’Attention ;
- troubles du comportement : de l’état d’anxiété à l’état d’agitation ;
- troubles de la perception : hallucinations et phénomènes oniriques ;
- troubles de l’humeur : de l’état dépressif à l’état d’exaltation.

Ces troubles sont souvent d’origine plurifactorielle, notamment en phase avancée du cancer. Leur fréquence est mal évaluée dans la littérature. L’angoisse, les causes médicamenteuses, métaboliques, organiques, psychiatriques doivent être recherchées. En pratique, si la morphine semble finalement en cause et que le malade n’est pas douloureux, on tente une diminution de dose de 20 à 30 % ; si le malade est douloureux, il faut réévaluer les composantes de la douleur : inconfort exprimé sous la forme d’une plainte douloureuse, mécanisme de la douleur... Si les troubles persistent, la question d’un traitement symptomatique adapté au trouble neuropsychiatrique (neuroleptiques, benzodiazépines, antidépresseurs) voire d’un changement d’opioïde^G doit être discutée.

2.4.1.3.5 Myoclonies

Ces mouvements musculaires involontaires sont souvent en relation avec des posologies^G élevées de morphine. La réduction de posologie^G, quand elle est possible, peut permettre leur contrôle. L’utilisation de benzodiazépines peut être tentée ou le changement d’opioïde^G. Il n’existe pas de données fiables dans la littérature.

2.4.1.3.6 Hyperalgésie

Des phénomènes d’hyperalgésie^G sous morphine peuvent être rencontrés. Ces phénomènes sont actuellement mal expliqués même s’il existe des hypothèses intéressantes basées sur l’expérimentation animale [SIMONNET2001] (cf. aussi « Tolérance, dépendance physique, addiction »). La baisse de posologie^G, le changement d’opioïde^G permettent parfois une diminution ou une disparition de la symptomatologie.

2.4.1.3.7 Effets respiratoires

La morphine a un effet histamino-libérateur. Elle épaissit les sécrétions broncho-pulmonaires et inhibe le réflexe de toux. Ces données sont à prendre en compte chez le malade asthmatique et/ou insuffisant respiratoire, mais ne contre-indiquent pas la prescription d’opioïdes^G.

La douleur est un antagoniste^G naturel des effets dépressifs respiratoires de la morphine. Ainsi, chez un malade régulièrement évalué, souffrant d’une douleur cancéreuse, et traité de façon continue, le risque de dépression respiratoire est pratiquement inexistant [HILL1993].

En cas de survenue accidentelle d’une dépression respiratoire sévère (rythme respiratoire inférieur à 8 par minute environ), le traitement sera assuré principalement par l’injection de naloxone (Narcan®, Naloxone®, Nalone®) (cf. « Conduite à tenir en cas de surdosage »).

2.4.1.3.8 Dysurie, rétention urinaire

Ces troubles sont liés à une augmentation du tonus du muscle détrusor et du sphincter. Ils semblent plus fréquents chez la personne âgée et s'il existe des lésions de voisinage. Il faut y penser systématiquement chez tout malade présentant des troubles récents de la miction, un état d'agitation inexplicé, un traitement associé pouvant provoquer des troubles mictionnels, en particulier les antidépresseurs tricycliques [AMERICANPAINSOC1992]. Un globe vésical doit être systématiquement recherché. Un sondage urinaire, la diminution de la posologie^G de morphine si le contrôle de la douleur le permet, et/ou l'utilisation de néostigmine en l'absence d'obstacle urinaire, permettent généralement de régler le problème.

2.4.1.3.9 Sueurs

Elles peuvent poser un problème diagnostique. Leur fréquence n'est pas connue. Lorsqu'elles sont dues à la morphine, elles apparaissent pour des posologies^G très variables. La diminution des doses, si elle est possible sur le plan antalgique, fait le plus souvent rétrocéder cet effet. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens peuvent être tentés ; cependant, ils n'ont pas d'AMM^G dans cette indication et les doses nécessaires ne sont pas documentées.

2.4.1.3.10 Prurit

Il est très rare après administration orale. L'hypothèse d'un lien entre prurit, libérations de sérotonine et d'histamine morphino-induites a été évoquée. Le plus souvent le prurit est limité à la face, ailes du nez et au torse [BONICA1990B]. Un traitement par les antihistaminiques a été proposé [AMERICANPAINSOC1992]. L'utilisation de sétrons peut être discutée suite à la publication de résultats positifs lors de morphinothérapie intrathécale en postopératoire [ARAI1996]. Il en est de même des antagonistes^G de la morphine [FRIEDMAN2001]. En cas de prurit particulièrement rebelle, le changement d'opioïde^G est la meilleure solution.

2.4.1.3.11 Tolérance, dépendance physique, addiction

La tolérance ou accoutumance (*tolerance* des Anglo-Saxons) traduit la nécessité d'augmenter les doses d'un produit pour maintenir stable un effet donné. La tolérance à l'effet antalgique de la morphine est faible. Le plus souvent, la nécessité d'augmenter les doses est liée en clinique à une augmentation de la douleur par évolution infraclinique ou non. Différentes hypothèses issues de l'expérimentation animale sont étudiées. En revanche, il existe une tolérance « bénéfique » à certains effets indésirables^G : somnolence, dépression respiratoire, nausées, vomissements...

La prise chronique de morphine, comme d'autres produits, entraîne des modifications physiologiques en rapport avec son action sur les récepteurs spécifiques. La dépendance physique est une de ces modifications. Elle peut conduire à l'extrême à un syndrome de sevrage aux opioïdes^G en cas d'arrêt brutal du traitement ou de prescription d'un antagoniste^G. Ce phénomène ne doit en aucun cas être confondu avec la toxicomanie. Le syndrome de sevrage se caractérise notamment par : anxiété, irritabilité, frissons, pilo-érection, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, bâillements, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, arthralgies, mydriase...

La tolérance et la dépendance physique ne posent pas de problème particulier chez les malades traités par morphine pour une douleur cancéreuse. La dépendance physique nécessite d'assurer la continuité de la prescription et d'éviter l'administration d'un antagoniste^G [PORTENOY1990B].

La dépendance psychique ou assuétude ou addiction (*addiction* des Anglo-Saxons) correspond au développement d'un comportement de type toxicomaniaque, avec besoin impérieux du produit et souci obsessionnel de se le procurer. L'addiction est exceptionnelle chez les malades cancéreux traités par des opioïdes^G [PORTER1980] [SAVAGE1993] [ORGANISATIONMON1997].

Au total : Les effets indésirables de la morphine orale

Au total

Les effets indésirables de la morphine orale

Les opioïdes^G partagent tous globalement les mêmes effets indésirables^G. Les "Standards, Options, Recommandations" ci-dessous concernent la morphine orale.

Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle des malades à la survenue de ces effets indésirables^G.

La survenue d'effets indésirables^G n'est pas synonyme de surdosage^G.

Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique. Ce n'est pas un signe de surdosage^G.

Les risques de surdosage^G sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours.

La dépendance psychique est exceptionnelle chez les malades cancéreux traités par des opioïdes^G.

La tolérance ou accoutumance (*tolerance* en anglais) et la dépendance physique ne posent pas de problème particulier chez les malades traités par morphine pour une douleur cancéreuse. La dépendance physique nécessite d'assurer la continuité de la prescription et d'éviter la co-prescription agoniste^G – antagoniste^G des récepteurs opioïdes^G.

Mis à part la constipation, les autres effets indésirables^G tendent à disparaître dans les premiers jours ou premières semaines du traitement.

La somnolence survient essentiellement lors de la phase de titration^G du traitement et disparaît en quelques jours.

Standards

Le malade doit être informé de la possibilité de survenue des effets indésirables^G, notamment les plus fréquents : constipation, nausées, somnolence (standard, accord d'experts).

Pour éviter la constipation, un traitement laxatif doit être proposé ou prescrit pendant toute la durée du traitement par morphine orale, associé à des mesures hygiénodietétiques (standard, accord d'experts).

En cas d'apparition de nausées et vomissements en cours de traitement, il faut avant tout éliminer d'autres causes et prescrire un traitement antiémétique pendant quelques jours (standard, accord d'experts).

Chez le malade asthmatique et/ou insuffisant respiratoire, la prescription d'opioïdes^G n'est pas contre-indiquée (standard, accord d'experts).

La persistance ou la réapparition d'une somnolence au-delà de quelques jours doit faire rechercher un trouble métabolique, une potentialisation par des traitements associés (standard, accord d'experts).

Option

En cas de somnolence, si le traitement par morphine semble en cause, les options sont une diminution de la posologie^G de morphine ou un changement d'opioïde^G (rotation) (option, accord d'experts).

Recommandation

En cas de somnolence, si le traitement par morphine semble en cause, la diminution de la posologie^G de morphine sera privilégiée en cas de bon contrôle de la douleur (recommandation, accord d'experts).

2.4.1.4 Arrêt de la morphine orale

Si une autre méthode antalgique est efficace, par exemple chirurgie ou radiothérapie, le malade risque d'être « surdosé » en opioïdes^G et il convient de diminuer les doses en quelques jours.

Aucune règle précise pour diminuer ou arrêter le traitement n'a été validée.

Une diminution de la dose par quatre a été proposée [LASAGNA1972] dans un premier temps avec ensuite diminution en fonction de la clinique.

Les experts proposent de façon empirique, une diminution progressive, sur une semaine environ, par paliers de 30 à 50 %, en fonction de la clinique (réapparition de la douleur, apparition d'un syndrome de sevrage).

Au total : Arrêt de la morphine orale

Au total

Arrêt de la morphine orale

Aucun protocole^G précis pour diminuer le traitement n'a été validé.

Standard

Un traitement par opioïdes^G (notamment par la morphine orale) ne doit jamais être interrompu brutalement.

Recommandation

Une diminution progressive, sur une semaine environ, par paliers de 30 à 50 % en se basant sur la clinique (réapparition de la douleur, apparition d'un syndrome de sevrage) est proposée pour arrêter la morphine.

2.4.1.5 Conduite à tenir en cas de surdosage par morphine orale

Le surdosage^G par morphine orale, et par opioïdes^G en général, est caractérisé principalement par une somnolence croissante. Celle-ci s'accompagne progressivement d'une bradypnée par augmentation du temps de pause expiratoire suivie, en cas de persistance du surdosage^G, d'une réduction du volume courant qui peut être responsable d'une insuffisance respiratoire. La fixation de la morphine et des métabolites actifs sur les récepteurs opioïdes^G répartis dans l'organisme est à l'origine de ces effets.

D'autres phénomènes, souvent associés, peuvent annoncer la survenue d'un surdosage^G comme une dysphorie persistante, des troubles de l'attention, des troubles visuels, une somnolence excessive, des cauchemars fréquents, des nausées, des vomissements, des réveils en sursaut... Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique. Ce n'est pas un signe de surdosage^G.

Les risques de surdosage^G sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours [HILL1993]. Pour les experts, ce risque est à prévenir par une diminution progressive des posologies^G de morphine lorsqu'une alternative thérapeutique efficace est appliquée (exemple de surdosages^G opioïdes^G apparaissant au décours d'une radiothérapie antalgique efficace).

En cas de surdosage^G, le recours à la naloxone sera indiqué essentiellement en cas de dépression respiratoire sévère (fréquence respiratoire inférieure à 8 par minute environ). Dans les autres situations, il est proposé une « fenêtre thérapeutique » de durée adaptée à la demi-vie d'action et à l'intensité des symptômes.

Le traitement de la dépression respiratoire sévère est assuré principalement par l'arrêt de l'opioïde^G, la stimulation du malade, une oxygénothérapie, l'injection de naloxone (Narcan®, Naloxone®, Nalone®) et une surveillance permanente, voire un transfert médicalisé en réanimation, notamment si le malade est à

domicile. Il est rappelé que la naloxone a une durée d'action de 30 minutes par voie IV et de 2 à 3 heures par voie sous-cutanée. En l'absence de protocoles^G validés dans la littérature, le protocole^G suivant est recommandé :

- Préparation d'une ampoule à 1 mL soit 0,4 mg ramené à 10 mL de NaCl à 0,9 % ou glucosé 5 %.
- Injection IV de 1 mL toutes les 2 minutes jusqu'à récupération d'une fréquence respiratoire à 10 par minute. Cette titration^G vise la disparition de la dépression respiratoire mais pas de l'antalgie^G. Si la voie IV n'est pas possible, la naloxone peut être utilisée par voie IM ou SC.
- Perfusion de deux ampoules dans 250 mL sur 3 à 4 heures à renouveler selon la fréquence respiratoire et en tenant compte de la durée d'élimination de la molécule ayant entraîné le surdosage^G (stabilité de la dilution pendant 24 heures).

Dans les autres situations de surdosage^G, il est proposé une « fenêtre thérapeutique » de durée adaptée à la demi-vie d'action et à l'intensité des symptômes.

Au moindre doute, la situation sera examinée avec un anesthésiste-réanimateur pour confirmer les modalités thérapeutiques et de surveillance. L'intubation n'est, en règle générale, pas nécessaire. La cause du surdosage^G devra être identifiée : erreur de dosage, insuffisance rénale, hypercalcémie, hypertension intracrânienne, association médicamenteuse, alternative thérapeutique efficace, etc.

Au total : Conduite à tenir en cas de surdosage par opioïdes

Au total

Conduite à tenir en cas de surdosage^G par opioïdes^G

Le surdosage^G par morphine orale, et par opioïdes^G en général, est caractérisé principalement par une somnolence croissante. Celle-ci s'accompagne d'une insuffisance respiratoire caractérisée par une bradypnée par augmentation du temps de pause expiratoire (risque d'apnée).

Les risques de surdosage^G sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours.

Standards

Le traitement de la dépression respiratoire sévère (fréquence respiratoire inférieure à 8 par minute environ) est assuré principalement par l'arrêt de l'opioïde^G, la stimulation du malade, une oxygénothérapie, l'injection de naloxone. Une surveillance permanente est nécessaire, voire un transfert médicalisé en réanimation, notamment si le malade est à domicile.

Dans les autres situations de surdosage^G, il est proposé une « fenêtre thérapeutique » de durée adaptée à la demi-vie d'action et à l'intensité des symptômes.

Au moindre doute, la situation doit être examinée avec un anesthésiste-réanimateur pour confirmer les modalités thérapeutiques et de surveillance.

Recommandations

En l'absence de protocoles^G validés dans la littérature, le protocole^G « naloxone » suivant est recommandé.

- Préparation d'une ampoule à 1 mL soit 0,4 mg ramené à 10 mL de NaCl à 0,9 % ou glucosé 5 %.
- Injection IV de 1 mL toutes les 2 minutes jusqu'à récupération d'une fréquence respiratoire à 10 par minute. Cette titration^G vise la disparition de la dépression respiratoire mais pas de l'antalgie^G.
- Perfusion de 2 ampoules dans 250 mL sur 3 à 4 heures à renouveler selon la fréquence respiratoire et en tenant compte de la durée d'élimination de la molécule ayant entraîné le surdosage^G.

2.4.1.6 Comment rédiger l'ordonnance sécurisée ?

Les règles détaillées de prescription c'est-à-dire les mentions légales de prescription sont données plus loin dans le document (cf. § « Réglementation de la prescription, dispensation et administration des médicaments classés comme stupéfiants »).

Depuis le 1er Octobre 1999, le carnet à souches délivré par les conseils départementaux de l'Ordre des Médecins a été remplacé par des ordonnances sécurisées. Pour les médicaments des listes 1 et 2, l'utilisation des ordonnances sécurisées est encore facultative pour une durée indéterminée. Ces ordonnances sont commandées auprès d'imprimeurs agréés dont la liste actualisée peut être obtenue auprès du Conseil de l'Ordre des Médecins (www.conseil-national.medecin.fr).

En ville, les prescriptions d'opioïdes^G doivent être rédigées en toutes lettres sur des ordonnances sécurisées. Toutes les formes orales de morphine peuvent être prescrites pour une période maximale de 28 jours. Pour les formes injectables, la prescription est limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'utilisation par un « système actif de perfusion » (cf. *infra* « Durées de prescription des opioïdes de niveau 3 OMS »).

A l'hôpital, la prescription ne nécessite pas obligatoirement une ordonnance sécurisée et dans la pratique elle peut varier en fonction du circuit du médicament adopté par chaque établissement.

2.4.1.6.1 Exemple de prescription de morphine à libération prolongée

ORDONNANCE (cf. « Initiation du traitement par la morphine à libération prolongée »)

- Ordonnance pour vingt-huit jours¹ à présenter à la pharmacie si possible le jour même :
- Une unité de morphine LP² trente milligrammes toutes les douze heures.
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI³ à dix milligrammes toutes les heures, selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de quatre interdoses successives à une heure d'intervalle et/ou six interdoses par jour). Douze boîtes⁴.

¹ Selon les cas, la prescription peut-être inférieure à 28 jours en gardant si possible un multiple de 7 pour éviter le déconditionnement.

² Gél de Skénan LP® ou cp de Moscontin® (Gél de Kapanol® avec 1 seule prise par jour).

³ Gél d'Actiskénan® ou cp de Sévrédol® ou ampoule de morphine buvable.

⁴ Le nombre de boîtes est facultatif, mais il précise au pharmacien le nombre de boîtes à délivrer. Il correspond au nombre de prises maximales d'interdoses pour 28 jours. Attention à ne pas favoriser un stockage excessif lors des prescriptions suivantes.

2.4.1.6.2 Exemple de prescription complémentaire de morphine à libération prolongée

Un malade reçoit, toutes les 12 heures, 30 mg de morphine LP depuis 3 jours. L'ordonnance initiale a été établie pour 14 jours en prévoyant de refaire le point avec ce malade anxieux présentant des douleurs instables. Environ 5 interdoses par jour sont nécessaires. On souhaite passer à une dose de 60 mg toutes les 12 heures. L'ordonnance est rédigée de la manière suivante :

ORDONNANCE (cf. « Titration ultérieure »)

- Ordonnance à présenter à la pharmacie si possible le jour même.
- Connaissant la prescription en date du ... je prescris en complément pour onze jours : trente milligrammes toutes les douze heures de morphine LP¹ pour atteindre une dose journalière de cent vingt milligrammes.».

Les ordonnances ultérieures seront prescrites pour vingt-huit jours une fois les douleurs bien contrôlées.

¹ Gél de Skénan LP® ou cp de Moscontin LP® (Gél de Kapanol® avec 1 seule prise par jour).

2.4.1.6.3 Exemple de prescription de morphine à libération immédiate (comprimé ou gélule)

Une prise toutes les 4 heures signifie 6 prises par jour. Pour un malade fragile (cf. « Initiation du traitement par la morphine à libération immédiate »), l'ordonnance sera rédigée pour 7 jours de la manière suivante :

ORDONNANCE (cf. « Initiation du traitement par la morphine à libération immédiate »)

- Ordonnance pour sept jours à présenter à la pharmacie si possible le jour même.
- Une unité de morphine LI¹ à cinq milligrammes toutes les quatre heures y compris la nuit si besoin (double dose au coucher possible).
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI¹ à cinq milligrammes toutes les heures, selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de quatre interdoses successives à une heure d'intervalle et/ou six interdoses par jour). Trois boîtes².

¹ Gél d'Actiskénan® ou cp de Sévredol®

² Le nombre de boîtes est facultatif, mais il précise au pharmacien le nombre de boîtes à délivrer. Il correspond au nombre de prises maximales d'interdoses pour 7 jours. Attention à ne pas favoriser un stockage excessif lors des prescriptions suivantes.

2.4.1.6.4 Exemple de prescription de morphine à libération immédiate buvable

Une prise toutes les 4 heures signifie 6 prises par jour et 168 prises pour 28 jours. Si chaque prise correspond à 10 mg de morphine dans, par exemple, 10 mL de solution, pour 28 jours, il faut 1 680 mg de morphine dans 1 680 mL de solution. Dans ce cas, l'ordonnance sera rédigée de la manière suivante :

ORDONNANCE (cf. « Initiation du traitement par la morphine à libération immédiate »)

- Ordonnance pour vingt-huit jours à présenter à la pharmacie si possible le jour même.
- Dix millilitres toutes les quatre heures de chlorhydrate de morphine buvable selon la formule :
 - Chlorhydrate de morphine dix milligrammes.
 - Eau purifiée qsp dix millilitres.
- En cas de douleurs, dix millilitres de morphine toutes les heures selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de quatre prises successives à une heure d'intervalle et/ou six prises supplémentaires par jour).
- À prélever avec une seringue et non à la cuillère, à mélanger avec une boisson pour masquer l'amertume.

(Rappel : La solubilité maximale des préparations magistrales est de 50 mg / mL).

2.4.1.6.5 Durée de prescription des opioïdes de niveau 3 OMS

La durée de prescription des principaux opioïdes^G de niveau 3 OMS utilisés en cancérologie est rapportée dans les tableaux 11 et 11 bis.

**Tableau 11 : Stupéfiants les plus souvent utilisés pour la douleur chronique cancéreuse
(cf. aussi tableau 18)**

Médicament (DCI ; ordre alphabétique)	Durée maximale de prescription	Fractionnement de la dispensation sauf mention contraire du médecin
Fentanyl transdermique	28 jours	14 jours
Fentanyl transmuqueux ¹	28 jours	7 jours
Hydromorphone et ses sels	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie orale LI ou LP)	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie parentérale par système actif de perfusion. « Pompes »)	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie parentérale, voie discontinuée)	7 jours	Non
Oxycodone (voie orale LP)	28 jours	Non
Oxycodone (voie rectale)	7 jours	Non
Péthidine (voie parentérale)	7 jours	Non
Pentazocine (voie parentérale)	7 jours	Non

¹ Réservé à l'hôpital

**Tableau 11 bis : Substance vénéneuse (liste I) la plus souvent utilisée pour la douleur chronique
cancéreuse**

Médicament (DCI)	Durée maximale de prescription	Fractionnement de la dispensation sauf mention contraire du médecin
Buprénorphine (voies orale et parentérale)	30 jours (renouvelable deux fois)	Non

2.4.1.6.6 Vol ou perte d'ordonnances sécurisées. Que faire ?

Déclarer le vol ou la perte au Conseil départemental de l'Ordre, à l'Inspection régionale de la pharmacie ainsi qu'au Commissariat de Police ou à la Gendarmerie du lieu d'exercice.

Au total : Ordonnances sécurisées

Au total

Ordonnances sécurisées

Cf. « Au total, troisième niveau OMS : les antalgiques opioïdes^G forts ».

2.4.1.7 Voies alternatives d'administration de la morphine orale

La voie orale est une des meilleures voies d'administration de la morphine et doit être privilégiée [ORGANISATIONMON1997]. Elle a cependant ses limites en particulier dans les cas suivants :

- Le malade est mal soulagé malgré un traitement oral correct.
- Le malade présente une symptomatologie digestive à type de :
 - Difficultés de déglutition : lésions des muqueuses buccales et œsophagiennes, fausses-routes et fistules œso-trachéales des cancers des voies aéro-digestives supérieures, compressions œsophagiennes chez des malades non justifiables d'une nutrition par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie.
 - Anorexie, polymédications orales, etc.
 - Malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhées profuses, etc. Ces situations peuvent compromettre l'absorption de la morphine, en particulier des formes à libération prolongée. Il faut alors passer à une autre voie d'administration.
 - Sub-occlusion ou occlusion chroniques : carcinomatose péritonéale, obstacle digestif, etc.
 - Nausées et vomissements non contrôlés par un traitement symptomatique : radiothérapie ou chimiothérapie en cours. Vérifier l'absence de troubles métaboliques (natrémie, calcémie, créatininémie), l'absence d'œdème cérébral, etc.
 - Troubles de la conscience gênant la prise de morphine par voie orale.

Lorsque la voie orale est inutilisable, le recours au fentanyl transcutané ou aux voies parentérales de morphine (voies sous-cutanée, intraveineuse, ou plus exceptionnellement rectale, périmédullaire - périurale, intrathécale - et intracérébroventriculaire) est indiqué. Ces traitements sont choisis en fonction des caractéristiques des douleurs, notamment intensité et stabilité, des possibilités thérapeutiques et techniques (cf. § « Méthodes relevant d'équipes spécialisées »), et seulement quand les points suivants du traitement oral ont été vérifiés :

- L'indication de la morphine est bien posée.
- Le mode d'emploi et les posologies^G ont été expliqués, compris et observés :
 - Respect des doses équianalgiques par rapport à un opioïde^G pris juste avant la morphine orale.
 - Horaires adaptés à la forme galénique.
 - Doses augmentées régulièrement.
 - Prise des comprimés ou des gélules selon les règles.
- Traitements préventifs et/ou correcteurs des effets indésirables^G, notamment de la constipation et des nausées.
- Les coantalgiques^G adaptés ont été prescrits.

Les voies intramusculaire et sublinguale de morphine ne sont pas recommandées (cf. § « Les voies intramusculaire et sublinguale »). Les voies pulmonaire, ophtalmique et nasale restent encore du domaine de la recherche clinique sachant que la faible liposolubilité de la morphine gêne l'absorption transmuqueuse [HANKS2001].

2.4.1.7.1 La voie sous-cutanée

Elle est utilisée de préférence par perfusion continue avec un pousse seringue [DOVER1987] [MOULIN1992] ou une pompe portable externe à l'aide d'aiguilles épicrotaliennes ou de cathéters courts laissés en place sous un pansement transparent (cf. § « L'antalgie autocontrôlée »). Il existe des prêts-à-monter comprenant le matériel nécessaire à la pose ou au renouvellement des perfusions et à la protection des manipulations. À défaut, les injections seront intermittentes (toutes les 4 heures). L'injection de bolus préprogrammés sur les pompes est possible (cf. § « L'antalgie autocontrôlée »). Cette voie particulièrement simple nécessite la même rigueur de mise en œuvre et de surveillance que les autres voies. Il subsiste des doutes quant à sa fiabilité dans des situations où la résorption peut-être altérée (malnutrition, œdèmes...). La dose sous cutanée des 24 heures est égale à la moitié de la dose orale [INTURRISI1993] [TWYXCROSS1988].

Il faut éviter les injections dans des zones œdémateuses. Le mélange de médicaments dans le même contenant doit être compatible (cf. « Guide de compatibilité physico-chimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie »).

2.4.1.7.2 La voie intraveineuse

La voie intraveineuse peut être utilisée si le malade est porteur d'une chambre d'injection implantée sous la peau ou d'un cathéter veineux central, posé de préférence en voie sous clavière. L'administration se fait par perfusion continue avec possibilité de bolus (cf. « L'antalgie autocontrôlée »).

La voie intraveineuse en injection directe et rapide est à proscrire chez un malade n'ayant jamais reçu d'opioïdes^G auparavant (risque de dépression respiratoire).

La dose intraveineuse des 24 heures est égale à un tiers de la dose orale [EUROPEANASSOCIA1993].

Le mélange de médicaments dans le même contenant doit être compatible (cf. « Guide de compatibilité physico-chimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie »).

2.4.1.7.3 L'antalgie autocontrôlée (*Patient Controlled Analgesia*)

2.4.1.7.3.1 Indications et modalités pratiques

L'antalgie^G autocontrôlée (PCA : Patient Controlled Analgesia, ou ACP : Antalgie Contrôlée par le Patient) est une technique qui permet au malade de s'auto-administrer à l'aide d'une pompe programmable des doses prédéterminées d'antalgique par voie parentérale, intraveineuse ou sous-cutanée.

La PCEA concerne la voie épidurale.

La PCA, mise au point initialement pour la douleur postopératoire en vue de l'administration exclusive de bolus est fréquemment utilisée en douleur chronique et associe débit de base et bolus ou interdoses. Les indications possibles des opioïdes^G par PCA sont les suivantes :

- les effets indésirables^G non contrôlés sous opioïdes^G par d'autres voies ;
- les douleurs cancéreuses non contrôlées sous opioïdes^G par d'autres voies ;
- les douleurs cancéreuses instables, c'est-à-dire comportant des accès douloureux^G fréquents, prévisibles ou non prévisibles ;
- les troubles digestifs tels que dysphagie, nausées, vomissements, anorexie sévère, malabsorption digestive, sub-occlusion ou occlusion digestive ;
- la polymédication orale gênante pour le malade.

La morphine est l'antalgique le plus souvent utilisé en PCA. L'administration se fait soit au moyen d'une chambre implantable, soit par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central équipé d'une valve anti-retour anti-siphon, soit par voie sous-cutanée. Le choix de la voie sera orienté en fonction de différents critères et de l'expérience de l'équipe. La voie intraveineuse sera préférée dans les circonstances suivantes :

- voie déjà en place ou espérance de vie jugée suffisante pour justifier la pose d'une voie veineuse centrale ;
- équipe entraînée au maniement des voies veineuses centrales ;
- absence de risque infectieux important ;
- absence d'administration simultanée par la même voie de produits médicamenteux ou de nutrition incompatibles avec la morphine par voie veineuse.

Si plusieurs médicaments sont perfusés en même temps par plusieurs tubulures (cf. « Guide de compatibilité physico-chimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie »), la tubulure de morphine sera raccordée le plus près possible de l'abord sous-cutané ou veineux pour sécuriser l'administration des bolus et éviter les mélanges intra-tubulures.

La morphine est en général perfusée de façon continue. Le risque de surdosage^G et de dépression respiratoire n'est pas supérieur aux autres voies pour la voie IV continue ; la tolérance au point d'injection est habituellement meilleure que la voie sous-cutanée. Le malade peut, selon l'intensité des douleurs, s'auto-administrer, grâce à un bouton-poussoir, des doses supplémentaires de morphine en plus de la morphine administrée en continu. Les modalités d'administration se font selon une programmation prédéterminée par le médecin prescripteur grâce à un système informatisé inclus dans les pompes portables. La morphine est contenue dans des cassettes de 50 à 250 mL ou des poches souples de volumes supérieurs. La pompe est verrouillable. L'autonomie est fonction de la consommation de morphine ; elle peut être importante et dépasser 7 jours grâce aux ampoules fortement dosées (cf. tableau 12). Néanmoins, il faut tenir compte du fait que les aiguilles doivent être changées tous les 3 à 5 jours (voie sous-cutanée) ou tous les 7 jours (voie intra-veineuse) et que le changement de réservoir doit être fait tous les 7 jours pour limiter le risque infectieux. Dans des circonstances exceptionnelles, d'autres opioïdes^G comme le fentanyl ou le sufentanil, peuvent être utilisés hors AMM^G selon le même principe (posologies^G de morphine dépassant plusieurs grammes par jour, indication d'une rotation d'opioïdes^G notamment en cas de réelle intolérance à la morphine...).

Tableau 12: La morphine injectable

Concentration	Quantité morphine	Volume	Laboratoires	Réservé hôpitaux
10 mg/mL	50 mg	5 mL	Chaix et du Marais Renaudin	Non
10 mg/mL	10 mg	1 mL	Aguettant Chaix et du Marais Renaudin	Non
20 mg/mL	100 mg	5 mL	Chaix et du Marais Renaudin	Non
20 mg/mL	20 mg	1 mL	Aguettant Chaix et du Marais Meram Renaudin	Non
40 mg/mL	400 mg	10 mL	Aguettant	Non
50 mg/mL	500 mg	10 mL	Chaix et du Marais	Non

La prescription de tous les paramètres est faite par le médecin. La programmation de la pompe et le remplissage des réservoirs sont effectués par le médecin ou l'infirmière [ANON2002].

La prescription médicale concerne les paramètres suivants (cf. ordonnance ci-après) :

- La quantité totale de morphine à mettre dans le réservoir et le volume du réservoir.
- La concentration de morphine en mg/mL.
- Le débit de base de la perfusion morphinique en mL par heure ou mieux en mg par heure. Par sécurité, il est proposé de façon empirique de maintenir un débit de base supérieur ou égal à 0,3 mL par heure (choix de la concentration à faire en conséquence). En dessous de ce débit minimum, les experts considèrent que la précision du débit est plus aléatoire et que le risque de thrombose est accru en cas de voie veineuse centrale.
- La valeur des interdoses ou bolus en milligrammes et l'intervalle de temps minimal entre deux interdoses en minutes (période réfractaire). Ces réglages peuvent être établis selon deux modalités assez proches, mais qui n'ont jamais été comparées :
 - valeur égale au débit horaire et intervalle de 10 à 20 minutes ;

- valeur égale à 10 % de la dose journalière (par analogie avec la voie orale) et intervalle de 20 à 30 minutes.
- Selon les modèles de pompes pourront être précisés le nombre maximal de bolus par heure ou la dose limite autorisée (en mg) par heure ou par 4 heures, notamment si la période réfractaire est courte.

Le traitement doit être initié de préférence en milieu hospitalier pour l'adaptation des doses. Le suivi peut se faire à domicile grâce aux équipes de villes (médecin, infirmière, pharmacien...), à l'hospitalisation à domicile (HAD), aux prestataires de services. Une étroite collaboration est nécessaire entre le médecin prescripteur et l'infirmière qui assure les remplissages de la pompe et la surveillance du traitement. La mise en route d'une antalgie^G auto-contrôlée nécessite, par ailleurs, la coopération et l'éducation du malade et de son entourage.

La mise en place d'un système d'antalgie^G autocontrôlée est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- malade ou famille non coopérants ou incapables de comprendre ;
- troubles psychiques du malade ;
- absence de formation préalable du personnel médical et paramédical.

Les antécédents de toxicomanie ou d'abus médicamenteux ou de conduite « addictive » sont des contre-indications relatives.

Lorsque les indications sont bien posées, la technique d'auto-antalgie^G au moyen d'une pompe portable est une technique facile à mettre en œuvre. C'est une technique fiable (sécurité du matériel disponible ; télétransmission peut-être envisageable dans l'avenir), finement adaptable sous réserve de réévaluations dans les règles et grâce à la possibilité d'avoir un historique des bolus demandés et reçus sur la plupart des pompes. Elle permet une bonne autonomie et un réel confort du malade notamment par la petite taille des pompes. En cas d'impossibilité physique à utiliser le bouton-poussoir pour l'administration des bolus, l'équipe soignante ou l'entourage pourra se substituer au malade à sa demande.

2.4.1.7.3.2 Modèles des trois ordonnances nécessaires pour une prescription de morphine par voie parentérale

2.4.1.7.3.2.1 Pour le prestataire de service ou le pharmacien (ordonnance matériel)

ORDONNANCE

Forfait de mise à disposition du système actif ambulatoire à domicile.

- Location de la pompe (type ...) pour une durée de ... mois (six mois possibles).
- Accessoires de remplissage et de perfusion adaptés : cassette de ... millilitres ou poches souples de ...millilitres.
- Si chambre implantable : une aiguille d'Huber de type I ou type II et un set de pose pour chambre implantable par semaine, soit ... aiguilles pour ... mois.
- Si cathéter central tunnelisé : un set de pose pour cathéter central tunnelisé par semaine.
- Si voie sous-cutanée : deux sets de pose pour voie sous-cutanée par semaine.

2.4.1.7.3.2.2 Pour le pharmacien d'officine (ordonnance produit)

ORDONNANCE

- Morphine: ... milligrammes par jour pour vingt-huit jours soit ... ampoules à ... milligrammes par millilitre.
- Flacon(s) de NaCl 0.9 % ... millilitres si éventuelle dilution.
- Bétadine alcoolique 5 % ... flacons.

2.4.1.7.3.2.3 Pour l'infirmière (ordonnance des actes) :

ORDONNANCE

Faire pratiquer par une IDE, à domicile, tous les jours, week-end et jours fériés inclus pendant vingt-huit jours.

- Pose, organisation et surveillance d'une perfusion continue par pompe programmable portable par voie veineuse centrale ou sous-cutanée selon la prescription suivante :
- Quantité totale de morphine et volume du réservoir
- Concentration de morphine en milligrammes par millilitre
- Débit de base de la perfusion morphinique en milligrammes par heure
- Interdoses ou bolus en milligrammes et intervalle de temps minimal entre deux interdoses en minutes
- Éventuellement nombre maximal de bolus par heure ou dose limite autorisée (milligrammes par heures ou par quatre heures)
- Changement de l'aiguille d'Huber tous les sept jours ou de l'aiguille sous-cutanée tous les trois à cinq jours avec réfection de pansement.

2.4.1.7.4 La voie rectale

Elle n'est plus considérée comme une première alternative à la voie orale. La biodisponibilité^G de la morphine est comparable à la voie transmuqueuse et orale, mais les études comparatives manquent. Utilisés régulièrement, les suppositoires présentent des inconvénients : diarrhées, selles abondantes...

2.4.1.7.5 Les voies intramusculaire et sublinguale

La voie intramusculaire n'est pas conseillée. En phase palliative terminale, elle oblige à mobiliser les malades douloureux et souvent cachectiques ; de plus, les injections se font dans des zones exposées aux escarres [EUROPEANASSOCIA1993].

La voie sublinguale pratiquée par certains est une voie incertaine en raison des caractéristiques physicochimiques de la morphine (faible liposolubilité gênant l'absorption par la muqueuse) et des autres voies possibles.

Au total : Troisième niveau, voies alternatives d'administration de la morphine orale

Au total

Troisième niveau : voies alternatives d'administration de la morphine orale

Cf. « Au total, troisième niveau OMS : les antalgiques opioïdes forts ».

2.4.2 Les autres opioïdes forts

Certaines données concernant le passage d'un produit à l'autre et les coefficients de conversion estimés sont mentionnés au § « La rotation des opioïdes^G » et dans le tableau 14.

2.4.2.1 Buprénorphine

La biodisponibilité^G du fentanyl, de la méthadone et de la buprénorphine est plus grande par voie sublinguale que celle de la morphine [RIPAMONTI1998C] [WEINBERG1988].

La buprénorphine (Temgésic®) est un agoniste^G mu partiel et antagoniste^G kappa qui s'administre par voie sublinguale (glossettes à 0,2 mg). La voie sublinguale évite l'important effet de premier passage hépatique (biodisponibilité^G de 16 % *per os*) et permet une pharmacocinétique proche des voies parentérales.

Une faible efficacité après administration sublinguale peut résulter du fait que la glossette a été insuffisamment gardée sous la langue [MCQUAY1988]].

La buprénorphine existe aussi sous forme injectable non utilisée dans la douleur chronique et sous forme de dispositifs transdermiques (patchs) dont la commercialisation n'est pas prévue actuellement en France.

La voie sublinguale est prescrite à la dose de 3 à 15 glossettes par 24 heures (AMM^G : posologie^G usuelle de 1 à 2 glossettes par prise, 3 fois par jour pour les douleurs intenses, notamment néoplasiques).

Le délai d'action de la buprénorphine par voie sublinguale est de 15 à 60 minutes.

L'activité maximale est atteinte en 2 à 3 heures.

La durée de l'antalgie^G est variable selon les individus. Elle est d'environ 8 heures.

La buprénorphine est métabolisée par le foie en métabolites inactifs. Elle est éliminée aux 2/3 par voie fécale et 1/3 par voie urinaire [HEEL1979].

Par voie intraveineuse, l'insuffisance rénale chronique ne semble pas modifier la cinétique [HAND1990].

Compte tenu des alternatives en opioïdes^G forts actuellement disponibles, la buprénorphine ne peut être recommandée du fait de ses propriétés agonistes^G mu partielles et antagonistes^G kappa :

- Chez l'animal, il a été montré un effet plafond^G. Cet effet existe vraisemblablement chez l'homme à des posologies^G mal connues.
- En cas de dépression respiratoire, l'antagonisme par la naloxone est très difficile à obtenir.
- L'association avec d'autres opioïdes^G de niveau 2 ou 3 OMS est pour le moins illogique.

Lors du passage de la buprénorphine à un agoniste^G mu, aucune fenêtre thérapeutique (*wash out*) supérieure à 8 heures ne doit être observée (durée d'action de la buprénorphine) car si l'association est illogique, elle n'est pas dangereuse. Le malade doit être prévenu d'une possible période de douleur mal contrôlée, le temps de l'élimination de la buprénorphine et de l'équilibration du traitement.

L'agoniste^G mu doit être pris après la dernière prise de buprénorphine (après environ 8 heures ou plus tôt si les douleurs sont intenses).

La titration^G de l'agoniste^G doit être faite selon les règles habituelles en tenant compte des coefficients de conversion (cf. tableau 14) et en ayant recours à des interdoses si nécessaire.

2.4.2.2 Fentanyl transdermique

Le fentanyl est un antalgique opioïde^G. Il est commercialisé sous forme de dispositifs transdermiques autocollants dosés à 25, 50, 75 et 100 µg/h (patches). Il est prescrit pour une durée de 28 jours, délivré par périodes de 14 jours, sauf si le médecin demande une délivrance en une seule fois (cf. exemples d'ordonnances).

Selon l'AMM^G, le fentanyl est indiqué dans les « douleurs chroniques cancéreuses intenses ou rebelles aux autres antalgiques en cas de douleurs stables ».

L'utilisation des patches de fentanyl à 25 µg/h est une option thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde^G en cas de douleurs stables, c'est-à-dire sans paroxysme fréquent, sans douleur intense justifiant une voie injectable en raison de sa rapidité d'action, dans les situations suivantes :

- Voie orale impossible dont nausées et vomissements rebelles au traitement (cf. § « Voies alternatives d'administration de la morphine orale »).
- Risque occlusif.
- Malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhée profuse, etc. Insuffisance rénale chronique modérée (excrétion rénale prédominante essentiellement sous forme de métabolites inactifs).
- Polymédication orale gênante pour le malade.

En dehors de ces situations, l'utilisation des patches de fentanyl n'est pas recommandée dans l'initiation d'un traitement opioïde^G car l'adaptation fine des posologies^G est plus délicate (plateau plasmatique en 24 à 72 heures minimum, augmentation initiale obligatoire de 100 % lors du passage de 25 µg/h à 50 µg/h), notamment chez les malades « fragiles » (cf. § « Initiation du traitement par la morphine à libération immédiate »), même s'il existe une étude méthodologiquement rigoureuse en faveur d'une moindre constipation par rapport à la morphine orale LP [AHMEDZAI1997].

Les patches de fentanyl permettent une délivrance systémique continue de fentanyl pendant 72 heures [MUIJSERS2001]. Le fentanyl est absorbé de façon relativement constante. Une modification des conditions cutanées (source externe de chaleur, hyperthermie, irritation, inflammation locale, sueurs...) peut accroître l'absorption du fentanyl. Un érythème cutané ou un prurit peuvent apparaître. Ils disparaissent environ 24 heures après le retrait du dispositif.

Les dispositifs transdermiques ne doivent pas être coupés et doivent être appliqués sur une peau, glabre, plane, propre, non irritée (pas de rasage traumatique récent), non irradiée et totalement sèche ; par exemple au niveau du torse ou du bras. Le changement de patch se fait sur un emplacement cutané différent à chaque pose.

Le fentanyl est métabolisé par le foie. L'élimination se fait par voie rénale (75 % de métabolites inactifs, moins de 10 % sous forme inchangée) et fécale (environ 10 % sous forme de métabolites inactifs). La cinétique semble être peu modifiée par l'insuffisance rénale et par l'épuration extra-rénale. La peau joue le rôle de réservoir.

Les concentrations plasmatiques en fentanyl après application initiale augmentent progressivement et atteignent un plateau entre 24 et 72 heures ; le début d'activité survenant 4 heures environ après l'application. Par sécurité, l'application du patch de fentanyl se fera au moment théorique de la prise du traitement antalgique antérieur (par exemple, 12 heures après la dernière prise de morphine à libération prolongée) en prévoyant une couverture antalgique de type morphine à libération immédiate (interdoses calculées sur la base des 10 % de la dose journalière d'antalgique antérieure au fentanyl). Toujours par sécurité, le changement de produit doit se faire plutôt le soir en raison de la pharmacocinétique. L'augmentation de la posologie^G de fentanyl se fait après une ou deux applications de 72 heures si les prises d'interdoses (hors interdoses pour les soins) sont supérieures à trois ou quatre prises par jour. À partir de 50 µg/h, l'adaptation individuelle se fait par paliers de 30 à 50 % jusqu'à obtention d'une analgésie^G efficace. Les interdoses sont calculées à l'aide des abaques destinées au calcul des équivalences de doses morphine-fentanyl. Deux abaques sont actuellement disponibles : celles fournies par le laboratoire

et celles rapportées par Donner [DONNER1996] qui semblent plus adaptées à la pratique, au moins pour le passage morphine vers fentanyl (cf. tableau 13).

Certains malades présentent, alors qu'ils sont traités depuis plusieurs jours avec une bonne tolérance, une antalgie^G de moins de 72 heures (changement des patchs à 48 heures pour 3,2 % des cas dans une étude sur 569 malades [PAYNE1995]). Les causes précises de cette variation sont mal connues : Phase de plateau à la limite du seuil d'efficacité ou particularité pharmacocinétique individuelle avec passage transcutané accéléré malgré le « calibrage » des patchs ? Dans cette situation, il est proposé de tenter d'abord une augmentation de la dose pour augmenter le taux plasmatique et prolonger la durée d'action (pratique utilisée pour la morphine) puis, en cas de persistance du phénomène et/ou d'apparition d'effets indésirables^G, de repasser à la dose précédente et de réduire la durée d'application à 48 au lieu de 72 heures.

Au-delà de 4 patchs à 100 µg/h en simultané, il convient de discuter d'un changement d'opioïde^G et/ou de voie pour des raisons pratiques : nombre de patchs à coller, risque accru de décollement des patchs, difficulté pour utiliser de nouveaux sites d'application à chaque changement de patch.

Après retrait du dispositif transdermique, la concentration plasmatique diminue de 50 % environ sur une période de 13 à 22 heures. En cas de changement d'opioïde^G, il convient donc d'attendre environ 12 heures après le retrait pour le relais par un autre opioïde^G sauf douleurs très intenses (dans ce cas, recours possible également à la morphine à libération immédiate).

En cas de surdosage^G, le recours à la naloxone sera discuté en fonction du risque respiratoire essentiellement (cf. § « Conduite à tenir en cas de surdosage par morphine orale »).

**Tableau 13 : Equivalences en morphine du Fentanyl transdermique
(morphine / 24 h en fonction du Fentanyl/h)[VIDAL2002]**

Fentanyl transdermique (µg/h)	Equivalence en morphine orale (mg/24h) selon [HAND1990] [VIDAL2002]	Equivalence en morphine orale (mg/24h) selon [DONNER1996]
25	< 135	30-90
50	135-224	91-150
75	225-314	151-210
100	315-404	211-270
125	405-494	271-330
150	495-584	331-390
175	585-674	391-450
200	675-764	451-510
225	765-854	511-570
250	855-944	571-630
275	945-1034	631-680
300	1035-1124	681-750

EXEMPLE D'ORDONNANCE EN RELAIS D'UN TRAITEMENT PAR MORPHINE ORALE

- Un patch à cinquante microgrammes par heure de Durogesic® tous les trois jours pendant vingt-huit jours¹.
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI² à vingt milligrammes toutes les heures, selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de quatre interdoses successives à une heure d'intervalle et/ou six interdoses par jour). Douze boîtes³.

¹ Délivrance en une fois possible si mentionnée par le médecin

² Gél d'Actiskénan® ou cp de Sévrédol® ou ampoule de morphine buvable.

³ Le nombre de boîtes est facultatif, mais il précise au pharmacien le nombre de boîtes à délivrer. Il correspond au nombre de prises maximales d'interdoses pour 28 jours. Attention à ne pas favoriser un stockage excessif lors des prescriptions suivantes.

2.4.2.3 Fentanyl transmuqueux

L'antalgique opioïde^G de l'Actiq® est du citrate de fentanyl commercialisé sous forme de comprimés avec dispositif pour application buccale. Les unités sont dosées à 200, 400, 600, 800, 1 200 ou 1 600 µg fournies en boîtes de 3 ou 30 unités pour chaque dosage. La prescription s'est faite à partir de novembre 2001 dans le cadre d'une ATU^G (Autorisation Transitoire d'Utilisation) puis d'une AMM^G à partir de mars 2002. Les conditions de prescription et de délivrance sont les suivantes : prescription de 28 jours avec délivrance fractionnée de 7 jours. Cette délivrance fractionnée peut être annulée si le médecin le mentionne sur l'ordonnance.

Les données de cinétique indiquent qu'environ 25 % de la dose totale de fentanyl sont absorbés en 5 à 10 minutes environ par la muqueuse buccale et deviennent disponibles sur le plan systémique. Le reste de la dose totale (soit 75 %) est dégluti avec la salive et ensuite lentement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette fraction (soit 25 % de la dose totale) échappe à la métabolisation lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique, ce qui explique le maintien d'une antalgie^G pendant environ 2 heures. La biodisponibilité^G généralement observée (50 %) se répartit en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente. C'est l'absorption transmuqueuse qui permet l'apparition de l'antalgie^G entre les 15^e et 60^e minutes après le début de l'administration du comprimé de fentanyl.

L'indication thérapeutique est actuellement « le traitement des accès douloureux^G paroxystiques chez des malades recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse » (AMM^G du 14 mars 2002). L'accès douloureux^G est défini comme une exacerbation passagère d'une douleur chronique chez des malades présentant des douleurs chroniques par ailleurs contrôlées par un traitement de fond. Le prix du traitement doit être pris en considération par rapport à la morphine.

L'Actiq® n'a pas l'AMM^G pour le traitement de fond de la douleur ou pour titrer une douleur traitée par un autre opioïde^G ni un traitement préventif de la douleur des gestes ou des soins douloureux.

Concernant le mode d'administration, les malades doivent placer le comprimé avec dispositif pour application buccale dans la bouche entre la joue et la gencive (zone étendue de muqueuse), en déplaçant activement le comprimé au contact de la muqueuse jugale, afin d'optimiser le passage du fentanyl par voie transmuqueuse. Il faut laisser fondre le comprimé, ne pas le croquer, ni le sucer car l'absorption du fentanyl par la muqueuse buccale est plus rapide que l'absorption systémique par voie gastro-intestinale. Les malades souffrant de sécheresse buccale peuvent boire un peu d'eau avant utilisation pour humidifier la muqueuse buccale. Aucun essai n'a encore été mené en cas de mucite et la prudence s'impose dans cette situation en raison d'un risque d'absorption accrue.

La posologie^G chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans (pas d'essai disponible avant 15 ans) doit être adaptée individuellement par le prescripteur jusqu'à obtention d'un effet antalgique adéquat, sans effet indésirable^G inacceptable. Le schéma de titration^G ci-après est recommandé pour chercher la dose efficace :

- Commencer par une unité dosée à 200 µg :
- T 0 min : Frotter la muqueuse avec 1 unité d'Actiq® jusqu'à dissolution complète (15 minutes).
- T 15 min : Attendre encore 15 minutes supplémentaires.
- T 30 min : Si nécessaire, prendre une deuxième unité de 200 µg à faire dissoudre en 15 minutes. En aucun cas il ne faut utiliser plus de 2 unités pour traiter un même accès douloureux^G paroxystique.
- Tester la même dose lors d'au moins 3 accès douloureux^G successifs :
 - Si soulagement satisfaisant avec 1 unité : la dose efficace est déterminée,
 - Si soulagement non satisfaisant avec 1 unité après 30 minutes : la dose efficace n'est pas atteinte. Utiliser le dosage immédiatement supérieur à nouveau pour 3 accès douloureux^G successifs.

Au cours des essais cliniques, il n'a pas été établi de relation entre la dose de fentanyl transmuqueux efficace dans les accès douloureux^G et la dose du traitement opioïde^G de fond. Sous un traitement opioïde^G de fond bien conduit, les malades ne doivent pas présenter plus de 4 accès par jour. Une fois que la dose efficace de fentanyl a été déterminée (c'est-à-dire qu'un accès douloureux^G est traité par une seule unité), les malades doivent utiliser cette dose sans dépasser 4 unités par jour. En cas de réapparition d'une inefficacité thérapeutique, il n'existe aucune procédure établie actuellement. La procédure recommandée pour la titration^G peut être reprise. La dose de fond peut également être augmentée en se basant sur la clinique (cf. « Titration »).

À noter qu'en postopératoire, 200 µg de fentanyl transmuqueux sont retrouvés équivalents à 2 mg de morphine IV ce qui ne peut donner qu'une indication très imparfaite des coefficients de conversion [LANCELICHTOR1999] (cf. tableau 14).

Le traitement par Actiq® peut être immédiatement arrêté lorsqu'il n'est plus nécessaire, chez des malades continuant leur traitement antalgique opioïde^G de fond. En cas d'amélioration des douleurs permettant une diminution du traitement opioïde^G, l'arrêt progressif du traitement commencera par l'arrêt de l'Actiq®. Le

traitement de fond sera ensuite suspendu en général en quelques jours sur la base de la clinique (cf. § « Arrêt de la morphine orale »).

Concernant la tolérance, aucune étude clinique spécifique n'a été menée avec Actiq® dans une population âgée. Cependant, au cours des études cliniques, les doses démontrées efficaces chez les malades de plus de 65 ans étaient inférieures à celles qui sont utilisées chez les malades plus jeunes.

La recherche de la dose efficace doit être effectuée avec précaution chez les malades présentant des perturbations de la fonction hépatique et rénale.

Les effets indésirables^G observés sous traitement par Actiq® sont ceux qui sont typiques des opioïdes^G. Souvent, ils disparaissent ou diminuent d'intensité au cours du traitement. Néanmoins, ces effets sont prévisibles et doivent être anticipés afin d'optimiser le traitement. Ces effets n'ont pas été observés dans le cadre des douleurs cancéreuses déjà prises en charge par un traitement de fond opioïde^G.

Les contre-indications et/ou précautions d'emploi sont les suivantes :

- intolérance ou hypersensibilité connue au fentanyl ou à l'un des excipients ;
- traitement des douleurs d'origine non cancéreuse, notamment en postopératoire ;
- absence d'un traitement par opioïdes^G à libération prolongée (oral ou transdermique) ;
- prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ;
- chaque unité contient 2 g de glucose : en tenir compte, le cas échéant, et ne pas administrer en cas de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ;
- ne pas associer aux opioïdes^G agonistes^G-antagonistes^G.

2.4.2.4 Hydromorphone

L'hydromorphone (Sopidone LP®) est un dérivé semi-synthétique de la morphine introduit en clinique depuis 1926 [NATHANSON1935]. Il s'agit d'un agoniste^G opioïde^G pur actif sur les récepteurs mu et delta. Ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacologiques sont proches de celles de la morphine [CONE1977] [QUIGLEY2001].

Dans deux essais pharmacocinétiques en dose unique, les constantes retrouvées étaient les suivantes : T_{max} : environ 1 heure et T_{1/2} entre 2 et 4 heures. Après administration orale, sa biodisponibilité^G est de l'ordre de 50 % (20 à 40 % pour la morphine). L'hydromorphone subit une métabolisation hépatique principalement en hydromorphone 3 glucuronide (H3G) mais pas en hydromorphone 6 glucuronide [ZHENG2002] contrairement à la morphine qui donne un dérivé 6 Glucuronide actif (cf. « Mise en œuvre de la rotation »). Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence d'activité pharmacologique des métabolites, la surveillance de la fonction rénale reste nécessaire en cas d'effets indésirables^G.

L'excrétion se fait surtout par voie urinaire sous forme métabolisée (94 %) [VALLNER1981] [RITSCHER1987]. Il existe une excrétion fécale à l'issue d'un cycle entéro-hépatique [BABUL1992].

L'hydromorphone a montré une efficacité clinique et une tolérance comparables à la morphine [JACOX1994] [CHEN1991].

Le rapport équianalgique est d'environ 1 mg d'hydromorphone pour 7,5 mg de morphine (variation de 3 pour 1 à 7,5 pour 1 selon les études [MAHLER1975] [BRUERA1996] [LAWLOR1997] [MORIARTY1999]).

Ce produit est actuellement commercialisé en France sous forme de gélules de 4, 8, 16 et 24 mg d'une durée d'action de l'ordre de 12 heures. Les gélules peuvent être ouvertes car elles contiennent des granules à libération prolongée ; ces granules ne doivent pas être pilés (voie orale ou sonde gastrique de diamètre supérieur ou égal à 16 G, extrémité distale ouverte ou pores latéraux).

L'hydromorphone est indiquée dans « le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine » (AMM^G).

2.4.2.5 Méthadone

En France, la méthadone est actuellement réservée au traitement de substitution des addictions aux opioïdes^G, sous forme de sirop en récipient unidose de 5, 10, 20, 40 et 60 mg (AMM^G). Cependant, elle est utilisée, notamment dans les pays anglo-saxons, dans les douleurs mal soulagées par la morphine (même à hautes doses) et/ou lorsque cette dernière induit trop d'effets indésirables^G (cf. § «La rotation des opioïdes») [ROGERS1988] [GALER1992B] [FAINSINGER1993][HAND1990] [CREWS1993] [HAND1990] [MORLEY1993] [DECONNO1996] [MANFREDI1997] [FITZGIBBON1997] [RIPAMONTI1997] [RIPAMONTI1998C].

Son mécanisme d'action est original puisqu'elle se comporte non seulement comme un agoniste^G des récepteurs des opioïdes^G, notamment de type mu, mais également comme antagoniste^G des récepteurs NMDA^G (N-Méthyl-D-Aspartate) [EBERT1995] [GORMAN1997] impliqués dans les phénomènes de sensibilisation centrale qui apparaissent dans les douleurs persistantes, notamment neuropathiques^G [CODERRE1993] [HAND1990] [DICKENSON1997G].

Sa biodisponibilité^G par voie orale est voisine de 70 %. Le pic plasmatique est obtenu 5 heures après la prise orale. La fixation tissulaire est importante mais variable selon les organes (moindre dans le cerveau et le sang, plus importante dans le rein, le foie le poumon et la rate). Elle est métabolisée par le foie en dérivés N-déméthylés pour former des pyrrolidines et de la pyrroline. Son élimination est rénale pour 40 % en administration chronique (19 % en administration aiguë) sous forme inchangée et métabolisée. Son élimination fécale se fait sous forme métabolisée.

L'antalgie^G induite par la méthadone est similaire à celle résultant de la morphine, mais de plus longue durée (4 à 8 heures). Son utilisation est parfois délicate du fait de la grande variabilité de sa demi-vie plasmatique qui est en moyenne de 25 heures, mais peut être de 13 à 55 heures. L'adaptation des doses doit donc être particulièrement soignée. La période d'adaptation du traitement dure en moyenne une semaine. Les doses sont administrées trois fois par jour puis la fréquence d'administration s'étale pour ne plus être parfois que de une à deux fois par jour.

2.4.2.6 Oxycodone

L'oxycodone est un opioïde^G agoniste^G pur. Une partie de son action s'expliquerait par la mise en jeu des récepteurs delta [ROSS1997]. Après absorption orale, le premier passage hépatique est faible et la biodisponibilité^G est de 60 à 87 % [POYHIA1992] [LEOW1992].

L'oxycodone est métabolisée au niveau hépatique (complexe CYP2D6 du cytochrome^G P450) en noroxycodone, oxymorphone, et noroxymorphone ; métabolites eux-mêmes glucurono-conjugués. La noroxycodone qui est le principal métabolite n'a pas d'activité connue. L'oxymorphone est un antalgique plus puissant que la molécule mère mais sa concentration plasmatique ne représente que le trentième de la concentration d'oxycodone [KAIKO1996] ; [HEISKANEN2000]. Il est admis que l'action de l'oxycodone ne s'explique pas par les métabolites [HEISKANEN1998] [KAIKO1996], mais un rôle significatif de l'oxymorphone dans l'antalgie^G ne peut pas être définitivement exclu. L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés principalement par le rein [POYHIA1991].

Quatre essais randomisés conduits en double aveugle ont été réalisés comparant l'oxycodone à libération prolongée soit à l'hydromorphone, soit à la morphine à libération prolongée, soit à une autre forme d'oxycodone [HAGEN1997] [HEISKANEN1997] [BRUERA1998] [PARRIS1998]. Aucun de ces essais n'a mis en évidence de différence entre les traitements évalués. De plus, l'étude menée par Heiskanen *et al* [HEISKANEN1997] pose un problème méthodologique (malgré un effet période, les auteurs ont comparé les deux traitements sur l'ensemble des deux périodes).

L'oxycodone est commercialisée en France sous une forme à libération prolongée (Oxycontin LP® 10, 20 et 40, 80 mg). L'indication de l'AMM^G la réserve au traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.

Le délai d'action après prise orale d'oxycodone à libération prolongée est de 45 à 60 minutes avec un pic d'efficacité atteint entre la 2^e et la 4^e heure [SUNSHINE1996].

La durée d'action est de 12 heures (T max. = 2, 6 heures ; T 1/2 = 8 heures [MANDEMA1996]. Lors des prises répétées d'oxycodone à libération prolongée, l'équilibre plasmatique est atteint en 24 heures [REDER1996] permettant des ajustements de dose quotidiens si nécessaire. L'oxycodone LP a fait la preuve de son action dans un modèle de douleur neuropathique^G (douleurs post-zostériennes [WATSON1998]. Il n'existe pas de données publiées dans les situations d'insuffisance rénale ou hépatique modérée qui permette sans arrière-pensée de recommander l'utilisation d'emblée de la forme LP. L'utilisation d'une forme LP est contre-indiquée en situation d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Il existe une forme suppositoire dosée à 20 mg (Eubine®). La commercialisation de l'oxycodone à libération immédiate orale et sous forme injectable est attendue.

2.4.2.7 Péthidine

La péthidine n'existe pas sous forme orale. Le Dolosal® n'est plus commercialisé en France depuis 2002. Un générique est encore disponible auprès du laboratoire Renaudin sous la même présentation (100 mg/2 mL), mais il est pour le moment réservé aux hôpitaux. La péthidine a perdu de son intérêt depuis la mise à disposition d'autres opioïdes^G. Son intérêt supposé, en l'absence d'étude contrôlée, réside dans son action antispasmodique lors des carcinomatoses péritonéales.

Au total : troisième niveau, les antalgiques opioïdes forts

Au total

Troisième niveau : les antalgiques opioïdes^G forts

En ville, les prescriptions d'opioïdes^G doivent être rédigées en toutes lettres sur des ordonnances sécurisées. Toutes les formes orales de morphine et la plupart des opioïdes^G peuvent être prescrits pour une période maximale de 28 jours.

Pour les formes injectables, la prescription est limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'utilisation par un « système actif de perfusion ».

À l'hôpital, la prescription ne nécessite pas obligatoirement une ordonnance sécurisée et dans la pratique elle peut varier en fonction du circuit du médicament adopté par chaque établissement.

En cas de vol ou perte d'ordonnances sécurisées, il faut faire une déclaration au Conseil départemental de l'Ordre, à l'Inspection régionale de la pharmacie ainsi qu'au Commissariat de Police ou à la Gendarmerie du lieu d'exercice.

Standards

Les antalgiques opioïdes^G forts sont utilisés dans les douleurs d'intensité modérée à forte.

Sauf situation particulière, la morphine orale est l'opioïde^G de niveau 3 OMS de première intention.

Dans tous les cas, chez un malade traité auparavant par un autre opioïde^G fort, la dose de départ de morphine doit être adaptée en tenant compte des coefficients de conversion de doses équianalgiques.

Compte tenu du recours possible aux interdosés, il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion.

L'utilisation de la morphine orale doit être précoce en cas de douleur résistante aux traitements de niveaux 1 et 2.

La morphine doit être prescrite sous forme orale soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération immédiate (LI), soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération prolongée (LP) soit en solution de chlorhydrate de morphine (préparations magistrales ou commercialisées).

Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour le traitement des accès douloureux^G prévisibles ou non prévisibles chez les malades ayant un traitement de fond par opioïdes^G. Ces interdosés doivent être calculés en fonction de la dose journalière d'opioïdes^G.

Au moment de la titration^G initiale, une auto-évaluation (notamment à domicile) ou une hétéro-évaluation quotidienne voire pluri-quotidienne est nécessaire afin de juger de l'efficacité antalgique et de détecter les effets indésirables^G.

Il n'y a pas de limite supérieure aux doses d'opioïdes^G agonistes^G purs tant que les effets indésirables^G peuvent être contrôlés.

(suite)

Options

La titration^G initiale et ultérieure (réajustement posologique) des opioïdes^G de niveau 3 peut se faire, soit par une forme à libération prolongée associée à une forme à libération immédiate, soit par une forme à libération immédiate seule notamment chez les malades « fragiles ».

La buprénorphine ne peut être recommandée en tant qu'opioïde^G de niveau 3 OMS depuis la mise à disposition d'autres opioïdes^G.

L'utilisation des patchs de fentanyl à 25 µg / h est une option thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde^G en cas de douleurs stables, c'est-à-dire sans paroxysme fréquent, sans douleur intense justifiant une voie injectable en raison de sa rapidité d'action, dans les situations suivantes :

Voie orale impossible dont nausées et vomissements rebelles au traitement.

Risque occlusif.

Malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhée profuse, etc.

Insuffisance rénale.

Polymédication orale gênante pour le malade.

L'hydromorphone est indiquée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.

L'oxycodone est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.

La péthidine a perdu de son intérêt en tant qu'opioïde^G de niveau 3 OMS depuis la mise à disposition d'autres opioïdes^G.

Le fentanyl transmuqueux est uniquement un des traitements des accès douloureux^G, en complément d'un traitement opioïde^G de fond, chez des malades présentant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Son prix doit être pris en considération (recommandation, accord d'experts)

Lorsqu'un opioïde^G entraîne des effets indésirables^G rebelles, les options sont le changement de mode d'administration ou le changement d'opioïde^G (rotation) :

- L'existence de douleurs très instables et intenses oriente plutôt vers une voie intraveineuse ou sous-cutanée avec antalgie^G autocontrôlée.

- Dans les autres situations (douleurs stables et/ou modérées), la rotation et/ou la voie intraveineuse ou sous-cutanée avec antalgie^G autocontrôlée sont des possibilités.

Recommandations

Chaque interdose d'opioïde^G à libération immédiate correspond à 10 % de la dose journalière d'opioïde^G à libération prolongée.

Lorsque l'administration par voie orale est impossible, l'administration transcutanée (fentanyl) ou parentérale continue (morphine) avec antalgie^G autocontrôlée est privilégiée par rapport aux autres voies plus invasives.

Le choix des doses doit tenir compte des rapports équianalgiques.

Les autres voies d'administration de la morphine et des opioïdes^G sont d'indications rares. Elles doivent être utilisées en tenant compte du ratio bénéfice / risque mais aussi de la formation des personnels, de l'entourage et des contraintes du suivi, notamment à domicile.

2.4.3 La rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes^G se définit par le changement d'un opioïde^G par un autre et se pratique en cas de diminution du ratio bénéfice / risque. Elle a pour objectif principal la réduction des effets indésirables^G du précédent traitement. Ce concept, qui reste discuté, est né dans les pays anglo-saxons et a été facilité par la grande diversité d'opioïdes^G et de formes galéniques disponibles dans ces pays. En France, les possibilités de rotation se sont accrues bien que certains médicaments et que certaines formes galéniques manquent encore.

La rotation des opioïdes^G est une approche thérapeutique qui s'intègre dans la stratégie de prise en charge de la douleur cancéreuse au long cours. Reste que si dans la plupart des études, le bénéfice clinique de la rotation paraît satisfaisant, il faut souligner qu'il s'agit le plus souvent d'études rétrospectives où il existe peu de renseignements sur les caractéristiques des malades, de leurs douleurs (type physiopathologique, intensité...) et de leur retentissement émotionnel (effet placebo). De plus, le recours aux traitements spécifiques d'une composante neuropathique et/ou aux symptômes associés (dépression...) apparaît rarement. Des études prospectives pour évaluer la place de chaque opioïde^G sont donc nécessaires.

La rotation des opioïdes^G doit être envisagée de façon réfléchie. La survenue d'effets indésirables^G lors de l'augmentation des doses d'un opioïde^G chez un malade n'implique pas *ipso facto* une rotation. Elle nécessite avant tout une analyse rigoureuse de leur cause, de l'état physiologique du malade (notamment insuffisance rénale, déshydratation...), des mécanismes physiopathologiques des douleurs (composante neuropathique...), de l'état émotionnel du malade. Par exemple, des vomissements apparaissant chez un malade atteint d'un cancer de la tête du pancréas traité par opioïdes^G peuvent être induits par le traitement, mais peuvent aussi révéler une occlusion duodénale. Par ailleurs, si les opioïdes^G ont potentiellement les mêmes effets indésirables^G, il existe de grandes variations inter et intra-individuelles dans la tolérance de chaque malade vis-à-vis des différents opioïdes^G.

2.4.3.1 Indications

Dans la littérature, l'indication principale de la rotation des opioïdes^G est la survenue d'effets indésirables^G rebelles (en particulier troubles des fonctions cognitives, hallucinations, myoclonies et nausées), malgré un traitement symptomatique adéquat (le plus souvent lors de fortes doses d'opioïdes^G).

La pratique d'une rotation systématique d'opioïdes^G (changement d'opioïde^G après un certain temps de traitement malgré une bonne antalgie^G et l'absence d'effets indésirables^G) dans l'optique de prévenir la survenue d'un phénomène de tolérance aux effets antalgiques d'un opioïde^G (cf. *infra*) ne paraît pas souhaitable. En effet, il existe une littérature abondante suggérant que ce phénomène, modéré chez les malades douloureux, n'est pas un frein à leur soulagement [FOLEY1993] [COYLE1993] [FOLEY1991] [COLLIN1993] [SCHUG1992] [PORTENOY1990A] [ZENZ1992]. Par ailleurs, il ne paraît pas indiqué de déstabiliser systématiquement et régulièrement un traitement efficace et bien toléré pour prévenir ce phénomène de tolérance.

L'autre indication de la rotation est la survenue heureusement exceptionnelle d'un phénomène de résistance aux opioïdes^G, défini non seulement par une absence d'efficacité de l'opioïde^G, mais également par une absence d'effet indésirable^G malgré une augmentation massive et rapide des doses de l'opioïde^G.

2.4.3.2 Bases pharmacologiques de la rotation des opioïdes

En réalité, ni la justification d'un point de vue fondamental ni le bénéfice clinique réel de la rotation des opioïdes^G ne sont établis. Cette pratique est purement empirique en raison de la connaissance imparfaite des mécanismes physiopathologiques de la douleur cancéreuse et du mode d'action intime des opioïdes^G.

Trois hypothèses principales justifient le recours à la rotation.

◆ Les mécanismes d'action diffèrent selon les opioïdes^G

Les mécanismes d'action qui sous-tendent les effets, entre autres antalgiques, des différents opioïdes^G ne sont pas strictement identiques. Les différents opioïdes^G interagissent différemment avec les principaux récepteurs mu, delta et kappa (affinité^G différente vis-à-vis d'un même récepteur [DHAWAN1996]). Ceci pourrait s'expliquer par une action sur des sous-types de récepteurs différents (par exemple mu 1 ou mu 2), mais les preuves manquent. Il est donc possible qu'en fonction du type de douleur et également du contexte (antalgie^G insuffisante, effets indésirables^G, voie d'administration devenue inadaptée...), un opioïde^G soit plus pertinent qu'un autre.

Par exemple, il a été montré chez l'animal que les agonistes^G des récepteurs kappa étaient plus efficaces dans le soulagement des douleurs viscérales que les autres agonistes^G mu et delta [SENGUPTA1996] [FRIESE1997]. Autre exemple, la méthadone qui agit sur l'ensemble des récepteurs des opioïdes^G comme la morphine, agirait également sur les récepteurs NMDA^G (N-Méthyl-D-Aspartate) impliqués dans la plasticité neuronale (cf. § « Réglementation de la prescription, dispensation et administration des médicaments classés comme stupéfiants ») [EBERT1997] [GORMAN1997].

◆ Un métabolisme différent selon les opioïdes^G

Les opioïdes^G n'ont pas les mêmes voies de biotransformation et les différents métabolites pourraient avoir un rôle non seulement dans les effets antalgiques mais également dans les effets indésirables^G, par exemple, la morphine 6 glucuronide (M6G). D'une façon générale, beaucoup d'inconnues persistent concernant le rôle des métabolites des différents opioïdes^G.

Dans le même ordre d'idée, l'accumulation des métabolites opioïdes^G en cas d'insuffisance rénale, hépatique mais aussi chez des malades ayant une fonction rénale apparemment normale, favorise la survenue d'effets indésirables^G comme la somnolence, la confusion, les hallucinations, les myoclonies, les nausées ou les vomissements. Le métabolite glucuronide-6 n'existe pas pour tous les opioïdes^G. L'hydromorphone par exemple, possède une fonction cétone en position 6 et ne peut donc pas être métabolisée en hydromorphone 6 glucuronide. Ceci justifie l'administration d'un autre opioïde^G au métabolisme différent en cas d'effets indésirables^G mal contrôlés induits par le premier traitement.

◆ La tolérance croisée partielle entre opioïdes^G

La tolérance ou accoutumance se définit en clinique comme la nécessité d'augmenter les doses d'un opioïde^G donné pour obtenir le même effet. Sur un plan pharmacologique, cela correspond au déplacement vers la droite d'une courbe dose-réponse pour un opioïde^G donné. Elle est constituée par deux phénomènes étroitement intriqués, l'un purement « pharmacologique » et l'autre « comportemental ». On observe rarement ce phénomène pour l'ensemble des effets d'un opioïde^G, mais seulement pour un ou quelques-uns d'entre eux. Par exemple, chez l'homme, il n'y a pas de tolérance aux effets des opioïdes^G sur le tractus digestif : la constipation est l'un des effets indésirables^G les plus gênants de l'administration chronique d'un opioïde^G car il se maintient dans le temps. En revanche, l'action émétisante de la morphine, lorsqu'elle existe, disparaît assez vite (environ une semaine) lors d'une utilisation rationnelle de l'antalgique, ce qui témoigne du développement relativement rapide d'une tolérance à cet effet.

Si certaines des données citées antérieurement suggèrent que le développement d'une tolérance vis-à-vis de l'effet antalgique des opioïdes^G est très limité, cet effet peut néanmoins être observé. Cette tolérance conduira alors à une augmentation compensatrice progressive des doses d'opioïdes^G avec, pour conséquence possible, l'apparition ou l'aggravation de certains effets indésirables^G eux-mêmes non soumis à tolérance. Les mécanismes en cause dans le développement possible de la tolérance sont complexes. Brièvement, il peut s'agir soit d'une modification au niveau des récepteurs opioïdes^G soit de la mise en jeu de peptides « anti-opioïdes^G ».

Ces différents mécanismes ne sont pas exclusifs et varient probablement selon les opioïdes^G ce qui peut expliquer qu'il existe chez un malade une tolérance à un produit mais pas un autre. On dit qu'il n'y a alors pas de tolérance croisée entre les deux produits ou elle peut-être partielle. Ceci justifie actuellement la rotation entre opioïdes^G.

2.4.3.3 Mise en œuvre de la rotation

Il est actuellement possible de réaliser une rotation des opioïdes^G entre tous les agonistes^G purs. En cas de survenue d'effets indésirables^G ou de tolérance à l'effet antalgique de la morphine, les données actuelles ne permettent pas de recommander un ordre de rotation ou un opioïde^G plutôt qu'un autre.

La rotation doit tenir compte des doses équiantalgiques. Les ratios proposés ne sont qu'indicatifs compte tenu du manque actuel de données, et le changement de produit doit conduire à une surveillance accrue. Les coefficients de conversion entre opioïdes^G sont très difficiles à préciser et varient d'un auteur à l'autre (cf. tableau 14) ; ils constituent une estimation qui sera affinée pour chaque malade par l'observation clinique. La méthode de titration^G par interdosages pallie l'absence de coefficients de conversion rigoureux. Il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion.

Les agonistes^G purs autres que la morphine les plus utilisés sont administrés soit par voie orale (hydromorphone, oxycodone et méthadone), soit par voie transdermique (fentanyl).

Le passage morphine - hydromorphone s'effectue simplement par adaptation des doses sur la base d'un rapport équiantalgique de l'ordre de 7,5 soit 1 mg d'hydromorphone pour 7,5 mg de morphine orale. La première prise d'hydromorphone se situe à l'heure théorique de la prise suivante de morphine en remplacement de celle-ci. Dans le sens inverse, la morphine sera débutée 12 heures après la dernière prise d'hydromorphone LP.

Pour l'oxycodone orale, les données sont plus complètes selon une récente étude [PEREIRA2001] : lors d'un passage de la morphine à l'oxycodone, 2 mg morphine orale = 1 mg oxycodone orale ; lors d'un passage de l'oxycodone à la morphine, 1 mg oxycodone orale = 1,5 mg morphine orale.

La rotation avec le fentanyl transdermique est plus délicate. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) propose un rapport équiantalgique fentanyl transdermique/morphine orale de 1/150 donnant une équivalence de 25 µg/h de fentanyl transdermique pour 60 mg de morphine orale par jour. En fait, la pratique montre que 25 µg/h de fentanyl transdermique correspondrait souvent à une dose inférieure à 60 mg (estimée entre 40 et 50 mg de morphine en dehors de toute étude contrôlée). Par sécurité, dans le cas d'un passage morphine-fentanyl, l'application du patch de fentanyl se fera au moment théorique de la prise du traitement antalgique antérieur (par exemple, 12 heures après la dernière prise de morphine à libération prolongée) en prévoyant une couverture antalgique de type morphine à libération immédiate (interdosages calculés sur la base des 10 % de la dose journalière d'antalgique antérieure au fentanyl). Toujours par sécurité, le changement de produit se fera plutôt le soir en raison de la pharmacocinétique. Dans le cas d'un passage fentanyl-morphine, il est préconisé d'attendre environ 12 heures après le retrait du patch pour la première administration de morphine orale et d'accroître la surveillance pendant environ 24 heures. D'autres opioïdes^G agonistes^G purs existent en France, mais leur utilisation est réduite. Ainsi, l'indication actuelle de la méthadone, retenue par l'AMM^G, n'inclut pas le traitement des douleurs, mais uniquement la substitution chez les toxicomanes. Il en est de même du sufentanil (et du fentanyl injectable) qui est seulement disponible par voie injectable pour la douleur postopératoire et réservé à l'usage hospitalier.

Tableau 14 : Coefficients de conversion estimés des principaux opioïdes de niveaux 2 et 3 OMS.

DCI ¹	Rapport de doses équianalgiques ²	Équivalence de la dose de morphine orale
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de dextropropoxyphène ≈ 10 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de codéine ≈ 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine ≈ 20 mg de morphine
Péthidine	1/5	50 mg de péthidine ≈ 10 mg de morphine
Tramadol	1/5	50 mg de tramadol ≈ 10 mg de morphine
Morphine orale	1	opioïde étalon
Morphine intra-veineuse	3	3,33 mg de morphine IV ≈ 10 mg de morphine orale
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine sc ≈ 10 mg de morphine orale
Dextromoramide ³	2	5 mg de dextromoramide ≈ 10 mg de morphine
Oxycodone	2	5 mg d'oxycodone ≈ 10 mg de morphine
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone ≈ 30 mg de morphine
Buprénorphine	30	0,2 mg de buprénorphine ≈ 6 mg de morphine
Nalbuphine	2	5 mg de nalbuphine sc ≈ 10 mg de morphine orale
Méthadone	3-4	1 mg de méthadone ≈ 3-4 mg de morphine si morphine orale ≤ 90 mg/j
Méthadone	10	1 mg de méthadone ≈ 10 mg de morphine si morphine orale > 90 mg/j
Fentanyl transdermique	≈ 150	cf. tables de conversion spécifiques du fentanyl transdermique

¹. Dénomination Commune Internationale ; ². Dose de morphine orale / dose de l'opioïde ; données issues des résumés caractéristiques produits identiques à celles issues de la pratique clinique ; ³. Supprimé courant 2000.

Au total : La rotation des opioïdes

Au total

La rotation des opioïdes^G

La rotation des opioïdes^G se définit par le changement d'un opioïde^G par un autre et se pratique en cas de diminution du ratio bénéfice / risque.

Standards

L'indication principale de la rotation des opioïdes^G est la survenue d'effets indésirables^G rebelles (en particulier : troubles des fonctions cognitives, hallucinations, myoclonies et nausées), malgré un traitement symptomatique adéquat (le plus souvent lors de fortes doses d'opioïdes^G).

L'autre indication de la rotation est la survenue heureusement exceptionnelle d'un phénomène de résistance aux opioïdes^G, défini non seulement par une absence d'efficacité de l'opioïde^G, mais également par une absence d'effet indésirable^G malgré une augmentation massive et rapide des doses de l'opioïde^G.

Option

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes^G entre tous les agonistes^G purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone.

Recommandations

La survenue d'effets indésirables^G lors de l'augmentation des doses chez un malade n'implique pas systématiquement une rotation des opioïdes^G.

Pour réaliser une rotation, il n'existe pas de critères de choix validés permettant de privilégier l'ordre ou le choix des opioïdes^G en dehors des précautions d'emploi et contre-indications de chacun.

La rotation doit tenir compte des doses équianalgiques, mais il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion.

2.5 Méthodes relevant d'équipes spécialisées

Si les méthodes antalgiques sus-citées ne sont toujours pas efficaces, on pourra envisager d'autres méthodes dont les indications sont rares et à poser par une équipe spécialisée, dotée du plateau technique adéquat. Cependant, elles doivent être envisagées suffisamment tôt pour éviter des indications en phase avancée de cancer chez un malade épuisé : il s'agit d'une vraie difficulté car les indications restent sujettes à débat entre des experts encore trop peu nombreux et en l'absence d'études contrôlées en nombre suffisant. Ces méthodes ne doivent être mises en œuvre qu'après s'être assuré que le suivi régulier pourra être effectué par un médecin et un personnel formés à leur maniement. Un travail en réseau impliquant médecine de ville, structures de cancérologie et structures de lutte contre la douleur chronique rebelle est une nécessité. Ces méthodes ne sont qu'évoquées dans ce document.

2.5.1 Morphinothérapie

La voie intrathécale : Un cathéter flottant dans le liquide céphalo-rachidien, introduit en général au niveau lombaire, est « tunnelisé » sous la peau et relié si possible à un réservoir sous-cutané. Une infusion continue est réalisée par une pompe portable externe, au moyen d'une aiguille d'Huber fixée dans le réservoir. Si la PCA par voie intrathécale est toujours possible, elle nécessite, plus que jamais, l'adhésion du malade et le suivi médical et paramédical attentif et compétent. Cette voie est préconisée dans les douleurs chroniques sous diaphragmatiques. Elle procure une antalgie^G puissante [LAZORTHES2000].

La voie péridurale : Elle n'offre aucun intérêt par rapport à la voie intrathécale dans ces douleurs chroniques pour différentes raisons et notamment : pose plus délicate, efficacité inférieure et plus aléatoire (« antalgie^G en mosaïque » par diffusion inhomogène dans l'espace virtuel péridural), risque d'arachnoïdite inflammatoire au long cours...

La voie intracérébroventriculaire : Un cathéter introduit, par un trou de trépan, dans un des deux ventricules latéraux cérébraux est relié à un réservoir extériorisé. C'est une voie d'exception en cas de douleurs généralisées mais surtout de cancers ORL avancés. Elle procure elle aussi une antalgie^G très puissante.

Les doses efficaces pour la morphine varient en fonction du mode d'administration. En moyenne pour un adulte de 70 kg, les correspondances suivantes sont admises :

- 10 mg de morphine voie IV ;
- 1 mg par voie péridurale ;
- 0,1 à 0,5 mg par voie intrathécale ;
- 0,01 à 0,05 mg par voie intracérébroventriculaire.

Les voies centrales peuvent faire appel à des injections itératives ou à des perfusions continues [GREENBERG1982].

2.5.2 Autres méthodes

D'autres méthodes très spécialisées doivent être connues :

- L'emploi d'antagonistes^G des récepteurs NMDA^G (kétamine...) à visée antalgique, d'anesthésiques locaux, de clonidine...
- Les indications neurochirurgicales (chirurgie de section, blocs neurolytiques, neurostimulations) sont de plus en plus rares et nécessitent l'intervention de structures spécialisées [DECASTRO1991].
- Certains blocs neurolytiques peuvent être indiqués de façon précoce, avant le recours aux opioïdes^G à fortes doses, par des équipes pluridisciplinaires bien entraînées malheureusement trop rares : douleur sévère bien localisée, douleur du plexus solaire dans le cancer du pancréas [ISCHIA1992] [LILLEMOE1993]. La place des radiologues dans ces techniques est aujourd'hui reconnue.
- La destruction de métastases hépatiques ou osseuses par embolisation, alcoolisation ou radiofréquence, la cimentoplastie ou la radiothérapie métabolique de métastases osseuses sont d'autres méthodes antitumorales et antalgiques dont la place doit être précisée.

Au total : Les traitements relevant d'équipes spécialisées

Au total

Les traitements relevant d'équipes spécialisées

Les traitements relevant d'équipes spécialisées sont :

- L'emploi d'antagonistes^G des récepteurs NMDA^G (kétamine...) à visée antalgique, d'anesthésiques locaux, de clonidine.
- La voie intrathécale.
- La voie péridurale.
- La voie intracérébroventriculaire.
- Les blocs anesthésiques ou neurolytiques, chirurgie de section, neurostimulations.
- La destruction de métastases hépatiques ou osseuses par embolisation, alcoolisation ou radiofréquence, la cimentoplastie ou la radiothérapie métabolique de métastases osseuses.

Leurs indications restent sujettes à débat entre des experts encore trop peu nombreux et en l'absence d'un nombre suffisant d'études contrôlées en nombre suffisant, elles ne sont pas développées dans ce document.

Recommandations

Ces traitements relèvent d'équipes spécialisées et ont des indications rares.

Il est recommandé qu'ils soient implémentés par une équipe dotée du plateau technique adéquat.

Ces traitements ne doivent être mis en œuvre qu'après s'être assuré qu'un suivi régulier pourra être effectué par un médecin et un personnel formés à leur maniement.

2.6 Précautions d'emploi, compatibilités physicochimiques, associations médicamenteuses et opioïdes

2.6.1 Règles générales

En cas d'insuffisance métabolique, notamment hépatique ou rénale, les mêmes précautions s'imposent pour les opioïdes^G de niveaux 2 et 3 OMS. En raison d'une littérature très pauvre, aucune règle ou abaque ne peut être spécialement recommandé [DAVIES1996B].

Le « Service d'Information et de Conseil sur l'Adaptation de la posologie^G des médicaments chez le malade insuffisant rénal et sur les interactions médicamenteuses avec la ciclosporine ICAR » est un recours possible (cf. *infra*).

D'une façon générale, la prescription sera prudente et standardisée de la façon suivante :

- Recours à des opioïdes^G en tenant compte de leur voie métabolique préférentielle et de leurs métabolites actifs (exemple de l'accumulation de M6G qui peut être responsable d'un surdosage^G après quelques jours de traitement par morphine).
- Utilisation des formes orales ou parentérales à libération immédiate.
- Utilisation de demi-doses au maximum ; des doses très inférieures pouvant être utilisées en fonction de l'importance de l'insuffisance métabolique.
- Titration^G rigoureuse avec observation de l'efficacité et de la durée d'action de la première dose pour déterminer doses et intervalles ultérieurs. Par exemple, une dose de 5 mg de morphine efficace pendant 2 heures pourra conduire à des doses ultérieures successivement augmentées de 50 à 100 % jusqu'à identification d'une dose efficace pendant au moins 4 heures. Après quelques jours à doses stables, il est

possible d'envisager éventuellement le recours à une forme à libération prolongée avec utilisation si nécessaire d'interdoses.

Chez des malades ayant un intestin grêle court ou radique, il est logique de préconiser l'utilisation de formes d'action rapide ou immédiate dans un premier temps ou de recourir à une autre voie, notamment transcutanée.

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques sont environ 1,5 fois plus élevées que chez le sujet jeune en raison de la diminution du compartiment central, de la perte néphronique, du moindre potentiel enzymatique du foie, de l'augmentation des formes libres par hypoalbuminémie [ASHBY1997] [OZDEMIR1996]. Cette situation justifie une réduction des doses et/ou une augmentation des intervalles de prises. La titration^G selon les règles permet la meilleure adaptation possible.

2.6.2 Fiche de renseignements ICAR pour le maniement du médicament chez l'insuffisant rénal, le dialysé, le transplanté

ICAR est un service d'Information et de Conseil sur l'Adaptation de la posologie^G des médicaments chez le malade insuffisant rénal et sur les interactions médicamenteuses avec la ciclosporine.

Ce service est réservé aux médecins francophones et met à leur disposition :

- Un médecin.
- Un pharmacien-pharmacocinéticien.
- Une banque de données sur la pharmacocinétique des médicaments chez le malade insuffisant rénal, dialysé ou non, et sur les interactions médicamenteuses entre les médicaments et la cyclosporine A chez le malade transplanté.

Ce service peut être contacté aux coordonnées suivantes :

- Téléphone : (+33) 01 42 17 72 30
- Fax : (+33) 01 42 17 72 12
- E-mail : icar.nephro@psl.ap-hop-paris.fr
- Internet : <http://www.soc-nephrologie.org/outils/outils.html>

Le délai de réponse est de 24 heures et les renseignements à fournir sont présentés en annexe (Annexe 2).

Au total : Précautions d'emploi, compatibilité, associations médicamenteuses et opioïdes^G

Au total

Précautions d'emploi, compatibilités, associations médicamenteuses et opioïdes^G

Standards

Toute utilisation d'opioïdes^G par voie parentérale impose le respect des compatibilités physicochimiques avec tout autre produit associé et le risque d'effets indésirables^G lié à l'association.

En cas d'insuffisance métabolique, notamment hépatique ou rénale, les mêmes précautions s'imposent pour les opioïdes^G niveaux 2 et 3 OMS.

Recommandations

En cas d'insuffisance métabolique, la prescription sera prudente et orientée de la façon suivante :

- Recours à des opioïdes^G en tenant compte de leur voie métabolique préférentielle et de leurs métabolites actifs.

- Utilisation des formes orales ou parentérales à libération immédiate.

- Utilisation de demi-doses au maximum ; des doses très inférieures pouvant être utilisées en fonction de l'importance de l'insuffisance métabolique.

- Titration^G rigoureuse avec observation de l'efficacité et de la durée d'action de la première dose pour déterminer doses et intervalles ultérieurs. Après quelques jours à doses stables, il est possible d'envisager éventuellement le recours à une forme à libération prolongée avec utilisation si nécessaire d'interdoses.

Chez des malades ayant un intestin grêle court ou radique, l'utilisation de formes d'action rapide ou immédiate est préconisée dans un premier temps.

Chez le sujet âgé, une réduction des doses et/ou une augmentation des intervalles de prises sont recommandées. La titration^G selon les règles permet la meilleure adaptation possible.

2.6.3 Guide de compatibilité physicochimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie

La compatibilité physico-chimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie est présentée dans le tableau 15. À noter que les études de stabilité ont généralement été effectuées avec des formulations de médicaments nord-américaines qui peuvent être différentes de celles des médicaments français. Les résultats de ces études ne sont donc pas automatiquement transposables aux médicaments français.

Tableau 15 (début) : Guide de comptabilité physicochimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie¹.

DCI	Compatible au moins 2 h à température ambiante	Compatible au moins 5 min dans une seringue ²	Incompatible	Pas de données
Acide folinique				x
Amifostine	x			
Amphotéricine B				x
Bicarbonate de Sodium			x	
Bléomycine				x
Calcium (Gluconate)				x
Carboplatine				x
Carmustine				x
Cefazoline	x			
Chlorpromazine		x		
Cimétidine		x		
Cisplatine	x			
Cladribine	x			
Cyclophosphamide	x			
Cytarabine	x			
Dacarbazine				x
Dactinomycine				x
Daunorubicine				x
Dexaméthasone	x			
Diphénhydramine		x		
Docétaxel	x			
Dolasétron	x			
Doxorubicine	x			
Dropéridol		x		
Etoposide				x
Famotidine	x			
Fentanyl		x		
Filgrastim	x			
Floxuridine				x
Fluconazole	x			
Fludarabine	x			
Fluorouracile			x	
Furosémide			x	
Gallium (nitrate)			x	
Gemcitabine	x			
Gentamicine	x			
Granisétron		x		
Halopéridol			x	
Héparine			x	
Hydrocortisone (Succinate de Sodium)	x			
Hydromorphone	x			
Hydroxyzine		x		
Idarubicine				x
Ifosfamide				x

¹ D'après « Guide to Compatibility of Chemotherapeutic Agents. 2001 », Cydreese Aebi, Clinical Pharmacist, Salem Hospital, Salem, Oregon ; édité par Aventis Oncology (Aventis Pharmaceuticals Inc.)

² Pour une tubulure de 5 mL et une vitesse de perfusion du soluté de 1000 mL / 12 h, le temps de contact avec la morphine serait de 3 min 36 sec.

Tableau 15 (suite) : Guide de comptabilité physicochimique de la morphine avec différents médicaments couramment utilisés en cancérologie¹

DCI	Compatible au moins 2 h à température ambiante	Compatible au moins 5 min dans une seringue ²	Incompatible	Pas de données
Insuline (immédiate)	x			
Lorazépam				x
Magnésium (Sulfate)	x			
Mannitol				x
Méchloréthamine				x
Melphalan	x			
Mépéridine			x	
Mesna				x
Méthotrexate	x			
Méthylprednisolone	x			
Métoclopramide		x		
Mitomycine				x
Mitoxantrone				x
Nutrition Parentérale Totale	x			
Ondansétron	x			
Paclitaxel	x			
Plicamycine				x
Potassium (Chlorure)	x			
Prochlorpérazine			x	
Prométhazine			X ³	
Ranitidine		x		
Sargramostim			x	
Téniposide	x			
Thiotépa	x			
Topotécan				x
Vancomycine	x			
Vinblastine				x
Vincristine				x
Vinorelbine	x			

¹ D'après « Guide to Compatibility of Chemotherapeutic Agents. 2001 », Cydreese Aebi, Clinical Pharmacist, Salem Hospital, Salem, Oregon ; édité par Aventis Oncology (Aventis Pharmaceuticals Inc.)

² Pour une tubulure de 5 mL et une vitesse de perfusion du soluté de 1000 mL / 12 h, le temps de contact avec la morphine serait de 3 min 36 sec ;

³ En fonction de la concentration.

Concernant l'utilisation de médicaments par voie sous-cutanée, une certaine prudence est de mise, notamment en cas de mélanges de médicaments, même si cette pratique est très utile en phase palliative avancée lorsque le malade n'a pas de voie veineuse centrale. L'attitude clinique devra tenir compte du fait que la stabilité des mélanges n'est pas établie au-delà des données de ce tableau. Chlorpromazine, diazepam et péthidine ne doivent pas être administrés en sous-cutané. Certaines données sont disponibles sur le site www.nwrocancer.org.uk (Oldham Palliative Care Services. Pain Relief Guidelines).

2.6.4 Associations médicamenteuses et opioïdes

Le tableau 16 est issu de la compilation de différents ouvrages de référence [VIDAL2002] [DOROSZ2001] [LRP2002] [LRP2002A].

2.6.4.1 Associations médicamenteuses et opioïdes faibles

Tableau 16 : Associations médicamenteuses et opioïdes faibles

Contre-indications absolues			
	Dextropropoxyphène	Tramadol	Codéine
Morphinique agoniste - antagoniste	Effet antalgique diminué et risque de syndrome de sevrage	Effet antalgique diminué et risque de syndrome de sevrage	Effet antalgique diminué et risque de syndrome de sevrage
IMAO non sélectif	–	Avec iproniazide, risque de syndrome sérotoninergique (intervalle de 15 jours, après arrêt des IMAO)	Avec dihydrocodéine, risque de syndrome sérotoninergique (intervalle de 15 jours, après arrêt des IMAO)
IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone)	–	Par extrapolation, risque de syndrome sérotoninergique (intervalle de 15 jours, après arrêt des IMAO)	–
IMAO sélectif B (sélégiline)	–	Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique	–
Associations déconseillées			
	Dextropropoxyphène	Tramadol	Codéine
Alcool	Majoration de l'effet sédatif de l'analgésique	Majoration de l'effet sédatif de l'analgésique	Majoration de l'effet sédatif de l'analgésique
Carbamazépine	Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol	–
Effets à prendre en compte			
	Dextropropoxyphène	Tramadol	Codéine
Dépresseurs du SNC (barbituriques, benzodiazépines) ; opioïdes antitussifs ; autres opioïdes	Majoration du risque de dépression respiratoire et risque fatal si surdosage	Majoration du risque de dépression respiratoire et risque fatal si surdosage	Majoration du risque de dépression respiratoire et risque fatal si surdosage
Autres dépresseurs du SNC (autres analgésiques morphiniques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1, anxiolytiques et hypnotiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, antihypertenseur centraux, thalidomide, baclofène)	Majoration de la dépression centrale L'altération de vigilance peut rendre la conduite automobile dangereuse	Majoration de la dépression centrale L'altération de vigilance peut rendre la conduite automobile dangereuse	Majoration de la dépression centrale L'altération de vigilance peut rendre la conduite automobile dangereuse
Antidépresseurs tricycliques	–	–	Majoration de la dépression centrale L'altération de vigilance peut rendre la conduite automobile dangereuse
Antidépresseurs IRS	–	Risque de syndrome sérotoninergique	–
Antivitamines K	–	Risque de potentialisation de l'action anticoagulante	–
Médicaments hypoglycémiant	Augmentation du risque d'hypoglycémie	–	–
IMAO	–	–	–

SOR traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour 2002.
Rapport intégral

Copyright © FNCLCC - Tous droits réservés

2.6.4.2 Associations médicamenteuses et opioïdes forts

Tableau 17 (début) : Associations médicamenteuses et opioïdes forts

Contre-indications absolues				
Morphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone				
Opioides agoniste - antagoniste	Effet antalgique diminué et risque de syndrome de sevrage			
IMAO	Risque de syndrome sérotoninergique (intervalle de 15 jours, après arrêt des IMAO)			
Naltrexone	Arrêt naltrexone 48 h avant anesthésie générale Risque de dépression respiratoire en raison des fortes doses d'opioïdes nécessaires pour obtenir un effet antalgique			
Associations déconseillées				
	Morphine	Fentanyl	Hydromorphone	Méthadone
Alcool	Majoration de l'effet sédatif de l'analgésique	Majoration de l'effet sédatif de l'analgésique	Majoration de l'effet sédatif de l'analgésique	Majoration de l'effet sédatif de l'analgésique
Rifampicine	-	-	-	Diminution de la concentration plasmatique de méthadone
Précautions d'emploi				
	Morphine	Fentanyl	Hydromorphone	Méthadone
Rifampicine	Diminution de la concentration plasmatique et de l'efficacité de la morphine	-	-	-
Trovalfloxacin	Diminution de la biodisponibilité de la trovalfloxacin administrée simultanément	-	-	-
Anticholinestérasiques (Pyridostigmine, Néostigmine)	Potentialisation de l'effet dépresseur respiratoire	Potentialisation de l'effet dépresseur respiratoire	Potentialisation de l'effet dépresseur respiratoire	Potentialisation de l'effet dépresseur respiratoire
Ritonavir, Lopinavir	-	Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire du fentanyl	-	-
Efavirenz, Névirapine ; Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir	-	-	-	Diminution de la concentration plasmatique de méthadone et risque de syndrome de sevrage
Antidépresseurs sérotoninergiques purs (Citalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline)	-	-	-	Augmentation de la concentration plasmatique de méthadone
Cimétidine > 800 mg	-	-	-	Augmentation de la concentration plasmatique de méthadone avec syndrome de surdosage
Inducteurs enzymatiques	-	-	-	Diminution de la concentration plasmatique de méthadone et risque de syndrome de sevrage Risque de majoration de dépression respiratoire avec le phénobarbital

Tableau17 (suite) : Associations médicamenteuses et opioïdes forts

Effets à prendre en compte				
	Morphine	Fentanyl	Hydromorphone	Méthadone
Dépresseurs du SNC (<i>barbituriques, benzodiazépines</i>) ; opioïdes antitussifs ; autres opioïdes	Majoration du risque de dépression respiratoire et risque fatal si surdosage	Majoration du risque de dépression respiratoire et risque fatal si surdosage	Majoration du risque de dépression respiratoire et risque fatal si surdosage	Majoration du risque de dépression respiratoire et risque fatal si surdosage
Autres dépresseurs du SNC (<i>autres analgésiques morphiniques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1, anxiolytiques et hypnotiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, antihypertenseur centraux, thalidomide, baclofène</i>)	Majoration de la dépression centrale L'altération de vigilance peut rendre la conduite automobile dangereuse	Majoration de la dépression centrale L'altération de vigilance peut rendre la conduite automobile dangereuse	Majoration de la dépression centrale L'altération de vigilance peut rendre la conduite automobile dangereuse	Majoration de la dépression centrale L'altération de vigilance peut rendre la conduite automobile dangereuse

3 Réglementation de la prescription, dispensation et administration des médicaments classés comme stupéfiants

Les textes cités en référence sont accessibles sur <http://www.legifrance.gouv.fr>.

La législation et la réglementation concernant les substances vénéneuses figurent dans le Code de la Santé publique (R. 5149 et R.5222) et ont fait l'objet de nombreux textes en 1999 et 2000. Un groupe de travail ministériel dans le cadre du Plan Douleur 2002-2005 a fait des propositions pour de nouveaux aménagements qui devraient être applicables courant 2003-2004 (renseignements possibles sur www.setd-douleur.org).

Le décret n°88-1232 du 29 décembre 1988 modifié par les décrets 90-275 du 27 mars 1990, 92-963 du 7 septembre 1992 et 99-249 du 31 mars 1999 définit le cadre réglementaire des médicaments stupéfiants^G en pratique de ville [ANON1988] [ANON1990A] [ANON1999B].

Au niveau des établissements de santé, les modalités de prescription, de dispensation et d'administration des médicaments stupéfiants^G sont définies dans l'arrêté du 31 mars 1999 portant abrogation de l'arrêté du 9 août 1991 [ANON1999]. Les décrets et arrêtés publiés en 1999 encore modifiés très récemment en octobre 2000 entraînent un réaménagement important de cette législation.

3.1 Les règles de prescription, dispensation et administration des médicaments à l'hôpital [ANON1999]

3.1.1 Prescripteurs autorisés

3.1.1.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants (Article 2)

La liste des personnes habilitées à prescrire est faite par le représentant légal de l'établissement, qui en assure la mise à jour et :

- est transmise au pharmacien ;
- comprend nom, qualité, qualification titre, signature, mode d'identification du prescripteur ;
- est conforme à la législation en vigueur (restriction de prescription pour certains prescripteurs ou certains médicaments).

3.1.1.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants

Pas de particularité pour les médicaments classés comme stupéfiants^G.

3.1.1.3 Commentaires sur les textes

L'AMM^G ou l'ATU^G peuvent réserver la prescription et/ou le renouvellement de la prescription de certains médicaments à certaines catégories de prescripteurs en fonction de leur statut de praticien hospitalier ou non hospitalier et/ou de leurs spécialités médicales. Il s'agit des médicaments dits « réservés à l'usage hospitalier » ou « à prescription restreinte » [ANON1998].

Certains prescripteurs ont une limitation de prescription : sages-femmes, chirurgiens dentistes.

Les internes peuvent être autorisés à prescrire les stupéfiants^G, comme les autres médicaments, par délégation et sous la responsabilité du praticien dont ils dépendent, à condition qu'ils soient inscrits sur la liste des personnes habilitées à prescrire au sein de l'établissement. Les textes sont imprécis concernant l'autorisation de prescription de sortie pour les malades retournant à domicile par les internes. La Direction générale de la Santé est interrogée sur ce sujet. Dans l'immédiat, cette possibilité est envisageable sous l'autorité du médecin hospitalier responsable, comme pour toutes les autres prescriptions.

3.1.2 Prescription

3.1.1.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants (Article 3)

Après examen du malade, toute prescription se fait sur une ordonnance mentionnant [ANON1999D]:

ORDONNANCE
<ul style="list-style-type: none">- Identification (nom, qualité, qualification, adresse, date, signature) du prescripteur.- Dénomination du médicament, posologie, mode d'emploi, formule détaillée pour les préparations.- Durée de traitement.- Date de nouvel examen pour les médicaments à prescription initiale hospitalière qui le prévoient.- Examens effectués, surveillance particulière... si l'AMM ou l'ATU l'exigent.- « Non substituable » le cas échéant.- Nom prénom, sexe, âge du malade, poids et taille si nécessaire.- Unité de soins.- Moyen de joindre le prescripteur (téléphone, fax, mél.)

Toutefois, la prescription peut être rédigée, conservée et transmise de manière informatisée sous réserve qu'elle soit identifiée et authentifiée par une signature électronique et que son impression soit possible.

3.1.2.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants

Outre les mentions légales énoncées ci-dessus :

- Le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage, les doses, concentrations, volumes et nombre d'unités pour les préparations doivent être inscrits en toutes lettres pour les médicaments relevant de la législation des stupéfiants^G [ANON1999E]. Le nombre total d'unités pour la durée de prescription n'est pas obligatoire.
- Le nombre de médicaments différents.

3.1.2.3 Commentaires sur les textes

Pour les prescriptions internes à l'hôpital, le support des prescriptions est laissé au choix de l'établissement, il n'y a pas d'obligation d'un carnet à souche. Certains médicaments, bien que n'étant pas classés comme stupéfiants^G peuvent leur être assimilés dans une partie ou la totalité de leur gestion.

Exemples :

- Buprénorphine classée comme psychotrope bien qu'il s'agisse d'un authentique opioïde^G : modalités de prescription identique aux stupéfiants^G. Un reclassement comme stupéfiant^G pourrait simplifier la réglementation sans pénaliser la prescription.
- Médicaments à base de protoxyde d'azote [ANON2002A], et kétamine classés sur la liste I : tout vol ou détournement est à signaler conformément à la législation propre aux médicaments classés comme stupéfiants^G.

3.1.3 Transmission et conservation des prescriptions

3.1.3.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants

La prescription des médicaments doit être (article 3) :

- conservée dans le dossier médical (original sur papier) ;
- transmise à la pharmacie (double de la prescription est conservé trois ans par la pharmacie).

Toutes les précautions doivent être prises pour éviter les pertes, vols, falsification des documents de prescription. Les documents et les tampons doivent être rangés sous clé. Toute perte ou vol doit faire l'objet d'une déclaration aux autorités de police (article 5).

3.1.3.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants

Pas de particularité pour les médicaments classés comme stupéfiants^G.

3.1.4 Dispensation

3.1.4.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants

La dispensation des médicaments s'effectue selon l'article R.5015-48 du code de la Santé Publique (CSP^G) (article 6).

Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation associant :

- analyse pharmaceutique de l'ordonnance (y compris vérification de la qualité du prescripteur, en particulier pour les médicaments réservés à certaines catégories de prescripteurs) ;
- préparation éventuelle de doses à administrer (doses unitaires) ;
- délivrance ;
- mise à disposition d'informations et de conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Sauf accord écrit du prescripteur, il n'est laissé au malade aucun médicament en dehors de ceux qui sont prescrits et dispensés à l'hôpital ; ses médicaments lui sont retirés pendant son séjour (article 17).

La circulaire du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments indique que la séquence devrait être prescription - dispensation - administration. Cependant, l'ordre peut être prescription - administration - dispensation en cas d'urgence.

Dans le cas d'une délivrance globale, le renouvellement de la dotation se fait au vu du double des prescriptions et d'un état récapitulatif de consommation (réserve normale, quantité consommée du...au..., quantité demandée, signature du médecin responsable de l'unité de soins) (article 13).

La délivrance globale ou individuelle est faite par les pharmaciens ou, sous leur responsabilité, par des internes ou des étudiants en 5^e année, ou par des préparateurs en pharmacie sous leur contrôle effectif, au vu des prescriptions médicales (article 7).

3.1.4.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants

Par rapport aux autres médicaments, d'autres spécificités des médicaments stupéfiants^G existent, en plus des dispositions citées ci-dessus (article 19) :

- l'état récapitulatif et un imprimé de couleur différente ;
- le pharmacien peut exiger que lui soient remis les conditionnements primaires ;
- le renouvellement de la dotation ne peut se faire qu'au vu de l'état récapitulatif et des ordonnances (données communes) et des relevés d'administration spécifiques des médicaments classés comme stupéfiants^G (cf. ci-après).

3.1.4.3 Commentaires sur les textes

Le retour des conditionnements vides n'est pas une obligation, s'il existe d'autres moyens de garantir la sécurité du circuit (contrôle du stock, dispensation nominative journalière...).

3.1.5 Administration

3.1.5.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants

Avant toute administration, le personnel infirmier vérifie l'identité du malade et des médicaments, au regard des prescriptions médicales.

Pour chaque médicament, la dose administrée et l'heure d'administration sont enregistrées sur un document conservé dans le dossier médical, communiqué au pharmacien à sa demande.

Lorsqu'un médicament n'a pas été administré, le prescripteur et le pharmacien en sont informés (article 8).

3.1.5.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants

Pour les médicaments classés comme stupéfiants^G, l'administration fait l'objet d'un enregistrement, sur l'ordonnance ou sur un document spécifique mentionnant (article 18) :

- nom de l'établissement et de l'unité ;
- date et heure de l'administration ;
- nom, prénom du malade ;
- nom, forme pharmaceutique, dose administrée du médicament ;
- identité du prescripteur ;
- identité et signature de la personne ayant administré le médicament.

Ces relevés d'administration sont datés et signés par le responsable du service et conservés trois ans par la pharmacie.

3.1.5.3 Commentaires sur les textes

Selon le décret 2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier (article 7), « l'infirmier est habilité à entreprendre et à adapter les traitements antalgiques, dans le cadre de protocoles^G préétablis, écrits, datés et signés par un médecin. Le protocole^G est intégré dans le dossier de soins infirmiers » [ANON2002].

Pour le groupe d'experts, cet article dont la rédaction est ambiguë, a été rédigé par le législateur dans le but essentiel de faciliter la prise en charge rapide de douleurs dans certaines situations. Ces situations sont, notamment, les douleurs intenses pour lesquelles un examen médical et une prescription antalgique ne peuvent être faits dans des délais raisonnables par indisponibilité momentanée du médecin. Cet article 7 ne doit en aucun cas être prétexte à différer de façon excessive l'examen médical systématique et dans les meilleurs délais de tout malade présentant des douleurs et ceci même si le diagnostic apparaît évident.

Pour le groupe d'experts, un protocole^G « établi, écrit, daté et signé par un médecin » selon les termes de l'article 7 est l'énoncé des règles qui déterminent la conduite à tenir dans une ou des situations données pour un malade ou un type de malades donné. Ces protocoles^G doivent être explicites, consensuels au sein de l'équipe et doivent prévoir les modalités d'évaluation et de suivi. Ils sont aussi souvent que possible validés par le Comité de lutte contre la douleur (CLUD). Plusieurs exemples de protocoles^G sont donnés ci-dessous :

- Protocole^G autorisant, dans un service donné, l'administration de paracétamol à raison de 1 g par voie orale (ou par voie injectable s'il faut agir rapidement sur la douleur) à des malades algiques, sans traitement antalgique préalable, sans insuffisance métabolique décelée à l'interrogatoire par du personnel infirmier formé, ne pouvant être examiné dans un délai maximum de 4 heures par un médecin. Ce délai sera toujours le plus court possible. Il ne devra jamais dépasser la durée d'action habituelle de l'antalgique utilisé.
- Protocole^G autorisant, pour un personnel infirmier formé dans un service donné, le passage d'un protocole^G A à un protocole^G B en cas d'échec du protocole^G A, pour un ou des types de malades algiques, régulièrement adressés et suivis dans ce service, ne pouvant être vus par un médecin.
- Protocoles^G autorisant, dans un service donné, les interdosés d'un antalgique fréquemment prescrit et connu du personnel infirmier formé. Ces protocoles^G doivent préciser :
 - le type de malade concerné ;
 - le niveau de douleur déclenchant les administrations ;
 - les conditions de sécurité : état de conscience, existence de troubles métaboliques, vérification de la fréquence respiratoire... ;
 - la posologie^G des interdosés en fonction du traitement de fond ;
 - le moment d'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables^G ;
 - la « période réfractaire » avant laquelle il ne peut y avoir de nouvelle administration d'interdose.

3.1.6 Détention, stockage

3.1.6.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants

Les médicaments sont détenus dans des locaux, armoires ou autres, fermant à clé, ou disposant d'un mode de fermeture sécurisé ; ces dispositifs ne doivent contenir que des médicaments (article 9).

Le pharmacien et le médecin responsable de l'unité, décident des modalités de gestion, de rangement, etc., des médicaments (article 10).

Le pharmacien et le cadre infirmier, ou un infirmier désigné, décident des modalités de gestion de l'unité pour éviter tout emprunt ou vol et de la gestion des clés de ces dispositifs. Ces dispositions font l'objet d'une procédure écrite (article 11).

Le pharmacien, le médecin responsable de l'unité ou un médecin désigné, et le cadre infirmier ou un infirmier désigné, (article 12) :

- déterminent la dotation pour besoins urgents (ou stocks si délivrance globale) ;
- la révisent au minimum une fois par an ;
- fixent la liste quantitative et la liste qualitative des médicaments ;

- désignent un médecin responsable de l'utilisation de la dotation.

Le transport entre la pharmacie et le service de soins se fait dans des conteneurs ou chariots clos, de préférence fermés à clé, ou disposant d'un dispositif de fermeture assurant la même sécurité (article 14).

Le pharmacien ou toute personne habilitée doit vérifier périodiquement la conformité de la dotation, des modalités de détention, d'étiquetage, et de conservation. Un procès verbal doit être établi et cosigné par la pharmacie et le responsable de l'unité (article 15).

Les médicaments doivent être détenus de préférence dans leur conditionnement d'origine ou dans des récipients avec étiquette blanche et large liseré rouge pour les stupéfiants^G et liste I, vert pour les listes II (article 16).

Mentions de l'étiquette : nom, dosage, forme, voie, respecter les doses prescrites.

Chaque conditionnement comprend le numéro de lot et la date de péremption.

L'unité de soins doit disposer de la notice ou de la documentation nécessaire.

3.1.6.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants

Les stupéfiants^G ne doivent être remis qu'à un cadre infirmier ou un infirmier(re) conjointement désigné par le pharmacien et le responsable de l'unité, ou au prescripteur (article 20).

Dans les locaux, armoires ou autres dispositifs contenant des médicaments, les stupéfiants^G doivent être détenus séparément dans une armoire ou un compartiment banalisé fermé à clé ou disposant d'un mode de fermeture assurant la même sécurité (article 21).

3.1.6.3 Commentaires sur les textes

La petite taille des coffres contenus dans les armoires à pharmacie commercialisées, ne doit pas limiter la possibilité pour les unités de soins de disposer de médicaments stupéfiants^G. Ils peuvent être dans la salle de soins, dans n'importe quel placard ou tiroir à condition qu'ils ne contiennent rien d'autre, qu'ils soient en permanence fermés à clé et qu'ils soient banalisés.

3.2 Les règles de prescription, dispensation et administration des médicaments pour les malades non hospitalisés [ANON1999]

3.2.1 Prescription

3.2.1.1 Prescription en ville

3.2.1.1.1 Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II et stupéfiants

Rédaction des ordonnances [ANON1999D].

Après examen du malade, toute prescription se fait sur une ordonnance mentionnant :

ORDONNANCE

- Identification (nom, qualité, qualification, adresse, signature) du prescripteur.
- Dénomination du médicament, posologie, mode d'emploi, formule détaillée pour les préparations.
- Durée de traitement ou nombre d'unités de conditionnement, nombre de renouvellements si autorisés.
- Date de nouvel examen pour les médicaments à prescription initiale hospitalière qui le prévoient.
- Examens effectués, surveillance particulière... si l'AMM ou l'ATU l'exigent.
- Non substituable le cas échéant.
- Nom, prénom, sexe, âge du malade, poids et taille si nécessaire.
- Signature, de telle façon qu'il ne puisse pas être possible de rajouter des inscriptions en dessous de la dernière ligne de prescription.

3.2.1.1.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants

Outre les mentions légales énoncées ci-dessus :

- Le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage, les doses, concentrations, volumes et nombre d'unités pour les préparations doivent être inscrits en toutes lettres pour les médicaments relevant de la législation des stupéfiants^G.
- Le nombre de médicaments différents.

Les renouvellements d'ordonnances ne sont pas autorisés.

Les prescriptions de médicaments classés comme stupéfiants^G doivent être faites sur des ordonnances sécurisées, à ce jour non obligatoires pour les autres catégories de médicaments. La généralisation de ces ordonnances pour toutes les prescriptions est en attente.

3.2.1.1.2.1 Malade sortant d'un établissement hospitalier

L'ordonnance doit indiquer en plus des éléments cités ci-dessus lisiblement (article 3) :

ORDONNANCE

- Nom et adresse de l'établissement de soins, unité de soins, numéro de téléphone, télécopie, e. mail auxquels le prescripteur peut être joint.
- Nom et qualité du chef de service ou du chef de département lorsque le prescripteur agit sous sa responsabilité conformément à son statut.

3.2.1.1.2.2 Demandes pour usage professionnel

Données communes à tous les médicaments classés comme liste I, liste II : Toute commande à usage professionnel de médicaments doit être rédigée sur une ordonnance et indiquer lisiblement :

ORDONNANCE

- Nom, numéro d'ordre, adresse, date, signature.
- Dénomination et quantité du produit.
- Mention « usage professionnel ».

Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants^G : La reconstitution de la provision de stupéfiants^G, fixée à 10 unités de prises, est faite auprès du pharmacien de la commune du praticien ou à défaut de la commune la plus proche (pharmacien désigné au Conseil de l'ordre des médecins) au vu des prescriptions d'urgence mentionnant : nom, quantité et date des soins [ANON1990].

3.2.2 Durée de prescription et de dispensation

3.2.2.1 Données spécifiques aux médicaments classés comme liste I et liste II [ANON1999F]

Une première délivrance ne peut se faire que sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois.

Certains médicaments ont des durées de prescription limitées (ex : psychotropes).

Le renouvellement d'un médicament de liste I ne peut se faire que sur indication écrite du prescripteur précisant la durée de prescription ou le nombre de renouvellements.

Le renouvellement d'un médicament de liste II peut se faire au vu de la première ordonnance, sauf si le médecin l'a expressément interdit.

Pour tout médicament, il ne peut être délivré en une seule fois une quantité supérieure à une durée de traitement supérieure à 4 semaines ou 30 jours selon le conditionnement.

3.2.2.2 Données spécifiques aux médicaments classés comme stupéfiants [ANON1999G]

Il est interdit de prescrire des médicaments classés comme stupéfiants^G pour une durée supérieure à 28 jours. Pour certains médicaments, cette durée peut être limitée à 7 ou 14 jours par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) (cf. tableau 18).

Tableau 18 : Durée de prescription des médicaments classés comme stupéfiants (mars 2002)

7 jours	14 jours	28 jours
<ul style="list-style-type: none"> - Alfentanil (Rapifen[®]) - Fentanyl amp. (Fentanyl[®]) - Morphine et ses sels, préparations injectables autres que celles qui sont administrées par des systèmes actifs de perfusion - Oxycodone suppo. (Eubine[®]) - Pentazocine amp. (Fortal[®]) - Péthidine amp. (Pethidine Renaudin[®]) - Phénopéridine amp. (R 1406[®]) - Rémifentanil amp. (Ultiva[®]) - Sufentanil amp. (Sufenta[®]) 	<p>Il n'est plus commercialisé de spécialité antalgique opioïde relevant de la règle des 14 jours.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl transdermique (Durogesic[®]) avec fractionnement de 14 jours sauf mention contraire du médecin - Fentanyl transmuqueux (Actiq[®]) avec fractionnement de 7 jours sauf mention contraire du médecin - Hydromorphone et ses sels par voie orale (Sophidone LP[®]) - Morphine ou ses sels à libération prolongée administrés par voie orale (Moscontin[®], Skenan LP[®], Kapanol LP[®]) - Morphine ou ses sels administrés à l'aide de systèmes actifs pour perfusion (pousse seringue et pompe programmable) - Morphine et ses sels, préparations orales autres que les formes à libération prolongée (solution, ampoule buvable Meram[®], Actiskenan[®], Sevredol[®]) - Oxycodone orale (Oxycontin LP[®])

L'AFSSAPS peut prévoir que la délivrance soit fractionnée « produit par produit », mais le prescripteur peut, pour des raisons particulières tenant au malade, exclure le fractionnement avec la mention « délivrance en une seule fois ».

L'ordonnance ne peut être exécutée pour la totalité de la durée ou fraction que si elle est présentée dans les 24 heures. Au-delà, elle ne peut être exécutée que pour la durée restante, idem pour les fractions suivantes.

Une nouvelle ordonnance ne peut être établie pendant la période couverte par une ordonnance précédente sauf mention expresse portée sur l'ordonnance [ANON1999G]. Aucune durée n'est imposée pour cette nouvelle ordonnance de chevauchement qui peut donc être refaite pour 28 jours si cela peut être utile au malade (consultations répétées inutiles, stock d'avance nécessaire en vue d'un déplacement éloigné du domicile ou d'une recrudescence attendue des douleurs...).

Glossaire

Définitions générales et abréviations

Accès douloureux	Exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère, chez des malades présentant des douleurs persistantes habituellement maîtrisées par un traitement antalgique de fond. Ce terme est choisi par les experts comme la traduction de <i>breakthrough pain</i> définie initialement comme « une variation importante, en termes d'intensité, d'une douleur de fond, chronique, bien contrôlée par un traitement opiacé » [PORTENOY1990A]. On peut différencier des accès prévisibles (mouvement, miction ... <i>incident pain</i>) et des accès non prévisibles (exacerbations de douleurs somatiques ou viscérales).
Allodynie	Réponse douloureuse induite par une stimulation normalement non douloureuse [IASP1994]. L'allodynie peut être mécanique, induite par le toucher ou la pression légère, ou thermique. On distingue deux types d'allodynie mécanique : l'allodynie mécanique statique par contact sans déplacement de la stimulation et l'allodynie mécanique dynamique par frottement avec déplacement de la stimulation. L'allodynie thermique peut-être induite par des stimulations froides ou chaudes modérées.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament.
Analgésie	Absence de douleur en réponse à une stimulation normalement douloureuse. Ce terme est souvent utilisé à la place d'antalgie.
Anesthésie	Absence de réponse à toute stimulation, douloureuse ou non.
Anesthésie douloureuse	Douleur perçue dans une région cutanée anesthésiée.
Antalgie	Diminution de la douleur en réponse à une stimulation douloureuse.
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation d'un médicament. Elle peut être nominative (demande d'utilisation pour chaque nouveau malade) ou de cohorte (demande d'utilisation pour un groupe de malades présentant des caractéristiques particulières établies).
Breakthrough pain	Cf. Accès douloureux
Coantalgiques	Médicaments ou techniques utilisés pour accroître l'efficacité thérapeutique des antalgiques. Leurs indications principales ne sont pas le traitement de la douleur.
CSP	Code de la Santé Publique.
DCI	Dénomination Commune Internationale des médicaments.
Douleur neuropathique	Douleur secondaire à une lésion du système nerveux périphérique ou central (dénomination plus ancienne : douleur neurogène) [IASP1994].
Douleur nociceptive	Douleur secondaire à une stimulation des nocicepteurs sans lésion du système nerveux [IASP1994].
Dysesthésie	Sensations cutanées anormales et désagréables, spontanées ou provoquées [IASP1994]. C'est le caractère désagréable qui permet la distinction avec les paresthésies.
Effet indésirable	- Effet indésirable : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit (c'est-à-dire utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit - RCP, à l'exclusion de l'usage abusif). - Effet indésirable grave : effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation. - Effet indésirable inattendu : effet indésirable qui n'est pas mentionné dans le RCP.
Hyperalgésie	Réponse anormalement intense à une stimulation douloureuse mécanique ou thermique [IASP1994].
Hyperesthésie	Sensibilité accrue à toute stimulation douloureuse ou non [IASP1994]. L'hyperesthésie peut être mécanique, thermique froide ou chaude (non spécifique à la douleur)
Hyperpathie	Syndrome douloureux caractérisé par une sensation douloureuse anormale à une stimulation répétée (phénomène de sommation) et présentant les caractères suivants : douleur souvent explosive et prolongée (post-effet), perçue au-delà du champ de stimulation et apparaissant avec une latence par rapport à l'application de la stimulation [IASP1994].

Hypoalgésie	Réponse diminuée à une stimulation douloureuse (méthodes de recherche : piqûre, pression forte).
Hypoesthésie	Réponse diminuée à toute stimulation, douloureuse ou non [IASP1994]. Le déficit peut-être thermique, tactile, vibratoire (méthodes de recherche : tubes secs d'eau froide ou chaude, aiguille, monofilament de <i>von frey</i> , pointe mousse coton, diapason).
Ligand	Cf. affinité (cf. infra Définition de pharmacodynamie)
NMDA	Abréviation de N-méthyl-D-aspartate. Acide aminé excitateur impliqué dans la sensibilisation centrale. Son rôle serait double : Excitateur sur les neurones centraux nociceptifs et toxique sur les interneurons inhibiteurs.
Nocicepteur	Récepteur spécialisé dans la traduction des informations douloureuses. Ils correspondent aux terminaisons libres des fibres A δ et C.
Opiacé	Qui contient de l'opium. Par extension qualifie des produits extraits naturels de l'opium (morphine, codéine, noscapine...) voire abusivement des substances dérivées indirectement de l'opium (diacétylmorphine ou héroïne) [ACADÉMIENATIONA2001].
Opiïde	Substance naturelle ou synthétique à propriété antalgique mimant celle de la morphine [ACADÉMIENATIONA2001]. Ce terme désigne donc les ligands endogènes ou exogènes des récepteurs mu OP3, delta OP1, kappa OP2 (récepteurs opioïdes).
Opiïde (peptide)	Neuropeptides endogènes comportant à leur extrémité N-terminale, la séquence de la mét- ou de la leu-enképhaline, conférant une structure en T (En anglais <i>opiate, stricto sensu</i>) [ACADÉMIENATIONA2001].
Paresthésie	Sensations cutanées anormales, mais non désagréables, spontanées ou induites (picotements, engourdissement ...) [IASP1994]. C'est le caractère non désagréable qui permet la distinction avec les dysesthésies.
Plasticité neuronale	Modifications morphologiques secondaires d'une lésion du système nerveux central. À tous les âges de la vie, tout neurone sollicité peut modifier sa structure biologique et son champ d'activité. Ainsi, un neurone sensoriel (visuel, tactile, auditif...), garde les stigmates de la stimulation et modifie ses caractéristiques biologiques. Par exemple, l'activation répétée d'un nocicepteur peut induire une réorganisation structurale et fonctionnelle des voies de la douleur tant au niveau périphérique que central. Cette réorganisation s'accompagne de modifications de ses performances neurophysiologiques : sensibilisation des nocicepteurs et extension de leur champ récepteur, <i>sprouting</i> (repousse axonale avec néo-connexions synaptiques), sensibilisation centrale avec modification de l'expression de certains gènes aboutissant à des modifications de synthèse protéiques (protéines structurales, récepteurs, enzymes, neuropeptides, canaux ioniques ...). Par exemple, une des hypothèses physiopathologiques de l'allodynie repose sur ce phénomène de la plasticité : après lésion d'un nerf périphérique, certaines afférences de gros diamètre (tactiles) se terminant dans les couches profondes de la corne postérieure, envoient des ramifications dans les couches superficielles de la corne postérieure en créant des néo-connexions synaptiques avec les neurones nociceptifs. Ces derniers pourraient alors être activés par des stimulations tactiles ce qui expliquerait certaines allodynies.
Posologie	Mode d'emploi du médicament avec doses usuelles et maximales (notion de dose et d'intervalle de prise) [ACADÉMIENATIONA2001].
Pro-médicament	Terme à préférer à celui de « pro-drogue » issu du terme anglais. Produit inactif par lui-même, qui nécessite une métabolisation pour être actif.
Protocole	Énoncé des règles qui déterminent la conduite à tenir dans une ou des situations données pour un ou des groupes de malades donnés (pour le groupe d'experts).
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit. Informations générales sur un médicament qui sont à la base des monographies de la banque de données VIDAL®.
Surdosage	Présence d'un médicament dans l'organisme en quantité supérieure à la quantité nécessaire à un effet thérapeutique et de nature à provoquer des effets toxiques. Le surdosage peut être secondaire à une administration excessive d'un produit au-delà des doses thérapeutiques ou à une accumulation d'un produit pourtant administré à doses thérapeutiques.
Titration	Méthode d'ajustement des posologies d'un médicament. Cette titration s'applique soit à l'initiation du traitement (titration initiale) soit à un traitement en cours (titration ultérieure ou réajustement posologique). Ce mot, consacré peu à peu par l'usage, vient du monde de la chimie où il est synonyme de dosage (dosage acide-base ; dosage redox). Il correspond au « procédé d'analyse de composition impliquant la mesure du volume d'une solution nécessaire pour neutraliser une autre solution ». L'ajustement des posologies par l'utilisation de doses successives (interdoses ou entre-doses ou doses de secours) peut effectivement être comparé à cette manipulation de laboratoire au « goutte à goutte ».

Définitions de pharmacodynamie

Activité intrinsèque (Notion d'efficacité antalgique)	Aptitude d'un produit à activer le récepteur sur lequel il se fixe. Elle varie en fonction des produits de 0 à 1. L'activation du récepteur conduit à une cascade d'événements membranaires et/intracellulaires. L'efficacité clinique dépend du degré d'activation.
Affinité (Notion de puissance antalgique)	Aptitude d'un produit (Ligand) à se fixer sur une protéine réceptrice membranaire ou intracellulaire. Elle dépend de la complémentarité structurale et électrostatique des deux ligands. Plus l'affinité est élevée, plus les concentrations nécessaires à la fixation sont faibles (une concentration de 10^{-9} Molaire correspond à une forte affinité). Elle se traduit en clinique par la puissance du produit, inversement proportionnelle aux doses de produits administrés. À caractéristiques pharmacocinétiques comparables, un produit, qui agit sur le même récepteur, est plus puissant qu'un autre si les doses nécessaires pour obtenir le même effet sont inférieures. En matière d'antalgie, des doses antalgiques faibles traduisent une puissance élevée et vice-versa. La comparaison des doses équiantalgiques reflète la puissance relative, même si tous les produits n'ont pas les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et la même activité intrinsèque.
Agoniste	Produit qui se fixe à un récepteur et qui l'active de façon plus ou moins complète. <ul style="list-style-type: none">- Un agoniste partiel a une activité intrinsèque comprise entre 0 et < 1. Il n'active pas de façon complète les récepteurs. Il doit occuper de nombreux récepteurs pour provoquer un effet qui restera toujours limité. En termes d'antalgie, il aura un effet plafond face à des douleurs intenses. La buprénorphine en est l'exemple.- Un agoniste total possède une activité intrinsèque égale à 1. Il active fortement les récepteurs sur lesquels il se lie. Il peut induire un effet important en n'occupant qu'un nombre limité de récepteurs. Il peut provoquer l'effet maximum possible sur une fonction physiologique donnée. En termes d'antalgie, il possède une efficacité importante qui peut néanmoins être limitée par des effets indésirables dus à l'activation des mêmes récepteurs. La morphine, le fentanyl en sont des exemples.- Il n'est pas légitime d'associer deux agonistes d'un même récepteur.- Un agoniste partiel ne doit pas être associé à un agoniste total du même récepteur. Il prendrait tout ou partie de sa place sur le récepteur qu'il activerait moins, d'où une baisse d'efficacité. Cette association est d'autant plus péjorative que l'agoniste partiel a une meilleure affinité pour le récepteur que l'agoniste total (buprénorphine et morphine sont dans ce cas).
Antagoniste	Produit qui se fixe à un récepteur sans l'activer (activité intrinsèque égale à 0). Un tel produit n'est actif et donc utilisable en clinique que pour réduire l'activité physiologique tonique(permanente) ou phasique (limitée dans le temps) d'un système endogène (Ex. atropiniques sur le système cholinergique) ; réduire une hyperactivité pathologique d'un système endogène (Ex. antagoniste NMDA et douleur chronique) ; s'opposer aux effets d'un agoniste exogène dans des conditions de surdosage ou d'intolérance (naloxone). Certains antagonistes sont dits compétitifs : leur aptitude à déplacer l'agoniste d'un récepteur donné dépend de la concentration respective des 2 ligands (naloxone). D'autres inhibent le récepteur sans qu'il y ait compétition concentration dépendante avec l'agoniste (kétamine)
Effet plafond	Effet pharmacologique qui n'augmente plus avec la dose administrée. Cette limitation peut être de différentes origines : dûe à une interaction agoniste partielle avec un récepteur (buprénorphine), à une activation variable du récepteur en fonction de la dose pouvant aboutir à une relation effet-dose curvilinéaire, à un impact limité de la cible moléculaire du médicament sur la fonction considérée (AINS), à l'atteinte du maximum d'effet imaginable pour une fonction physiologique donnée (produits vasodilatateurs).

Définitions de pharmacocinétique

Biodisponibilité	Paramètre associant la quantité de principe actif qui parvient dans la circulation générale après administration du médicament par une voie autre que la voie intra-veineuse et la vitesse à laquelle se produit ce phénomène. La biodisponibilité absolue permet d'évaluer une voie d'administration par rapport à la voie intraveineuse ; elle traduit le rendement de l'absorption. La biodisponibilité relative permet de comparer deux formes galéniques d'un même principe actif entre elles, quelle que soit la voie (voie IV exclue). Si elles ont les mêmes critères de biodisponibilité, elles sont dites bioéquivalentes. Un générique doit être bioéquivalent au produit de référence et soumis à une évaluation de cette bioéquivalence avant mise sur le marché.
Clairance	Capacité d'un organe à épurer totalement un volume de fluide par unité de temps. Elle s'exprime en unité de volume par unité de temps (L/h, mL/min). La clairance totale de l'organisme représente la capacité de l'organisme à épurer le sang par unité de temps. Elle implique l'ensemble des organes épurateurs.
C. max	Concentration plasmatique maximale obtenue après administration d'un médicament.
Coefficient de partage	Concentration plasmatique maximale obtenue après administration d'un médicament.
Cytochrome (Notion de « Métaboliseurs lents ou rapides »)	Hémoprotéine qui catalyse l'oxydation de composés endogènes et exogènes (toxiques, médicaments). Une trentaine de familles sont identifiées chez les mammifères. Le CYP3A4, le CYP2D6, le CYP2C et le CYP 2E1 sont très impliqués dans le métabolisme des médicaments. Ces protéines à activité enzymatique sont soumises à un polymorphisme génétique qui se traduit par des phénotypes différents (métaboliseurs lents ou rapides). La pharmacogénétique, qui étudie l'influence des facteurs génétiques sur la réponse à un médicament, s'intéresse particulièrement aux variations de métabolisme par les cytochromes.
L.A.D.M.E.	Abréviation désignant les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme : Libération, Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.
T. max	Délai nécessaire pour obtenir la concentration plasmatique maximale, après administration d'un médicament.
T. 1/2	Temps de demi-vie d'élimination plasmatique. Délai au bout duquel la moitié du principe actif présent à un temps T a quitté le courant circulatoire.

Fiche pratique infopioïde médecin. Utilisation des opioïdes en cancérologie adulte

En ville, seule l'ordonnance sécurisée est légale. La mention ALD (affection longue durée) est à noter si elle est justifiée. Le nombre de présentations prescrites est inscrit dans le carré en bas à droite de l'ordonnance.

Le pharmacien fait une photocopie pour son dossier ; le malade garde l'original pour le remboursement. Il existe des règles spécifiques de délivrance hospitalière.

Antalgiques opioïdes à libération immédiate

Liste des stupéfiants ; durée de prescription = 28 jours pour toutes les ordonnances ci-après [ANON2000].

Indication

Malades non calmés par des traitements antalgiques de palier II de l'OMS ou douleurs majeures. L'utilisation de la morphine à libération immédiate est recommandée pour les malades « fragiles » (grand âge, mauvais état général OMS ≥ 3 , insuffisance rénale ou hépatique, hypoprotidémie...).

Sulfate de morphine

- Sevrédol® : comprimés sécables à 10, 20 mg pouvant être écrasés.
- Actiskénan® : gélules à 5, 10, 20 et 30 mg.

Les gélules peuvent être ouvertes et mélangées à un aliment semi-solide, liquide ou passées dans une sonde d'alimentation. Bien rincer la seringue et la sonde d'alimentation après administration, diamètre ≥ 16 FG et/ou diamètre interne $\geq 2,5$ mm, extrémité distale ouverte ou pores latéraux.

Exemple d'ordonnance initiale

- Pour un malade « fragile » : 5 mg toutes les 4 heures, soit 30 mg par jour.
- Si malade non « fragile » : débiter à 10 mg toutes les 4 heures soit 60 mg par jour.

ORDONNANCE (cf. « Initiation du traitement par la morphine à libération immédiate »)

- Ordonnance pour sept jours à présenter à la pharmacie si possible le jour même.
- Une unité de morphine LI¹ à cinq milligrammes toutes les quatre heures y compris la nuit si besoin (double dose au coucher possible).
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI¹ à cinq milligrammes toutes les heures, selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de quatre interdosés successives à une heure d'intervalle et/ou six interdosés par jour). Trois boîtes².

¹ Gél d'Actiskénan® ou cp de Sévrédol®

² L'indication du nombre de boîtes est facultatif, mais il précise au pharmacien le nombre de boîtes à délivrer. Il correspond au nombre de prises maximales d'interdosés pour sept jours. Attention à ne pas favoriser un stockage excessif lors des prescriptions suivantes.

Chlorhydrate de morphine

- Morphine Cooper® : ampoules buvables prêtes à l'emploi, 10 mg et 20 mg/10 mL.
- Préparation magistrale : solubilité maximale 50 mg/mL.

Exemple d'ordonnance initiale

- Pour un malade « fragile » : 5 mg toutes les 4 heures, soit 30 mg par jour.
- Si malade non « fragile » : 10 mg/4 heures, soit 60 mg par jour.

ORDONNANCE (cf. « Initiation du traitement par la morphine à libération immédiate »)

- Ordonnance pour vingt-huit jours à présenter à la pharmacie si possible le jour même.
- Dix millilitres toutes les quatre heures de Chlorhydrate de morphine buvable selon la formule :
 - Chlorhydrate de morphine dix milligrammes
 - Eau purifiée qsp dix millilitres.
- En cas de douleurs, dix millilitres de morphine toutes les heures selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de quatre prises successives à une heure d'intervalle et/ou six prises supplémentaires par jour).
- À prélever avec une seringue et non à la cuillère, à mélanger avec une boisson pour masquer l'amertume.

Note :

- La solubilité maximale des préparations magistrales est de 50 mg / mL.
- Autre prescription possible avant le délai des 28 jours en mentionnant : « connaissant la prescription en date du ... je prescris en complément pour x jours... pour atteindre une dose journalière de ... ».
- (Dose maximale de morphine supprimée, *JO* 24 septembre 1997).

Adaptation des doses en début de traitement

- Évaluer l'efficacité du traitement dans les 24 heures.
- La tendance actuelle est d'avoir recours aux interdoses de morphine ou doses de secours en attendant de trouver la posologie adéquate.
- Les interdoses de morphine peuvent être prises toutes les heures entre les doses prévues à horaires fixes. - Chaque interdose correspond à 10 % de la dose prévue pour 24 heures.
- Les recommandations initiales de l'OMS qui étaient de majorer d'environ 50 % la dose quotidienne de morphine en cas d'antalgie insuffisante après 24 heures d'un traitement bien conduit restent valables.

Équilibration du traitement

Quand l'antalgie est obtenue, il est possible de remplacer la prise nocturne par une double dose au coucher. Ne pas réveiller le malade systématiquement. Lorsque la douleur est contrôlée le relais peut être pris par une forme LP.

Si l'antalgie est insuffisante, l'augmentation progressive jusqu'à plusieurs grammes par jour est possible.

Les effets indésirables sont les seuls facteurs limitant, notamment :

- la constipation qui est à prévenir systématiquement ;
- la somnolence (différencier une dette de sommeil d'un surdosage) ;
- la dysphorie.

Si l'antalgie n'est pas obtenue après 3 à 4 augmentations, s'interroger :

- Identifier une composante neuropathique de la douleur et discuter l'indication d'un traitement antidépresseur, antiépileptique, ou d'une stimulation transcutanée.

- Morphinorésistance « métabolique » possible. Discuter :
 - un changement d'opioïde, Hydromorphone (Sophidone LP®) ;
 - Fentanyl transdermique (Durogésic®) ;
 - une autre voie d'administration, IV ou sous-cutanée par pompes portables ;
 - dans certaines indications, un cathétérisme périmédullaire (intrathécal plutôt qu'épidural), un bloc neurologique, une alcoolisation, une cordotomie....
 - revoir les traitements coantalgiques (corticoïdes, biphosphonates, etc.) et réévaluer la détresse morale.

Antalgiques opioïdes à libération prolongée

Sulfate de morphine

- Moscontin®, Comprimé à 10, 30, 60, 100, 200mg. Deux prises par 24 heures.
- Skenan LP® : Gélule à 10, 30, 60, 100, 200 mg. Deux prises par 24 heures.
- Kapanol LP® : Gélule à 20, 50, 100 mg. Une prise par 24 heures.
- Liste des stupéfiants ; durée de prescription = 28 jours (JO 13 septembre 1995).
- Ne jamais écraser les comprimés de Moscontin®, ne pas les faire fondre ou les croquer.
- Les gélules de Skénan LP® et de Kapanol LP® peuvent s'ouvrir (cf. Actiskénan®).

Indication

- Initiation d'un traitement sauf chez les malades « fragiles ».
- Relais d'un traitement morphinique à libération immédiate (dose pour dose).

Adaptation des doses en début de traitement

Posologie habituelle de départ de 30 mg toutes les 12 heures.

L'augmentation des doses peut se faire :

- En ayant recours aux interdoses de morphine à libération immédiate, 10 % de la dose des 24 heures. Réévaluer au-delà de 4 interdoses successives à une heure d'intervalle et/ou 6 interdoses par jour. Ceci permet une équilibration plus rapide du traitement en cas de douleurs instables et un contrôle des accès douloureux. Si les interdoses sont systématiquement nécessaires, elles sont intégrées dans la dose quotidienne.
- En augmentant la dose quotidienne de morphine par paliers de 50 %.
 - Par exemple : malade non calmé pour une dose de 60 mg de morphine LP toutes les 12 heures, passer à 90 mg toutes les 12 heures.

La dose maximale est déterminée en fonction de l'antalgie et des effets indésirables.

Si le malade est « fragile », n'utiliser la morphine à libération prolongée qu'après obtention d'une antalgie stable sous morphine immédiate, dose/jour de morphine immédiate = dose/jour de morphine à libération prolongée.

Exemple d'ordonnance

ORDONNANCE (cf. « Initiation du traitement par la morphine à libération prolongée »)

- Ordonnance pour vingt-huit jours¹ à présenter à la pharmacie si possible le jour même :
- Une unité de morphine LP² soixante milligrammes et une unité à trente milligrammes toutes les douze heures.
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI³ à vingt milligrammes toutes les heures, selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de quatre interdoses successives à une heure d'intervalle et/ou six interdoses par jour). Douze boîtes⁴.

¹ Selon les cas, la prescription peut-être inférieure à 28 jours en gardant si possible un multiple de 7 pour éviter le déconditionnement.

² Gél de Skénan LP® ou cp de Moscontin® (Gél de Kapanol® avec 1 seule prise par jour).

³ Gél d'Actiskénan® ou cp de Sévredol® ou ampoule de morphine buvable.

⁴ Le nombre de boîtes est facultatif, mais il précise au pharmacien le nombre de boîtes à délivrer. Il correspond au nombre de prises maximales d'interdoses pour 28 jours. Attention à ne pas favoriser un stockage excessif lors des prescriptions suivantes.

Hydromorphone, Sophidone LP®

- Gélule à 4, 8, 16, 24 mg. Deux prises par 24 heures. Liste des stupéfiants ; durée de prescription = 28 jours (JO 20 octobre 2000).
- Même mode d'action que la morphine, 7,5 mg de morphine \approx 1 mg d'hydromorphone (30 mg \approx 4 mg).

Indication

- Traitements des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques.
- Rotation des opioïdes en cas d'antalgie insuffisante ou d'effets indésirables avec d'autres opioïdes.

Fentanyl transdermique, Durogesic®

Patches à 25, 50, 75, 100 μ g/h, une application tous les 3 jours.

Liste des stupéfiants ; durée de prescription = 28 jours ; délivrable en deux fois sauf mention contraire du médecin (JO 20 octobre 2000).

Indication

Traitements des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Exemple d'ordonnance

- Malade bien calmé par 160 mg par jour de morphine mais très constipé malgré les laxatifs.
- Passage au Durogesic®. Équivalence de dose selon abaques indicatifs du laboratoire (cf. tableau 13).
- Dose maximale selon antalgie, effets indésirables et si plus de quatre patchs à coller.

ORDONNANCE

- Un patch à cinquante µg/h de Durogesic® tous les trois jours pendant vingt-huit jours¹.
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI² à vingt milligrammes toutes les heures, selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de quatre interdoses successives à une heure d'intervalle et/ou six interdoses par jour). Douze boîtes³.

¹ Délivrance en une fois possible si mentionnée par le médecin

² Le nombre de boîtes est facultatif, mais il précise au pharmacien le nombre de boîtes à délivrer. Il correspond au nombre de prises maximales d'interdoses pour 28 jours. Attention à ne pas favoriser un stockage excessif lors des prescriptions suivantes.

³ Gél d'Actiskénan® ou cp de Sévredol® ou ampoule de morphine buvable.

Les autres antalgiques opioïdes

Penser aux équivalences de doses pour passer de l'un à l'autre des produits. Privilégier la sécurité à la rapidité d'action.

Ne jamais associer Nubain®, Temgesic® entre eux ou avec : présentations contenant de la codeïne, du dextropropoxyphène, du tramadol, de la morphine, Actiq®, Durogesic®, Eubine®, Oxycontin LP®, Pethidine renaudin®, Sophidone LP®, car antagonisme avec baisse d'activité antalgique.

Temgesic®

- Liste I, mais prescription sur ordonnance sécurisée ; durée de prescription = 30 jours (2 comprimés ≈ 10 mg morphine PO). Forme injectable réservée aux hôpitaux.
- A utiliser éventuellement avant le recours à la morphine.
- Antinauséux systématiques pendant 3 à 4 jours.
- Dose usuelle = 1 à 2 comprimés sublinguaux / prise toutes les 8 heures = 6 comprimés par jour.
- Passage Temgesic®-morphine sans danger mais antalgie médiocre possible pendant 24 heures environ.

Pethidine Renaudin®

- Liste des stupéfiants ; prescription = 7 jours. Pas de forme orale.
- 1 ampoule ≈ 10 mg morphine PO.
- Dose maximale autorisée = 6 ampoules par jour.
- Voie IM et non sous-cutanée (risque de nécrose).
- Constipation réputée moins intense : l'utilisation pourrait être avantageuse en cas de syndrome sub-occlusif, de carcinomatose péritonéale.

Nubain®

- Uniquement injectable. Non remboursé.
- Pas d'intérêt dans le traitement de la douleur chronique.

Morphine injectable

Liste des stupéfiants ; prescription : 7 jours ou 28 jours si ampoules destinées à être utilisées dans des systèmes de perfusion actifs (pompes portables avec système d'autoantalgie, arrêté du 5 avril 1995).

Indication

- En première intention, si douleur sévère nécessitant un traitement rapide ou si la voie orale est impossible.
- En seconde intention, si douleur ou effets indésirables non contrôlés avec un traitement PO.
- Posologie : SC ou IV = posologie PO divisée par 2 (ou 3 si malade « fragile »)
- Évaluation et adaptation des doses toutes les 24 heures minimum. Augmentation en ayant recours aux interdosages.

Prévention des effets indésirables

- Antinauséux :
 - Conseillés pendant les 2 à 8 premiers jours de traitement opioïde puis arrêt.
 - Le choix dépend du mécanisme principal supposé à l'origine des symptômes.
 - Traitement d'action centrale, neuroleptiques : halopéridol (Haldol®), chlorpromazine (Largactil®).
 - Traitement d'action gastrokinétique : métoclopramide (PrimperanN®, Prokinil LP®), domperidone (Motilium®, Peridys®).
 - Si échec d'une monothérapie, possibilité d'associer deux médicaments d'action différente.
- Laxatifs en continu :
 - La connaissance des modes d'action des différents laxatifs et la surveillance clinique (consistance des selles) doivent permettre d'adapter le traitement à chaque situation. Le recours aux laxatifs par voie rectale traduit habituellement la mauvaise efficacité des laxatifs oraux. Le toucher rectal oriente la prescription :
 - Selles dures : indication de laxatifs à action ramollissante (paraffine, fibres, mucilage, lactulose, polyéthylène glycol, etc.),
 - Selles molles : indication de laxatifs augmentant la pression intrarectale (anthracènes, néostigmine, etc.),
 - Ampoule rectale vide : discuter une radiographie d'abdomen sans préparation, renforcer le traitement laxatif oral (type préparation à la coloscopie), reconsidérer le traitement morphinique *per os* ; pas de laxatif par voie rectale.

Arrêt d'un traitement opioïde par voie orale

Une diminution progressive par paliers de 30 à 50 % en quelques jours en se basant sur la clinique (réapparition de la douleur, apparition d'un syndrome de sevrage) est proposée pour arrêter la morphine.

Surdosage

Narcan®, Naloxone®, Nalone® (Amp. inj. 0,4 mg/1 mL) disponibles en ville, non remboursés.

Antidote spécifique et immédiat de tous les opioïdes agonistes.

- Action moindre sur les agonistes partiels-antagonistes (Temgésic®...) Aucune action antalgique. A réserver aux surdosages accidentels sérieux avec bradypnée inférieure à 8 par minute selon le protocole suivant :
 - Préparation d'une ampoule à 1mL soit 0,4 mg ramené à 10 mL de NaCl à 0,9 % ou glucosé 5 %.
 - Injection IV de 1 mL toutes les 2 minutes jusqu'à récupération d'une fréquence respiratoire à 10 par minute. Si la voie IV n'est pas possible, le chlorhydrate de naloxone peut être utilisé par voie IM ou SC.
 - Cette titration vise la disparition de la dépression respiratoire mais pas de l'antalgie.

- Perfusion de deux ampoules dans 250 mL sur 3 à 4 heures à renouveler selon la fréquence respiratoire et en tenant compte de la durée d'élimination de la molécule ayant entraîné le surdosage (stabilité de la dilution pendant 24 heures).

Fiche pratique infopioïde malade. Information sur les opioïdes en cancérologie adulte

Ce que vous devez savoir sur votre traitement par opioïdes

Vous présentez, actuellement, des douleurs qui nécessitent un traitement à base de morphine ou à base de substances ayant un mécanisme d'action similaire à la morphine.

Il est scientifiquement prouvé que ce traitement est sans danger pour vous. Si besoin, il pourra être poursuivi pendant plusieurs mois sans inconvénient majeur et sans risque pour votre santé. Il est toujours possible d'interrompre de façon progressive ce genre de traitement.

Nous vous recommandons de prendre régulièrement votre traitement contre la douleur (antalgique) associé au traitement laxatif et d'appeler votre médecin si vous n'avez plus de médicament ou si vous avez mal.

Ce médicament vous est prescrit personnellement et ne doit pas être utilisé par quelqu'un d'autre pour quelque douleur que ce soit.

En raison de la possible baisse de vigilance induite par ce traitement, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine.

Pour mieux comprendre

Comme tous les traitements actifs, ce traitement peut entraîner des désagréments. Pour les éviter ou diminuer leur importance, nous vous recommandons de suivre les conseils suivants.

Si vous présentez des nausées ou des vomissements

Ces symptômes ne sont pas systématiques, mais peuvent se produire en début de traitement et rapidement disparaître en une semaine environ. Assurez-vous qu'un traitement contre nausées et vomissements (antiémétique) vous a été prescrit en prévention par votre médecin.

Si vous êtes somnolent

Si vos douleurs perturbaient votre sommeil, une somnolence en début de traitement est normale, vous récupérez de votre fatigue. Si une somnolence générale persiste au-delà de 3 à 4 jours, signalez-la à votre médecin traitant. Il envisagera avec vous de modifier la prise de certains autres médicaments (somnifères, décontractants...) pouvant accentuer cette somnolence. Il pourra également adapter votre traitement contre la douleur.

Si vous êtes constipé

La constipation apparaît presque toujours avec ce type de traitement. Elle ne doit en aucun cas occasionner l'arrêt du traitement antalgique. Elle doit être prévenue systématiquement par la prise d'un laxatif et par certaines mesures alimentaires simples :

- Maintenez une activité physique dans la mesure du possible.
- Buvez très souvent de petites quantités de liquide d'autant plus qu'une sécheresse de bouche peut survenir sous opioïdes : eau, jus de fruit, tisane, laitages, soupe, café, thé, lait...(au total 1,5 à 2 litres par jour).

- Consommez des légumes crus ou cuits, des fruits frais crus ou cuits, des fruits secs (pruneaux, cacahuètes, noisettes, noix...), et des fruits en conserves.
- Limitez les aliments ralentissant le transit (riz, chocolat) sans pour autant les supprimer.
- Maintenez des conditions confortables pour aller à la selle (lieu privé, proximité d'une chaise percée).

Si le traitement laxatif est efficace (1 à 2 selles quotidiennes), ne l'arrêtez pas. En cas de diarrhée (plus de 3 selles quotidiennes) interrompez momentanément le traitement, vous reprendrez le laxatif dès normalisation du transit. Consultez votre médecin si vous avez moins d'une selle par semaine.

Si vous le souhaitez, vous pouvez bénéficier d'une consultation auprès d'une diététicienne. Elle pourra vous aider à établir des menus et adapter votre alimentation.

Si vous avez une sensation de bouche sèche

Il est possible de contrôler cette sensation en consommant très fréquemment et en petite quantité des boissons, de la glace, des fruits et des laitages.

- Humidifiez votre bouche avec un brumisateur d'eau minérale (vendu en supermarché ou en pharmacie) ;
- Faites des bains de bouche 2 à 3 fois par jour avec par exemple, du bicarbonate de sodium ou de la glycothymoline 55, traitement à faire prescrire par votre médecin.

Si votre bouche est douloureuse, consultez rapidement votre médecin traitant afin qu'il vous prescrive un traitement adapté.

Comment repérer un surdosage médicamenteux ?

Vous vous sentez « bizarre », vous constatez des troubles de l'attention, des troubles visuels, une somnolence excessive, des cauchemars fréquents, vous présentez des nausées, des vomissements, des réveils en sursaut... Ces symptômes persistants peuvent indiquer un surdosage. Ce surdosage peut être favorisé par des anomalies de fonctionnement de certains organes et/ou par l'association d'autres médicaments. Il nécessite de consulter votre médecin afin qu'il vous examine et adapte le traitement.

Pourquoi une prescription particulière ?

Toute prescription de ce type de médicaments dit opioïdes est soumise à une réglementation particulière, c'est pourquoi vos médicaments seront prescrits sur des ordonnances « sécurisées » et pour des durées déterminées selon les produits. Habituellement, la prescription se fait pour 28 jours non renouvelable.

Rendez vous à la pharmacie le jour même de la prescription car le pharmacien délivre le nombre de médicaments en fonction de la date de présentation de l'ordonnance. Si le pharmacien souhaite des précisions concernant le traitement qu'il va vous délivrer, demandez lui de contacter votre médecin.

Si votre douleur s'accroît ou réapparaît, votre médecin pourra rédiger une nouvelle ordonnance avant le délai des 28 jours.

Si vos douleurs persistent ou si vous avez des accès douloureux, vous pouvez adapter votre traitement si votre médecin vous l'a proposé et vous a expliqué comment faire en prenant des médicaments prescrits entre les prises systématiques (interdoses).

Ces médicaments pris en interdoses ont une action rapide ; ils peuvent aussi être utiles par exemple, avant une mobilisation que vous savez douloureuse (déplacement pour un examen, toilette, pansement ...).

Annexe 1 : Grille de lecture

Grille de lecture pour une étude évaluant l'intérêt d'un traitement (1)

Sélection de l'étude

Titre, auteurs, vol, pages, nom revue : photocopie 1ère page jointe ou références			
Critères de sélection des études, définis par les experts (par ex. : essai randomisé, douleur par excès de nociception, critère de jugement = EVA)	Oui	Non	Non défini

Au moins 1 non  arrêt de la lecture

Question	Oui	Non	Impossible à déterminer ou non applicable
L'objectif de l'étude est-il défini ?			
S'il s'agit d'une étude randomisée, les méthodes prises pour effectuer la randomisation sont-elles valides ? (Randomisation effectuée par une personne indépendante du recrutement. Centralisée ou réalisée par une pharmacie. Traitements provenant de flacons numérotés d'aspect identique, administrés de manière séquentielle, système de randomisation informatique décentralisé, sécurisé – enveloppes scellées, opaques, numérotées.)			
L'allocation des traitements a-t-elle été effectuée en double aveugle ?			
Un critère de jugement principal a-t-il été défini ?			
Le critère de jugement principal utilisé a-t-il été validé ? (notamment en ce qui concerne les études de qualité de vie, de la douleur...)			
Le nombre de sujets nécessaires a-t-il été précisé ?			
Le moment de l'évaluation du critère de jugement principal est-il pertinent par rapport à la question étudiée ?			
Les groupes de patients sont-ils comparables vis à vis des principaux facteurs pronostiques identifiés ou connus ?			
Les patients inclus ont-ils tous été analysés dans le groupe auquel ils avaient été initialement alloués, qu'ils aient ou non suivi complètement le traitement ? (Analyse en intention de traiter)			
Les auteurs ont-ils répondu dans leur conclusion à la question posée initialement ?			
L'étude vous semble-t-elle globalement de qualité satisfaisante ? Sinon expliquez pourquoi :			
Le résultat de l'étude est-il à intégrer au texte et/ou aux tableaux du document SOR ? <input type="checkbox"/> OUI (remplir grille 2) <input type="checkbox"/> NON, pourquoi ? <u>Dans le cadre d'une mise à jour</u> , les résultats de cette étude modifient-ils les standards, options ou recommandations ? <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI en quoi ?			

Grille de lecture pour une étude évaluant l'intérêt d'un traitement (2)

Extraction des données : tableau à remplir si l'article semble pertinent à retenir pour le document SOR (Mettre NP si non précisé dans l'article).

Caractéristiques importantes des patients de l'étude (stade de la maladie cancéreuse, stade OMS, nature douleur, IASP)				
Nature de l'étude : prospective <input type="checkbox"/> rétrospective <input type="checkbox"/> ?				
	bras A	bras B	bras C	bras D
Traitements (<i>description si possible</i>)				
Nombre de patients inclus				
Nombre de patients évalués				
Critère de jugement principal				
Qualité de vie, amélioration de la douleur... (Précisez l'outil d'évaluation) :				
Préciser le moment de l'évaluation du critère de jugement principal				
Intervalle de confiance associé au critère de jugement principal				
Valeur de p associée au critère de jugement principal				
Préciser les toxicités et/ou les effets indésirables				
Traitements concomitants				
Commentaires				

Annexe 2 : Fiche ICAR

Maniement du Médicament chez :

- l'Insuffisant Rénal
- le Dialysé
- le Transplanté

ICAR

Comité scientifique

- Pr Y. Berland
- Pr G. Deray
- Pr M. Laville

Formulaire de Demande

à utiliser pour vos prochaines questions

RETOURNEZ-NOUS CE DOCUMENT COMPLETE PAR FAX AU 33 1 42 17 72 12

LA REPONSE VOUS PARVIENDRA SOUS 24 HEURES

Les renseignements à fournir

Médicament(s) à adapter :

Nom du patient :

Sexe du patient :

Age (années) :

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$) :

Traitements associés :

Pathologie motivant la prescription :

Si le patient est dialysé

Type de dialyse et caractéristiques :

Type de dialyseur / membrane :

Si le patient est transplanté

Dose de ciclosporine :

Votre identité :

Institution :

Adresse :

Téléphone :

Fax (indispensable) :

E-mail :

Pour tout renseignement complémentaire, vous pouvez nous joindre par :

- Téléphone 33 1 42 17 72 30
- Fax 33 1 42 17 72 12
- E-mail icar.nephro@psl.ap-hop-paris.fr
- Web <http://www.soc-nephrologie.org/outils/outils.html>

Coordinateurs - Services de Néphrologie

P. Brunet, Hôpital Ste Marguerite, Marseille - JP. Fauvel, Hôpital Edouard Herriot, Lyon - V. Launay-Vacher, GH Pitié-Salpêtrière, Paris

Annexe 3 : Equations de recherche

Équation de recherche : voie d'administration des opioïdes

Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1995 à 03/1999

Références retrouvées : 206

Références sélectionnées : 128

#

1. exp drug administration routes/
2. exp analgesics, opioid/
3. exp neoplasms/
4. exp dosage forms/
5. 1 or 4
6. 2 and 3 and 5
7. limit 6 to human
8. limit 7 to (english or french)

Équation de recherche : antiémétiques

Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1991 à 03/1999

Références retrouvées : 87

Références sélectionnées : 12

#

1. exp antiemetics/
2. ondansetron/
3. granisetron/
4. setron\$.tw.
5. exp neoplasms/
6. exp pain/
7. exp palliative care/
8. tropisetron.tw.
9. dolasetron.tw.
10. nausea/
11. vomiting/
12. itasetron.tw.
13. 2 or 3 or 4 or 8 or 9 or 12
14. 6 or 7
15. 10 or 11
16. 1 and 14
17. 13 and 14
18. 16 not 15
19. 5 and 18
20. 17 not 15
21. 19 or 20
22. alosetron.tw.
23. 14 and 22
- 24 not 15
25. 21 or 24
26. exp serotonin antagonists/
27. 1 and 14 and 26
28. 27 not 15
29. 25 or 28

Équation de recherche : analgésie auto contrôlée
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées : 50
Références sélectionnées : 16

#

1. analgesia, patient-controlled/
2. exp neoplasms/
3. 1 and 2
4. limit 3 to nonmedline

Équation de recherche : buprenorphine
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées : 47
Références sélectionnées : 8

#

1. exp neoplasms/
2. buprenorphine/
3. exp pain/
4. palliative care/
5. 1 or 3 or 4
6. 2 and 5
7. limit 6 to human
8. limit 7 to (english or french)

Équation de recherche : Anti-inflammatoire non stéroïdien, cox1 cox2
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées : 97
Références sélectionnées : 30

#

1. cox1.tw.
2. cox2.tw.
3. cox-1.tw.
4. cox-2.tw.
5. or/1-4
6. exp pain/
7. palliative care/
8. 6 or 7
9. exp *cyclo-oxygenase inhibitors/
10. exp *anti-inflammatory agents, non-steroidal/
11. neoplasms/
12. 5 and 8
13. 5 and 11
14. 5 and 9 and 10
15. 12 or 13 or 14
16. limit 15 to human
17. limit 16 to (english or french)

Équation de recherche : Anti-inflammatoire non stéroïdien cox 2

Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1998 à 12/1999

Références retrouvées : 100

Références sélectionnées : 26

#

1. cox2.tw.
2. cox-2.tw.
3. exp pain/
4. palliative care/
5. 3 or 4
6. exp *cyclooxygenase inhibitors/
7. exp *anti-inflammatory agents, non-steroidal/
8. 1 or 2
9. exp anti-inflammatory agents, non-steroidal/
10. exp cyclooxygenase inhibitors/tu
11. exp inflammation/
12. 9 or 11
13. 10 and 12
14. case report/
15. 6 and 7
16. 5 or 13 or 15
17. (cyclooxygenase adj « 2 »).tw.
18. (cox adj « 2 »).mp. [mp=title, abstract, registry number word, mesh subject heading]
19. 8 or 17 or 18
20. 16 and 19
21. limit 20 to (editorial or letter or news)
22. 20 not (21 or 14)
23. limit 22 to human
24. limit 23 to (english or french)
25. limit 24 to yr=1998-2000

Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 1994 à 1999

#

1. exp *morphine/ae
2. exp pain/
3. exp palliative care/
4. exp neoplasms/
5. 2 or 3 or 4
6. 1 and 5

Équation de recherche : bioéquivalence

Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999

Références retrouvées : 32

Références sélectionnées : 16

#

1. therapeutic equivalency/
2. exp analgesics, opioid/
3. 1 and 2

Équation de recherche : rythme d'administration
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées :50
Références sélectionnées : 29
#

1. dosing interval.tw.
2. drug administration schedule/
3. dosing intervals.tw.
4. exp analgesics, opioid/
5. exp neoplasms/
6. dosing regimen.tw.
7. interdose interval\$.tw.
8. 1 or 2 or 3 or 6 or 7
9. 4 and 5 and 8

Équation de recherche : nutrition et troubles métaboliques
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées :89
Références sélectionnées : 24
#

1. exp « nutritional and metabolic diseases »/
2. exp morphine/
3. malabsorption.tw.
4. exp digestive system surgical procedures/
5. nutritional status/
6. denutrition.tw.
7. exp digestive system diseases/su
8. exp kidney failure/
9. 1 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. 2 and 9
11. limit 10 to human
12. limit 11 to (english or french)

Équation de recherche : néfopam
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées : 10
Références sélectionnées : 2
#

1. nefopam/
2. nefopam.tw.
3. 1 or 2

Équation de recherche : néostigmine
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées : 52
Références sélectionnées : 12

#

1. neostigmine/
2. exp neoplasms/
3. 1 and 2
4. exp pain/
5. palliative care/
6. 4 or 5
7. 3 and 6

#

1. neostigmine/
2. exp pain/
3. palliative care/
4. 2 or 3
5. 1 and 4
6. neostigmine.tw.
7. 4 and 6
8. 5 or 7
9. exp neoplasms/
10. cancer\$.tw.
11. 9 or 10
12. 1 or 6
13. 12 and 11
14. 8 or 13
15. neostigmine/ae
16. 14 or 15
17. limit 16 to human

Équation de recherche : OMS
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées : 12
Références sélectionnées : 4

#

1. exp pain/
2. exp world health organization/
3. 1 and 2

Équation de recherche : rotation des opioïdes*
Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999
Références retrouvées : 31
Références sélectionnées : 13

#

1. exp analgesics, opioid/
2. opioid\$.tw.
3. 1 or 2
4. rotation\$.tw.
5. 3 and 4

Équation de recherche : antiémétiques

Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1991 à 03/1999

Références retrouvées : 87

Références sélectionnées : 12

#

1. exp antiemetics/
2. ondansetron/
3. granisetron/
4. setron\$.tw.
5. exp neoplasms/
6. exp pain/
7. exp palliative care/
8. 5 or 6 or 7
9. tropisetron.tw.
10. dolasetron.tw.
11. 2 or 3 or 4 or 9 or 10
12. 8 and 11
13. limit 12 to human
14. limit 13 to (english or french)
15. comparative study/
16. limit 14 to (controlled clinical trial or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial)
17. 13 and 15
18. 16 or 17
19. exp *antiemetics/
20. 18 and 19
21. limit 20 to nonmedline

Équation de recherche : morphiniques à libération prolongée

Équation exécutée sur le logiciel Ovid® : 01/1994 à 03/1999

Références retrouvées : 52

Références sélectionnées : 26

#

1. exp delayed-action preparations/
2. exp morphine/
3. 1 and 2
4. exp pain/
5. exp palliative care/
6. 4 or 5
7. exp neoplasms/
8. 3 and 6
9. 3 and 7
10. 8 or 9
11. limit 10 to human
12. limit 11 to (english or french)

Références bibliographiques

[ANON1988] Décret 88-1232 du 29 Décembre 1988 relatif aux substances et préparations vénéneuses et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie) . Journal Officiel de la République Française 1988. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON1990] Arrêté du 22 février 1990 relatif aux carnets à souches pour prescription de stupéfiants. Journal Officiel de la République Française 07/06/1990. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON1990A] Décret no 90-275 du 27 mars 1990 modifiant les articles R. 5192 et R. 5208 du code de la santé publique (deuxième partie). Journal Officiel de la République Française 28/03/1990. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON1998] Article R 5143-5-5 modifié par le décret n° 98-79 du 11 février 1998 [online]. Code de la Santé Publique. 02/1998. Available: URL: http://www.legifrance.gouv.fr/html/frame_codes1.htm.

[ANON1999] Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médicosociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique. Journal Officiel de la République Française 01/04/1999. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON1999D] Article R 5194 [online]. Code de la Santé Publique. 1999. Available: URL: http://www.legifrance.gouv.fr/html/frame_codes1.htm.

[ANON1999F] Article R 5208 [online]. Code de la Santé Publique. 1999. Available: URL: http://www.legifrance.gouv.fr/html/frame_codes1.htm.

[ANON1999E] Article R 5212 [online]. Code de la Santé Publique. 1999. Available: URL: http://www.legifrance.gouv.fr/html/frame_codes1.htm.

[ANON1999G] Article R 5213 [online]. Code de la Santé Publique. 1999. Available: URL: http://www.legifrance.gouv.fr/html/frame_codes1.htm.

[ANON1999B] Décret no 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). Journal Officiel de la République Française 1999. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON2000] Arrêté du 20 octobre 2000 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours. Journal Officiel de la République Française 2000. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON2001B] Arrêté du 5 septembre 2001 fixant les modalités du dépistage des stupéfiants et des analyses et examens prévus par le décret no 2001-751 du 27 août 2001 relatif à la recherche de stupéfiants pratiquée sur les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation routière, modifiant le décret no 2001-251 du 22 mars 2001 relatif à la partie Réglementaire du code de la route (Décrets en Conseil d'Etat) et modifiant le code de la route. Journal Officiel de la République Française 2001. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON2001A] Décret 2001-751 du 27 Août 2001 relatif à la recherche de stupéfiants pratiquée sur les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation routière, modifiant le décret n° 2001-251 du 22 mars 2001 relatif à la partie Réglementaire du code de la route (Décrets en Conseil d'Etat) et modifiant le code de la route. Journal Officiel de la République Française 2001. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON2001] Loi 2001-1062 du 15 Novembre 2001 relative à la sécurité quotidienne. Journal Officiel de la République Française 2001. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON2002A] Arrêté du 21 décembre 2001 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de protoxyde d'azote. Journal Officiel de la République Française 2002. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON2002B] Article L1111-2 [online]. Code de la santé publique. 2002. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ANON2002] Décret no 2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier. Journal Officiel de la République Française 2002. Available: URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

[ACADÉMIENATIONA2001] Académie Nationale de Pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Ed Louis Pariente; 2001.

[AHMEDZAI1997] Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *Journal of Pain & Symptom Management* 1997;13(5):254-261.

[ALLAN1993] Allan SG. Nausea and vomiting. In : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. *Oxford Textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 282-290.

[AMERICANPAINSOC1992] American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. *APS* 1992;1-41.

[ARAI1996] Arai L, Stayer S, Schwartz R, Dorsey A. The use of ondansetron to treat pruritus associated with intrathecal morphine in two paediatric patients. *Paediatric Anaesthesia* 1996;6(4): 337-339.

[ASHBURN1993A] Ashburn MA, Lipman AG. Management of pain in the cancer patient. *Anesth Analg* 1993;76:402-416.

[ASHBY1997] Ashby M, Fleming B, Wood M, Somogyi A. Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(3):157-167.

[BABUL1992] Babul N, Darke AC, Anslow JA, Krishnamurthy TN. Pharmacokinetics of two novel rectal controlled-release morphine formulations. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(7):400-405.

[BANNWARTH1995] Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaeferbeke T, Labat L, Dehais J. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9(1):1-7.

[BANNWARTH1989] Bannwarth B, Netter P. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Prat* 1989;39:2166-2171.

[BASBAUM1991] Basbaum AI, Levine JD. Opiate analgesia. How central is a peripheral target ? *N Engl J Med* 1991;325:1168- 1169.

[BOLTEN1998] Bolten WW. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. [Review] [84 refs]. *Journal of Rheumatology - Supplement* 1998;51:2-7.

[BONICA1990B] Bonica JJ. Bonica JJ, ed. *The management of pain*. 2ème ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990.

[BONNEFONT2003] Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalièr A. Mechanism of the antinociceptive action of paracetamol. *Drugs* 2003;In press.

[BORODY1985] Borody TJ, Quigley EMM, Phillips SF, Wienbeck M, Tucker RL, Hadda D et al. Effects of morphine and atropine on motility and transit in the human ileum. *Gastroenterology* 1985;89:562-570.

[BROCHIER1993] Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 1993;14(7):951-957.

[BRUERA1998] Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(10):3222-3229.

[BRUERA1992C] Bruera E, Fainsinger R, MacEachern T, Hanson J. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain* 1992;50(1):75-77 .

[BRUERA1996] Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996;78(4):852-857.

[BRUERA1992A] Bruera E, Schoeller T, Montejo G. Organic hallucinosis in patients receiving high doses of opiates for cancer pain. *Pain* 1992;48:397-399.

[CASHMAN1996] Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. [Review] [84 refs]. *Drugs* 1996;52 Suppl 5:13-23.

[CHAMPIGNEULLE1991] Champigneulle B, Gillet P, Pere P, Trechot P, Jouzeau JY, Netter P. Faut-il prescrire des prostaglandines lors des traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens? *Ann Med de Nancy et de l'Est* 1991;30:365-369.

[CHEN1991] Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, Bochner F. Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci* 1991;48(22):2165-2171.

[CHERNY2001] Cherny N, I. The pharmacological management of cancer pain. *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 7:S265-S278.

[CODERRE1993] Coderre JA, Makar MS, Micca PL, Nawrocky MM, Liu HB, Joel DD et al. Derivations of relative biological effectiveness for the high-let radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(5):1121-1129.

[COLLART1993] Collart L, Luthy C, Favario-Constantin C, Dayer P. Dualité de l'effet analgésique du tramadol chez l'homme. [Duality of the analgesic effect of tramadol in humans]. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123(47):2241-2243.

[COLLIN1993] Collin E, Poulain P, Gauvain-Piquard A, Petit G, Pichard-Leandri E. Is disease progression the major factor in morphine 'tolerance' in cancer pain treatment? *Pain* 1993;55(3):319-326.

[CONE1977] Cone EJ, Phelps BA, Gorodetzky CW. Urinary excretion of hydromorphone and metabolites in humans, rats, dogs, guinea pigs, and rabbits. *J Pharm Sci* 1977;66(12):1709-1713.

[COYLE1993] Coyle N, Foley KM. The use of multiple routes of opioid drug administration in an advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1993;8(4):234-237.

[CREWS1993] Crews JC, Sweeney NJ, Denson DD. Clinical efficacy of methadone in patients refractory to other mu- opioid receptor agonist analgesics for management of terminal cancer pain. Case presentations and discussion of incomplete cross-tolerance among opioid agonist analgesics. *Cancer* 1993;72(7):2266-2272.

[DAUT1982] Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-1918.

[DAVIES1996B] Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(6):410-422.

[DECASTRO1991] De Castro J, Meynadier J, Zens M. De Castro J, Meynadier J, Zens M, eds. Regional opioid analgesia. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1991.

[DECONNO1996] De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(10):2836-2842.

[DEPRE1992] Depre M, Van Hecken A, Verbesselt R, Tjandra-Maga TB, Gerin M, de Schepper PJ. Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. *Fundam Clin Pharmacol* 1992;6(6):259-262.

[DESMEULES1996] Desmeules JA, Piguet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(1):7-12.

[DETHLEFSEN1991] Dethlefsen U. Experiences with controlled release dihydrocodeine in cancer pain. Progress in the management of chronic pain; 12-13 octobre 1991; Estoril, Portugal.

[DHAWAN1996] Dhawan BN, Cesselin F, Raghurir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 1996;48(4):567-592.

[DICKENSON1997G] Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(1 Pt 2):112-115.

[DONNER1996] Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64(3):527-534.

[DOROSZ2001] Dorosz. Dorosz, ed. Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 2001.

[DOVER1987] Dover SB. Syringe driver in terminal care. *Br Med J* 1987;1:553-555.

[EBERT1995] Ebert B, Andersen S, Krosggaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D- aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 1995;187(3):165-168.

- [EBERT1997]** Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C, Borgbjerg FM. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1997;333(1):99-104.
- [ELLERSHAW1994]** Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. *Pall Med* 1994;8:222-228.
- [EUROPEANASSOCIA1993]** European Association for Palliative Care. Pain control. Morphine Consensus Meeting; novembre 1993; Italie, Palermo.
- [FAINSINGER1993]** Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain* 1993;52(2):137-147.
- [FERVERS1995]** Fervers B, Bonichon F, Demard F, Heron JF, Mathoulin S, Philip T et al. Méthodologie de développement des Standards, Options et Recommandations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. *Bull Cancer* 1995;82(10):761-767.
- [FERVERS2001]** Fervers B, Hardy J, Blanc-Vincent MP, Theobald S, Bataillard A, Farsi F et al. SOR: project methodology. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 2):8-16.
- [FITZGIBBON1997]** Fitzgibbon DR, Ready LB. Intravenous high-dose methadone administered by patient controlled analgesia and continuous infusion for the treatment of cancer pain refractory to high-dose morphine . *Pain* 1997;73(2):259-261.
- [FLOWER1972]** Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti- pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972;240(5381):410-411.
- [FOLEY1985]** Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:84-95.
- [FOLEY1991]** Foley KM. The relationship of pain and symptom management to patient requests for physician-assisted suicide. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:289-297.
- [FOLEY1993]** Foley KM, Portenoy RK. World Health Organization-International Association for the Study of Pain: joint initiatives in Cancer Pain Relief. *J Pain Symptom Manage* 1993;8(6):335-339.
- [FORREST1977]** Forrest WH, Jr., Brown BW, Jr., Brown CR, Defalque R, Gold M, Gordon HE et al. Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. *N Engl J Med* 1977;296(13):712-715.
- [FRENIA1992]** Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 1992;26:234-237.
- [FRIEDMAN2001]** Friedman JD, Dello Buono FA. Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. *Ann Pharmacother* 2001;35(1):85-91.
- [FRIESE1997]** Friese N, Chevalier E, Angel F, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG et al. Reversal by kappa-agonists of peritoneal irritation-induced ileus and visceral pain in rats. *Life Sci* 1997;60(9):625-634.
- [GALER1992B]** Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, Portenoy RK. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* 1992;49(1):87-91.
- [GILLET1992]** Gillet P, Tréchet P, Krakowski I , Jouzeau JY, Feldman L, Moreau P. Herisson C, Avouac B, Simon L, eds. Les médicaments antalgiques. Nancy: Masson; 1992. Acquisitions rhumatologiques.
- [GILMAN1990]** Gilman AG. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 1990.
- [GORMAN1997]** Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997;223(1):5-8.
- [GOURLAY1998]** Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. [Review] [66 refs]. *Clinical Pharmacokinetics* 1998;35(3):173-190.
- [GOURLAY1997]** Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 1997;69(3):295-302.

[GREENBERG1982] Greenberg HS, Traen J, Ensminger WD. Benefit from and tolerance to continuous intrathecal morphine for intractable cancer pain. *J Neurosurg* 1982;57:360-364.

[GROND1991] Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. Validation of World Health Organisation guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:411-422.

[HAGEN1997] Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997;79(7):1428-1437.

[HAND1990] Hand IL, Shepard EK, Krauss AN, Auld PA. Ventilation-perfusion abnormalities in the preterm infant with hyaline membrane disease: a two-compartment model of the neonatal lung [Comment in: *Pediatr Pulmonol.* 1990;9(4):197-8]. *Pediatr Pulmonol* 1990;9(4):206-213.

[HANKS2001] Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84(5):587-593.

[HANNA1990] Hanna MH, Peat SJ, Woodham M, Knibb A, Fung C. Analgesic efficacy and CSF pharmacokinetics of intrathecal morphine-6- glucuronide: comparison with morphine [Comment in: *Br J Anaesth.* 1991 Feb;66(2):271-2]. *Br J Anaesth* 1990;64(5):547-550.

[HARATI1998] Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy [Comment in: *Neurology.* 1999 Apr 12;52(6):1301]. *Neurology* 1998;50(6):1842-1846.

[HEEL1980] Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Nefopam: review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980;19:249-267.

[HEEL1979] Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979;17(2):81-110.

[HEISKANEN1997] Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997;73(1):37-45.

[HEISKANEN1998] Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E . Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(6):603-611.

[HEISKANEN2000] Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol* 2000;39(8):941-947.

[HILL2001] Hill C, Doyon F. Prévalence des cancers en France. *Bull Cancer* 2001;88(10):1019-1022.

[HILL1993] Hill CS. The barriers to adequate pain management with opioid analgesics. *Semin Oncol* 1993;20:1-5.

[HRACHOVEC2001] Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib [Comment on: *JAMA.* 2000 Sep 13;284(10):1247-55]. *JAMA* 2001;286(19):2398-2400.

[IASP1994] IASP, International Association for the Study of Pain. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Second ed. Seattle, USA: IASP Press; 1994.

[INTURRISI1989] Inturrisi CE. Management of cancer pain. *Cancer* 1989;63:2308-2320.

[INTURRISI1993] Inturrisi CE, Hanks GW. Opioid analgesic therapy. In : Doyle D, Hanks GW, McDonald N, eds. *Oxford Textbook of palliative medicine.* Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 166-182.

[ISCHIA1992] Ischia S, Ischia A, Polati E, Finco G. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology* 1992;76:534-540.

[JACOX1994] Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994;330(9):651-655.

[JAFFE1990] Jaffe KH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In : Goodman AG, Gilman, eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* 8 ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 485-522.

[JARDE1997] Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. Clin Drug Invest 1997;14(6):474-481.

[JEAL1997] Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs 1997;53(1):109-138.

[JOHNS1992] Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1992;15(4):376-381 .

[KAIKO1996] Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. Clin Pharmacol Ther 1996;59(1):52-61.

[KAUFMAN1988] Kaufman PN, Krevski B, Malmud LS, Maurer AH, Somers MB, Siegel JA et al. Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit. Gastroenterology 1988;94:1351-1356.

[KRAKOWSKI1997] Krakowski I, Conroy T, Bey P. Place des traitements spécifiques dans la douleur du cancer : Chirurgie, radiothérapie et traitements médicaux spécifiques. In : Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G, eds. Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Maloine; 1997. p. 597-627.

[KRAKOWSKI1996] Krakowski I, Gestin Y, Jaulmes F , Lakdja F, Meynadier J, Poulain P et al. [Recommendations for a successful cancer pain management in adults and children]. [Review] [340 refs] [French]. Bull Cancer 1996;83 Suppl 1:9s-79s.

[LAFFONT1996] Laffont F. Clinical assessment of modafinil. Drugs of today 1996;31(Suppl. 1):35-44.

[LANCELICHTOR1999] Lance Lichtor J, Sevarino FB, Joshi GP, Busch MA, Nordbrock E , Ginsberg B. The Relative Potency of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate Compared with Intravenous Morphine in the Treatment of Moderate to Severe Postoperative Pain. Anesth Analg 1999;89(3):732-738.

[LASAGNA1972] Lasagna L. Research regulation and development of new pharmaceuticals: past, present and futur II. Am J Med Sci 1972;263:66-78.

[LAWLOR1997] Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. Pain 1997;72(1-2):79-85.

[LAZORTHE2000] Lazorthes Y, Sallerin BA, Verdier JC, Sol JCh, Duplan H, Tkaczuk J et al. Traitement des douleurs chroniques rebelles d'origine cancéreuse: de la morphinothérapie intrathécale à la thérapie cellulaire. Neurochirurgie 2000;46(5):454-465.

[LEOW1992] Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. Clin Pharmacol Ther 1992;52(5):487-495.

[LICHTER1993] Lichter I. Which antiemetic? J Palliat Care 1993;9:42-50.

[LILLEMOE1993] Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. Ann Surg 1993;217(5):447-457.

[LRP2002] LRP, La Revue Prescrire. Éviter les interactions médicamenteuses. Tome I : l'apport des années 1995-1999. Paris: La Revue Prescrire; 2002.

[LRP2002A] LRP, La Revue Prescrire. Éviter les interactions médicamenteuses. Tome II : l'apport des années 2000-2001. Paris: La Revue Prescrire; 2002.

[MAHLER1975] Mahler DL, Forrest WH, Jr. Relative analgesic potencies of morphine and hydromorphone in postoperative pain. Anesthesiology 1975;42(5):602-607.

[MANCINI1998] Mancini I, Body JJ. Traitement de la douleur cancéreuse: le rôle des coanalgésiques. Rev Med Brux 1998;19(4):A319-A322.

[MANDEMA1996] Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF, Stanski DR. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. Br J Clin Pharmacol 1996;42(6):747 -756.

[MANFREDI1997] Manfredi PL, Borsook D, Chandler SW, Payne R. Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone: clinical observations. Pain 1997;70(1):99-101.

- [MARTINDALE1993]** Martindale W, Reynolds JEF. The Extra pharmacopoeia. London: Pharmaceutical Press; 1993.
- [MCQUAY1988]** McQuay HJ. Pharmacological treatment of neuralgic and neuropathic pain. *Cancer Surv* 1988;7:141-159.
- [MERCADANTE2001]** Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(4):338-354.
- [MÉNÉGOZ1998]** Ménégoz F, Chérié-Challine L. Données générales. In : Réseau FRANCIM DGdIS, ed. Le cancer en France : incidence et mortalité. Situation en 1995. Evolution entre 1975 et 1995. Paris: La Documentation Française; 1998. p. 24-27.
- [MORIARTY1999]** Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clin Res* 1999;2:1-8.
- [MORLEY1993]** Morley JS, Watt JW, Wells JC, Miles JB, Finnegan MJ, Leng G. Methadone in pain uncontrolled by morphine. *Lancet* 1993;342(8881):1243.
- [MOULIN1992]** Moulin DE, Johnson NG, Murray-Parsons N, Geoghegan MF, Goodwin VA, Chester MA. Subcutaneous narcotic infusions for cancer pain: treatment outcome and guidelines for use. *Can Med Assoc J* 1992;146:891-897.
- [MUIJSERS2001]** Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001;61(15):2289-2307.
- [MURPHY1997]** Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans [Comment in: *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):736-7]. *Anesthesiology* 1997;87(4):765-770.
- [MUTHSELBACH1999]** Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999;91(1):231-239 .
- [MYSTAKIDOU1998]** Mystakidou K, Befon S, Lioffi C , Vlachos L. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer* 1998;83(6):1214-1223.
- [MYSTAKIDOU1998A]** Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, Vlachos L. Comparison of tropisetron and chlorpromazine combinations in the control of nausea and vomiting of patients with advanced cancer. *Journal of Pain & Symptom Management* 1998;15(3):176-184.
- [NATHANSON1935]** Nathanson I, Daland E. Use of Dilaudid in treating patients with cancer. *N Engl J Med* 1935;213:741-746.
- [NEEDLEMAN1998]** Needleman Ph, Isakson PC. Selective inhibition of cyclooxygenase 2. *Science and Medicine* 1998;50:26-35.
- [NETTER1985]** Netter P, Faure G, Tamisier JN, Bannwarth B. Netter P, Faure G, Tamisier JN, Bannwarth B, eds. *Médicaments en rhumatologie*. Paris: Masson; 1985.
- [NOEL1994]** Noel F, Iourgenko V, Puouille Y, Hanoune J. Approches moléculaires de l'action des opiacés. *Med Sci* 1994;10:1116-1126.
- [OBRIEN1997]** O'Brien T, Mortimer PG, McDonald CJ, Miller AJ. A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST Continus tablets in cancer patients with severe pain. *Palliative Medicine* 1997;11(6):475-482.
- [ORGANISATIONMON1986]** Organisation Mondiale de la Santé. Results of field-testing in Japan of the WHO Draft Interim Guidelines on Relief of Cancer Pain by Fumikazu Takeda. Genève: OMS; 1986.
- [ORGANISATIONMON1987]** Organisation Mondiale de la Santé. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Genève: OMS; 1987.
- [ORGANISATIONMON1997]** Organisation Mondiale de la Santé. *Traitement de la douleur cancéreuse : complétée par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes*. Genève: OMS; 1997.
- [OSBORNE1986]** Osborne RJ, Joel SP, Slevin ML. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J* 1986;282:1548-1549.

[OZDEMIR1996] Ozdemir V, Fourie J, Busto U, Naranjo CA. Pharmacokinetic changes in the elderly. Do they contribute to drug abuse and dependence? *Clin Pharmacokinet* 1996;31(5):372-385.

[PARRIS1998] Parris WC, Johnson BWJ, Croghan MK, Moore MR, Khojasteh A, Reder et al. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *Journal of Pain & Symptom Management* 1998;16(4):205-211.

[PAYNE1995] Payne R, Chandler S, Einhaus M. Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl. *Anticancer Drugs* 1995;6 Suppl 3:50-53.

[PEREIRA2001] Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids. a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 2001;22(2):672-687.

[PICARD1997] Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain* 1997;72(3):309-318.

[PILLANS1995] Pillans PI, Woods DJ. Adverse reactions associated with nefopam. *New Zealand Medical Journal* 1995;108(1008):382-384.

[PITKANEN1997] Pitkanen MT, Numminen MK, Tuominen MK, Rosenberg PH. Comparison of metoclopramide and ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after intrathecal morphine. *European Journal of Anaesthesiology* 1997;14(2):172-177.

[PORTENOY1987] Portenoy RK. Constipation in the cancer patient: causes and management. *Med Clin North Am* 1987;71:303-311.

[PORTENOY1989] Portenoy RK. Cancer pain: epidemiology and syndromes. *Cancer* 1989;63:2298-2298.

[PORTENOY1990A] Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:46-62.

[PORTENOY1990B] Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43: 273-286.

[PORTER1980] Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980;302:123-123 .

[POYHIA1991] Poyhia R, Olkkola KT, Seppala T, Kalso E. The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32(4):516-518.

[POYHIA1992] Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33(6):617-621.

[QUIGLEY2001] Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001.

[RAWLINS1993] Rawlins MD. Non opioid analgesics. In : *Oxford Textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 182-187.

[REDER1996] Reder RF, Oshlack B, Miotto JB, Benziger DD, Kaiko RF. Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clin Ther* 1996;18(1):95-105 .

[REICH1996] Reich MG, Razavi D. Place des amphétamines en cancérologie: une revue de la littérature. *Bull Cancer* 1996;83(11):891-900.

[REMONTET2003] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.

[RIPAMONTI1997] Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain [see comments]. [Review] [70 refs]. *Pain* 1997;70(2-3):109-115.

[RIPAMONTI1998C] Ripamonti C, Zecca E, De Conno F. Pharmacological treatment of cancer pain: alternative routes of opioid administration. [Review] [97 refs]. *Tumori* 1998;84(3):289-300.

[RITSCHEL1987] Ritschel WA, Parab PV, Denson DD, Coyle DE, Gregg RV. Absolute bioavailability of hydromorphone after peroral and rectal administration in humans: saliva/plasma ratio and clinical effects. *J Clin Pharmacol* 1987;27(9):647-653.

[ROGERS1988] Rogers AD. The use of methadone in opioid-tolerant patients. *J Pain Symptom Manage* 1988;3(1):45.

[ROSS1997] Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa- opioid receptor mediated. *Pain* 1997;73(2):151-157.

[SAVAGE1993] Savage SR. Addiction in the treatment of pain: significance, recognition and management. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:265-278.

[SCHUG1992] Schug SA, Zech D, Grönd S, Jung H, Meuser T, Stobbe B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(5):259-266.

[SENGUPTA1996] Sengupta JN, Su X, Gebhart GF. Kappa, but not mu or delta, opioids attenuate responses to distention of afferent fibers innervating the rat colon. *Gastroenterology* 1996;111(4):968-980.

[SFSP2002] SFSP. [online]. 06/2002. Available: URL: <http://www.sfsp-france.org/Plan-Lutte-Douleur/Plan-Lutte-Douleur.htm>.

[SIMONNET2001] Simonnet G, Celerier E. Analgésiques opiacés et hyperalgésie. Implications thérapeutiques. *Douleur et Analgésie* 2001;4:219-231.

[SINDRUP1999B] Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83(1):85-90.

[SINDRUP1992] Sindrup SH, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Bjerring P, Angelo HR, Eriksen B et al. The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42(6):587-591.

[STEIN1991] Stein C, Comisel C, Haimeri E. Analgesic effect of intramarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991;325:1123-1126.

[STUART1972] Stuart MJ, Murphy S, Oski FA, Evans AE, Donaldson MH, Gardner FH. Platelet function in recipients of platelets from donors ingesting aspirin. *N Engl J Med* 1972;287:1105- 1109.

[SUNSHINE1989] Sunshine A, Olson NZ. Non-narcotic analgesics. In : Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 670-685.

[SUNSHINE1996] Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Kaiko RF, Fitzmartin RD et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *Journal of Clinical Pharmacology* 1996;36(7):595-603.

[SWERDLOW1987] Swerdlow M. Role of chemical neurolysis and local anesthetic infiltration. In : Swerdlow M, Ventafridda V, eds. *Cancer pain*. Lancaster: MTP Press; 1987.

[SYKES1993] Sykes NP. Constipation and diarrhoea. In : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. *Oxford Textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 299-310.

[SYKES1996] Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliative Medicine* 1996;10(2):135-144.

[THORN1996] Thorn SE, Wattwil M, Lindberg G, Sawe J. Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(2):177-186.

[TWCROSS1988] Twycross RG. The therapeutic equivalence of oral and subcutaneous muscular morphine sulphate in cancer patients. *J Pal Care* 1988;2:67-68.

[TWCROSS1982] Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain* 1982;14:303-310.

[VALLNER1981] Vallner JJ, Stewart JT, Kotzan JA, Kirsten EB, Honigberg IL. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone following intravenous and oral administration to human subjects. *J Clin Pharmacol* 1981;21(4):152-156.

[VANE1998F] Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.

[VANEGAS1998] Vanegas G, Ripamonti C, Sbanotto A, De Conno F. Side effects of morphine administration in cancer patients. [Review] [92 refs]. *Cancer Nursing* 1998;21(4):289-297.

[VENTAFRIDDA1990] Ventafridda V, Caraceni A, Gamba A. Field-testing of the WHO guidelines for cancer pain relief: summary report for demonstration projects. In : Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Proceedings of the second international congress on cancer pain*. New York: Raven Press Ltd; 1990. p. 451-464. *Advances in pain research and therapy*, vol 16.

[VIDAL1995] VIDAL. *Le Dictionnaire VIDAL*. Paris: Editions du VIDAL; 1995.

[VIDAL2002] VIDAL. *Le Dictionnaire VIDAL*. 78ème ed. Paris: Editions du Vidal; 2002.

[WARFIELD1993] Warfield CA. Guidelines for routine use of controlled-release oral morphine sulfate tablets. *Semin Oncol* 1993;20(suppl 1):36-47.

[WATSON1998] Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50(6):1837-1841.

[WEBER1984] Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Adv Inflammation Res* 1984;6:1-7.

[WEINBERG1988] Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44(3):335-342.

[WORLDHEALTHORGA1996] World Health Organisation. *Cancer pain relief : with a guide to opioid availability*. 2nd ed. Geneva: World Health Organisation; 1996.

[YUAN2000A] Yuan CS, Foss JF. Oral methylnaltrexone for opioid-induced constipation. *JAMA* 2000;284(11):1383-1384.

[YUAN2000] Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(3):367-372.

[ZENZ1992] Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(2):69-77.

[ZHENG2002] Zheng M, McErlane KM, Ong MC. Hydromorphone metabolites: isolation and identification from pooled urine samples of a cancer patient. *Xenobiotica* 2002;32(5):427-439.