



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2011

THESE n° 84

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2011

par

Melle BOUSSANGE Aline

Née le 23 septembre 1988

A Vichy

**LA ROTATION DES OPIOÏDES : ETUDE DESCRIPTIVE AU SEIN D'UN CENTRE
REGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER**

JURY

M. le Professeur Luc Zimmer

M. le Docteur Jean-François Latour

Mme le Docteur Gisèle Chvetzoff

Mme le Pharmacien Marie-Chantal Parillaud

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université

M. A. BONMARTIN

Vice-Président du Conseil d'Administration

M. Guy ANNAT

Vice-Président du Conseil Scientifique

M. Jean-François MORNEX

Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. Daniel SIMON

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est Directeur

M. Jérôme ETIENNE

UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur

M. François-Noël GILLY

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directeur

M. François LOCHER

UFR d'Odontologie Directeur

M. Denis BOURGEOIS

Institut des Techniques de Réadaptation Directeur

M. Yves MATILLON

Département de formation et centre de recherche
en Biologie Humaine Directeur

M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies Directeur :

M. François GIERES

UFR de Sciences et Techniques des Activités

Physiques et Sportives (STAPS) Directeur :

M. Claude COLLIGNON

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur :

M. Pascal FOURNIER

I.U.T. LYON 1 Directeur :

M. Christian COULET

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur :

M. Jean Claude AUGROS

I.U.F.M. Directeur :

M. Régis BERNARD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Doyen : Monsieur le Professeur F. LOCHER

Directeurs Adjointes : Madame J. BARDON (MCU) – Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU)

Directrice Administrative : Madame J. DAUMER

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)

Monsieur Alain BANNIER (MCU)

Monsieur Philippe BERNARD (MCU)

Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)

Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)

Mademoiselle Julie-Anne CHEMELLE (ATER)

• **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)

Madame Françoise FALSON (Pr)

Monsieur Hatem FESSI (Pr)

Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU)

Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)

Madame Karine PORET-PADOIS (MCU)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

Madame Valérie BERTHOLLE (AHU)

Mademoiselle Chiraz JAAFAR MAALEJ (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)

Monsieur Henri DECHAUD ((MCU - PH - HDR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU)

Madame Sophie LANCELOT (MCU)

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Mademoiselle Valérie SIRANYAN (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **HYGIENE, ENVIRONNEMENT ET BIOSECURITE**

Monsieur Dominique TREPO (MCU - PH - HDR)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)

Monsieur François COMET (MCU)

Monsieur Gérard EHRSTEIN (MCU PAST)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Monsieur Mohamed ETTATOUSSI (ATER)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)

Madame KERZAON Isabelle (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU
MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Monsieur Alain BATAILLARD (MCU - HDR)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR.)

Monsieur Pierre NIVOIT (ATER)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)

Monsieur Michel TOD (Pr)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)

Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)

Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)

Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

Monsieur Paul ROUZAIRE (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)

Madame Emilie FROBERT (AHU)

Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)

Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU)

Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)

Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU)

Monsieur Bruno MATHIAN (MCU – PH - HDR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Madame Marie VILLEDIEU (MCU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)

Mademoiselle COUPAT-GOUTALAND (ATER)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)

Madame Valérie VOIRON (PAST)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences Universitaire

MCU-PH : Maître de Conférences Universitaire, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

ATER : Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Je remercie Monsieur Zimmer, Professeur au sein de la faculté de pharmacie d'avoir bien voulu présider cette thèse, ainsi que Monsieur Jean-François Latour, responsable du service pharmacie du Centre Léon Bérard et Madame Gisèle Chvetzoff, médecin spécialiste de la douleur au Centre Léon Bérard pour m'avoir aiguillée et conseillée au cours de sa réalisation.

Je remercie également Marie-Chantal Parillaud, pharmacien et ancienne collègue très appréciée, de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury malgré la distance à parcourir.

Merci à toi mon amour, pour m'avoir supportée pendant ces six années et en particulier pendant la dernière qui n'a pas toujours été facile.

A toi qui m'a fait le plus beau des cadeaux en quittant ta région natale.

La fin de cette thèse signe le début de nos projets et le terme d'une attente, qui, je le sais, a été longue. Merci pour ta contribution et ta patience.

Chaque jour passé à tes côtés me rend plus forte. Mon amour pour toi est immense.

Je remercie également mes parents, sans qui, tout cela n'aurait pu être possible.

Merci pour votre soutien et votre amour pendant toutes les années passées et celles à venir.

Merci pour tout ce que vous avez fait et ce que vous faites pour nous.

Je ne saurais écrire à quel point je vous aime et vous admire.

A mes frères adorés, Jean-Pat, Alex et Arthur, et à mes belles-sœurs Mègane et Marine (merci pour ton aide pour le sommaire !), sans qui ma vie n'aurait pas de sens.

Merci pour les moments passés ensemble.

Je vous souhaite toute la réussite et le bonheur que vous méritez.

A mes grands-parents et ma grand-tante, Simone, qui m'ont également beaucoup soutenue et se sont souciés de mon avenir. Vous êtes dans mon cœur.

A ma cousine, Anne-Lise : « tu vois, on y est arrivé, ça y est ! Après tout ce temps... ».

Je vous souhaite à tous les deux beaucoup de joie et d'amour.

A Daniel et Gisèle, Antony et Marion, Sabrina et Yann, ma belle-famille. Sachez que je vous apprécie énormément. Nos moments partagés, même s'ils sont moins fréquents, sont toujours un bonheur.

A tout le reste de ma famille, ma belle-famille, mes amis qui font partie de ma vie.

A toi, Mamie, qui n'est pas plus là pour me voir aujourd'hui et qui me manques. Puisse cette thèse te rendre un dernier hommage après toutes les souffrances que tu as vécues à cause de cette maladie.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	9
LISTE DES TABLEAUX	18
LISTE DES FIGURES	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
INTRODUCTION	22
PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR CANCEREUSE ET SES TRAITEMENTS	
1. LA DOULEUR	23
1.1. MECANISMES DE LA DOULEUR.....	23
1.1.1. Douleurs nociceptives	24
1.1.2. Douleurs neuropathiques.....	25
1.1.3. Douleurs psychogènes.....	26
1.2. ASPECTS TEMPORELS DE LA DOULEUR	26
1.2.1. Douleur aiguë	26
1.2.2. Douleur chronique.....	27
1.2.3. Accès douloureux paroxystiques	27
1.3. EVALUATION DE LA DOULEUR.....	28
1.3.1. Echelles unidimensionnelles	29
1.3.2. Echelles multidimensionnelles.....	31
1.3.3. Echelles comportementales.....	32
1.3.4. Echelles d'évaluation de la qualité de vie.....	33
1.4. ETIOLOGIES DE LA DOULEUR CANCEREUSE	33
1.4.1. Douleurs par atteinte tumorale directe.....	34

1.4.2. Douleurs en rapport avec les examens à visée diagnostique ou les traitements du cancer	36
1.4.3. Douleurs sans rapport avec le cancer	37
2. LES TRAITEMENTS ANTALGIQUES UTILISES	38
2.1. LES PALIERS OMS	38
2.1.1. Palier 1	39
2.1.2. Palier 2	41
2.1.3. Palier 3	44
2.2. PRESENTATION DES OPIOIDES MAJEURS	45
2.2.1. La morphine	45
a) Indications	45
b) Pharmacocinétique	46
c) Posologie, modalités d'administration et formes galéniques	46
d) Effets indésirables	48
e) Contre-indications	51
f) Interactions médicamenteuses	51
g) Précautions d'emploi	52
2.2.2. L'oxycodone	52
a) Indications	52
b) Pharmacocinétique	53
c) Posologie, modalités d'administration et formes galéniques	53
d) Effets indésirables	54
e) Contre-indications	54
f) Interactions médicamenteuses	55
2.2.3. L'hydromorphone	55
a) Indications	55
b) Pharmacocinétique	56
c) Posologie, modalités d'administration et formes galéniques	56
d) Effets indésirables	57
e) Contre-indications	57
f) Interactions médicamenteuses	57
2.2.4. Le fentanyl	58
a) Indications	58

b) Pharmacocinétique	59
c) Posologie, modalités d'administration et formes galéniques	60
d) Effets indésirables	62
e) Contre-indications	62
f) Interactions médicamenteuses	63
g) Précautions d'emploi	64
2.2.5. Le sufentanil.....	65
a) Indications	65
b) Pharmacocinétique	65
c) Posologie, modalités d'administration et formes galéniques	66
d) Effets indésirables	66
e) Contre-indications	67
f) Interactions médicamenteuses	67
g) Précautions d'emploi	67
2.3. LES COANTALGIQUES.....	68
2.3.1. Les antiépileptiques.....	68
2.3.2. Les antidépresseurs	69
2.3.3. Les corticoïdes	70
3. LA ROTATION DES OPIOIDES	71
3.1. HISTORIQUE.....	71
3.2. BASES PHARMACOLOGIQUES DE LA ROTATION DES OPIOIDES	72
3.2.1. Théorie des métabolites	72
3.2.2. Théorie des récepteurs	74
3.3. INDICATIONS.....	76
3.4. RECOMMANDATIONS	76
3.4.1. Recommandations de l'OMS	76
3.4.2. Recommandations de l'EAPC	77
3.5. MODALITES	80
3.4.1. Choix de la molécule	80
3.4.2. Choix de la dose.....	80

DEUXIEME PARTIE : REALISATION DE L'ETUDE AU CENTRE LEON BERARD

INTRODUCTION	83
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE	84
2. MATERIELS ET METHODES	84
2.1. POPULATION ETUDIEE.....	84
2.2. DONNEES RECUEILLIES.....	85
2.3. CRITERES D'EFFICACITE DE LA ROTATION DES OPIOÏDES RETENUS.....	85
3. RESULTATS	86
3.1. PRESENTATION DE LA POPULATION	86
3.1.1. Sexe et âge	86
3.1.2. Pathologie	87
3.2. TYPE DE DOULEUR	88
3.3. TYPE DE LESION DOULOUREUSE	89
3.4. CAUSE DE LA DOULEUR.....	91
3.5. TRAITEMENT	91
3.5.1. Traitement opioïde prescrit en première intention.....	91
3.5.2. Fréquence de retour à la morphine après utilisation d'un autre opioïde en première intention	94
3.5.3. Traitement coantalgique associé.....	95
3.6. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AU SEIN DU CENTRE DE LA DOULEUR... ..	97
3.7. LA ROTATION DES OPIOÏDES	97
3.7.1. Nombre de rotations nécessaires chez un patient pour atteindre un niveau de soulagement de la douleur correct	97
3.7.2. Causes de la rotation des opioïdes	99
3.8. ANALYSE DES DIFFERENTES ROTATIONS DES OPIOÏDES.....	101
3.8.1. ROTATION DES OPIOÏDES N°1	101
a) Molécule de départ.....	101
b) Molécule de rotation.....	101
c) Cause de la rotation des opioïdes.....	102

d) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la rotation des opioïdes	103
e) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la rotation des opioïdes	103
3.8.2. ROTATION DES OPIOÏDES N°2.....	104
a) Molécule de départ.....	104
b) Molécule de rotation	105
c) Cause de la rotation des opioïdes.....	106
d) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la rotation des opioïdes	106
e) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la rotation des opioïdes	107
3.8.3. ROTATION DES OPIOÏDES N°3	108
a) Molécule de départ.....	108
b) Molécule de rotation	109
c) Cause de la rotation des opioïdes.....	109
d) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la rotation des opioïdes.....	110
e) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la rotation des opioïdes.....	111
3.8.4. ROTATION DES OPIOÏDES N°4.....	112
a) Molécule de départ.....	112
b) Molécule de rotation	112
c) Cause de la rotation des opioïdes.....	113
d) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la rotation des opioïdes.....	114
e) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la rotation des opioïdes.....	115
4. DISCUSSIONS.....	116
4.1. CONCERNANT LA POPULATION ET LA PATHOLOGIE	116
4.2. CONCERNANT LA DOULEUR.....	117
4.3. CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR	117
4.4. CONCERNANT LA MISE EN PLACE DU TRAITEMENT PAR OPIOÏDE FORT ...	118

4.5. CONCERNANT LA ROTATION DES OPIOÏDES.....	120
4.6. CONCERNANT LA TRACABILITE DES DONNEES DANS LE DOSSIER PATIENT INFORMATISE (DPI).....	123
4.7. LES BIAIS DE L'ETUDE.....	124
4.8. L'UTILISATION DE NOUVELLES MOLECULES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR	125
CONCLUSION	127
BIBLIOGRAPHIE	129
ANNEXES	134

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition du type de pathologie cancéreuse (n=94)	88
Tableau II: Evaluation du type de douleur ressentie par les patients (n=94).....	89
Tableau III : Type de lésion responsable de la douleur (plusieurs possibles) (n=94).....	90
Tableau IV : Cause de la douleur chez les patients cancéreux (n=94)	91
Tableau V : Opioïde utilisé en première intention (n=94).....	92
Tableau VI : Présence d'une justification de l'utilisation d'un opioïde différent de la morphine en première intention (n=60)	93
Tableau VII : Molécule remplaçant la morphine lorsque celle-ci n'est pas utilisée en première intention (n=60)	94
Tableau VIII : Fréquence de retour à la morphine après utilisation d'un autre opioïde en première intention (n=70)	95
Tableau IX : Etude de la présence d'un traitement coantalgique (n=94)	95
Tableau X : Etude de l'utilisation des médicaments coantalgiques dans le traitement de la douleur (n=57).....	96
Tableau XI : Prise en charge des patients au sein du centre de la douleur (n=94)	97
Tableau XII : Nombre de rotations des opioïdes nécessaires à l'atteinte d'une prise en charge correcte (n=94).....	98
Tableau XIII : Cause de la rotation des opioïdes (plusieurs possibles) (n=165)	99
Tableau XIV : Molécule utilisée avant la première rotation des opioïdes (n=71).....	101
Tableau XV : Molécule utilisée pour la première rotation des opioïdes (n=71)	102
Tableau XVI : Cause de la première rotation des opioïdes (plusieurs possibles) (n=73).....	102
Tableau XVII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la première rotation des opioïdes (n=71)	103
Tableau XVIII: Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la première rotation des opioïdes (n=71)	104
Tableau XIX : Molécule utilisée avant la deuxième rotation des opioïdes (n=45)	105
Tableau XX : Molécule utilisée pour la deuxième rotation des opioïdes (n=45)	105
Tableau XXI : Cause de la deuxième rotation des opioïdes (n=45)	106
Tableau XXII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la deuxième rotation des opioïdes (n=45).....	107
Tableau XXIII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la deuxième rotation des opioïdes (n=45).....	108

Tableau XXIV : Molécule utilisée avant la troisième rotation des opioïdes (n=27)	108
Tableau XXV : Molécule utilisée pour la troisième rotation des opioïdes (n=27).....	109
Tableau XXVI : Cause de la troisième rotation des opioïdes (n=27)	109
Tableau XXVII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la troisième rotation des opioïdes (n=27)	110
Tableau XXVIII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la troisième rotation des opioïdes (n=27)	111
Tableau XXIX : Molécule utilisée avant la quatrième rotation des opioïdes (n=13)	112
Tableau XXX : Molécule utilisée pour la quatrième rotation des opioïdes (n=13).....	113
Tableau XXXI : Cause de la quatrième rotation des opioïdes (n=13).....	113
Tableau XXXII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la quatrième rotation des opioïdes (n=13)	114
Tableau XXXIII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la quatrième rotation des opioïdes (n=13)	115

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition de la population en fonction de l'âge (n=94)	87
Figure 2 : Répartition du type de douleur chez les patients (n=94)	89
Figure 3: Répartition du type de lésion douloureuse (plusieurs possibles) (n=94)	90
Figure 4 : Répartition des molécules opioïdes utilisées à l'instauration du traitement antalgique (n=94).....	92
Figure 5 : Répartition des molécules utilisées en première intention à la place de la morphine (n=94).....	94
Figure 6 : Répartition de l'utilisation des médicaments coantalgiques dans le traitement de la douleur (n=57)	96
Figure 7 : Répartition du nombre de rotations des opioïdes nécessaires par patient avant prise en charge de la douleur satisfaisante (n=94).....	98
Figure 8 : Types d'effets indésirables les plus fréquemment rencontrés entraînant une rotation des opioïdes	100

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
EVA : Echelle Visuelle Analogique
QDSA : Questionnaire Douleur de Saint Antoine
HAD : Hospital Anxiety and Depression
ONCORA : Oncologie Rhône-Alpes
EAPC : European Association for Palliative Care
AINS : Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
PCA : Patient Controlled Analgesia
AMM : Autorisation de mise sur le marché
NMDA : acide-N-méthyl-D-aspartique
DPI : Dossier Patient Informatisé
CLB : Centre Léon Bérard

INTRODUCTION

La pathologie cancéreuse touche de plus en plus de personnes chaque année : l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) estime à 357700 le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués durant l'année 2010 contre 346900 en 2009 [1]. Dans la majorité des cas, la douleur est présente chez ces patients tout au long de la maladie.

Depuis 1998, la douleur est au centre des préoccupations des gouvernements avec la mise en place de trois plans de lutte contre la douleur successifs. Chacun d'eux avait pour but d'améliorer la prise en charge et le traitement des douleurs aiguës ou chroniques rebelles. Le deuxième plan de lutte contre la douleur (2002-2006), a notamment permis la mise en place d'une centaine de centres de prise en charge de la douleur, du « Contrat d'engagement contre la douleur » : brochure d'informations sur la prévention, le soulagement et le traitement de la douleur, remis aux patients hospitalisés, l'intégration d'une référence « douleur » dans la certification des établissements de santé, l'amélioration de la formation des professionnels de santé et la mise en place de guides destinés aux praticiens pour assurer une stratégie de traitement cohérente et uniformes entre établissements. Le plan de lutte contre la douleur suivant (2006-2010) avait pour objectif de renforcer ces dispositifs pour permettre d'améliorer la prise en charge des douleurs chroniques rebelles [2].

A cela s'ajoutent le plan Cancer mis en place de 2003 à 2007 et prolongé de 2009 à 2013 et le plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques mis en place entre 2007 et 2011 qui émettent également des solutions pour l'amélioration de la prise en charge de la douleur [2, 3, 4, 5].

Le traitement des douleurs chroniques rebelles repose essentiellement sur l'utilisation de molécules antalgiques classées, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en trois paliers de puissance antalgique croissante. Après un bref rappel sur la douleur et ses mécanismes, nous présenterons chacune de ces molécules. Nous évoquerons ensuite une stratégie de prise en charge de la douleur apparue pour la première fois en 1993 au Canada et en 1999 en France : la rotation des opioïdes [6]. Celle-ci consiste dans le remplacement d'une molécule opioïde par une autre lorsque la première ne soulage pas correctement la douleur ou entraîne des effets indésirables incontrôlables.

Afin d'évaluer l'intérêt de cette méthode et l'utilisation correcte des opioïdes, il apparaît intéressant d'analyser les pratiques de traitement de la douleur au sein d'un Centre Régional de Lutte contre le Cancer (CRLCC).

PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR CANCEREUSE ET SES TRAITEMENTS

1. La douleur

La douleur est définie par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion ».

La douleur est très présente chez le patient cancéreux. Les études rapportent que 33% des patients en phase précoce du cancer souffrent de douleur relative à leur pathologie et que 30% de ces patients ne reçoivent pas un traitement antalgique adapté [7].

En phase localement avancée ou métastatique, ces chiffres passent de 60 à 90% des patients [8].

La douleur a un retentissement majeur sur le quotidien des patients, leur santé mentale, et peut influencer la prise en charge de la tumeur elle-même. Il faut donc accorder un soin particulier à son traitement. La mise en place d'une thérapeutique de la douleur ne se fait qu'après un bilan complet permettant de préciser ses mécanismes, ses aspects temporels, son importance et ses étiologies.

1.1. Mécanismes de la douleur

Selon leur mécanisme neurophysiologique, on distingue trois grands types de douleur : les douleurs nociceptives, les douleurs neuropathiques et les douleurs psychogènes.

1.1.1. Douleurs nociceptives [9]

Les douleurs nociceptives correspondent à l'activation du système de transmission des messages nociceptifs par stimulation excessive des récepteurs périphériques (les nocicepteurs) mis en jeu par des processus lésionnels (destruction tissulaire), inflammatoires, ischémiques, (entraînant des perturbations métaboliques loco-régionales) ou par des stimulations mécaniques importantes (fracture, distension viscérale ou étirement musculo-ligamentaire).

Le message est ensuite véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moëlle épinière par des fibres sensibles périphériques connectées aux nocicepteurs. Ces fibres fines appartiennent à deux groupes : les fibres A δ myélinisées et les fibres C non myélinisées. Le terme « myélinisé » signifie que les fibres obéissent à une conduction saltatoire [10].

Au niveau périphérique, la sensibilité des nocicepteurs est modulée par la libération de deux groupes de substances chimiques :

- les substances algogènes telles que l'histamine, la bradykinine, la sérotonine qui sont capables de déclencher la douleur.
- les substances hyperalgésiantes, dont le chef de file est la prostaglandine, qui sont inactives seules, mais qui, associées aux substances algogènes, peuvent multiplier la douleur par trois ou quatre.

Ces substances agissent aussi au niveau du tissu environnant et de la circulation locale pour créer un état inflammatoire. D'où l'association de chaleur, rougeur, tumeur à la douleur.

Les douleurs nociceptives ne s'accompagnent pas de lésion du système nerveux : l'examen neurologique est normal.

Ces douleurs répondent habituellement à un traitement antalgique classique.

Parmi les douleurs nociceptives, on peut distinguer les douleurs somatiques (touche les muscles, les os, les tendons ou les articulations) et les douleurs viscérales (touche les organes internes : cœur, poumon, tractus gastro-intestinal, foie, pancréas, rein, vessie, utérus).

La douleur somatique est décrite par le patient comme une douleur à type d'élançement ou pulsatile, pénétrante, en coup de poignard, en étau, ou à type de pression [10].

La douleur viscérale est plutôt décrite comme « quelque chose » qui ronge, à type de crampe lorsqu'il s'agit de l'obstruction d'un viscère creux, comme un endolorissement, une douleur à type de piqûre ou pulsatile lorsqu'il s'agit de l'envahissement de la capsule d'un organe ou de son mésentère [10].

1.1.2. Douleurs neuropathiques [9]

Les douleurs neuropathiques ou neurogènes résultent d'une lésion du système nerveux périphérique ou central : l'examen neurologique est anormal. Cette lésion entraîne une perturbation complexe de l'ensemble nociceptif.

La douleur ressentie est alors stéréotypée (brûlures, picotements, décharges électriques, broiement, sensation de froid douloureux, démangeaisons) et de localisation diffuse. Il existe également une modification de la sensibilité lors de l'examen : hypoesthésie ou anesthésie, paresthésie, dysesthésie, hyperesthésie. La réactivité à la douleur est amplifiée : un geste qui n'engendre pas de douleur en tant normal (par exemple le frottement d'un vêtement sur la peau) est douloureux dans ce cas là, c'est ce qu'on appelle l'allodynie.

Chez les patients atteints de cancer, ces lésions résultent de la compression ou de l'invasion des nerfs périphériques ou de la moëlle épinière par la tumeur. Elles peuvent également faire suite à une tumeur du cerveau ou au traitement par certaines chimiothérapies, telles que les alcaloïdes de la pervenches ou les taxanes. La radiothérapie et la chirurgie peuvent également en être la cause.

Les douleurs neuropathiques répondant peu au traitement par opioïdes, ils ne doivent cependant pas être écartés. La prise en charge habituelle se fait par les antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques.

Les douleurs neuropathiques sont souvent rebelles et difficile à traiter.

1.1.3. Douleurs psychogènes [11]

Les douleurs psychogènes (d'origine psychologique) constituent un troisième type de douleur. On arrive à ce diagnostic après avoir éliminé toutes les autres hypothèses. On ne sait si cette réponse correspond à une réalité ou s'il s'agit de douleurs dont on ne peut pas comprendre le mécanisme physiologique, en l'état actuel de nos connaissances.

Certaines douleurs somatiques minimales négligées par le patient peuvent également se manifester de cette façon. Certains signes font suspecter ce type de douleur tels qu'une localisation inexplicable à différents endroits du corps et à différents moments, un discours imagé du patient, étoffé ou au contraire, très imprécis, un passé douloureux depuis l'adolescence...

A ce diagnostic de douleurs psychogènes sont souvent associés des signes psychiatriques (dépression, manifestations hystériques, hypocondrie...).

1.2. Aspects temporels de la douleur

La douleur peut être aiguë ou chronique. Ces deux types de douleur ont des caractéristiques et une prise en charge différente.

1.2.1. Douleur aiguë [9].

La douleur aiguë ou « douleur signal d'alarme » est une douleur d'apparition récente, elle a un début et une fin. Elle est considérée comme une réponse normale et prévisible à une stimulation chimique, thermique ou mécanique nuisible. [10]. Elle est le plus souvent engendrée par un excès de nociception avec transmission d'un message douloureux.

Elle peut être le signe d'appel d'un risque de lésion, d'un mauvais fonctionnement de l'organisme ou la révélation d'une maladie. C'est une douleur utile au médecin pour détecter la pathologie responsable et la traiter. Elle s'accompagne toujours d'un sentiment d'anxiété tant que

l'origine n'est pas élucidée. Une fracture, une rage de dents, des rhumatismes inflammatoires... engendrent une douleur aiguë.

Cependant cette fonction d'alarme est imparfaite : dans le cas de cancer, la douleur ne se manifeste qu'à un stade évolué de la maladie.

Les douleurs aiguës relatives aux soins ou aux examens diagnostiques doivent être prévenues autant que possible.

1.2.2. Douleur chronique [9]

La douleur chronique ou « douleur maladie » est une douleur longue, qui dure plus de trois à six mois malgré des traitements antalgiques bien conduits. Il ne s'agit pas d'un processus biologique normal mais d'un phénomène inutile et dévastateur. La douleur chronique peut être générée par les trois mécanismes : nociceptif, neuropathique ou psychogène.

Cette douleur a un retentissement important sur la vie des patients : elle perturbe leur appétit, leur sommeil... elle devient alors une obsession et a des répercussions sociales, familiales et professionnelles. La douleur n'est plus seulement physiologique mais également psychologique.

Les douleurs cancéreuses, qu'elles soient provoquées par la maladie elle-même ou par ses traitements sont reconnues comme faisant partie des douleurs chroniques.

Plus de 50% des patients atteints de cancer souffrent de douleurs chroniques modérées à sévères et ce pourcentage augmente jusqu'à 90% pour les malades atteints de cancer à un stade avancé [12].

1.2.3. Accès douloureux paroxystiques [13]

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation transitoire et intense, d'une durée de 15 à 60 minutes, et intense de la douleur, qui vient se superposer à une douleur de fond stable contrôlée de façon adéquate. Cette douleur transitoire peut être spontanée, imprévisible ou alors

liée au mouvement ou à une action involontaire du patient, ou en relation avec la fin d'un traitement antalgique.

Les accès douloureux paroxystiques sont traités par des produits d'action brève et puissante, qui viennent s'ajouter au traitement de fond de la douleur chronique déjà mis en place.

Environ deux tiers des patients cancéreux souffrant de douleurs chroniques contrôlées souffrent d'accès douloureux paroxystiques [14].

1.3. Evaluation de la douleur

Pour permettre une prise en charge optimale, la douleur doit être évaluée soigneusement. Cette évaluation se fait en deux temps :

- **L'évaluation initiale**
- **L'évaluation continue**

L'évaluation initiale constitue une première prise de contact avec le patient. Il est important de le mettre en confiance et d'accorder une grande importance à ses symptômes. De cela va dépendre son observance et donc la qualité des résultats obtenus.

Cette évaluation comporte plusieurs phases [9] :

- l'histoire de la douleur : le mode de début, la localisation, le type, l'intensité, la durée et la périodicité
- les antécédents pathologiques
- l'évolution
- les conséquences psychologiques et psychosociales
- l'enquête thérapeutique
- l'examen clinique (examen général, de la région douloureuse, neurologique et musculo-squelettique)
- les examens complémentaires au moindre changement (signe déficitaire, récurrence après accalmie, altération de l'état général...).

L'interrogatoire du patient est important pour lui car il lui permet d'exprimer sa douleur avec ses mots.

L'évaluation continue de la douleur est réalisée régulièrement après instauration du traitement antalgique, en particulier lors de la phase d'adaptation posologique, afin d'évaluer son efficacité.

Le traitement antalgique doit être adapté en fonction de l'évolution de la douleur : amélioration, aggravation, apparition d'une nouvelle douleur...

L'évaluation continue est réalisée par toute l'équipe soignante (médecins, infirmières) au cours de consultation douleur ou au lit du malade lorsque celui-ci est hospitalisé, elle peut alors être réalisée plusieurs fois par jour.

La mesure de l'intensité de la douleur est encore aujourd'hui très controversée. Elle est réalisée à l'aide de différentes méthodes qui doivent répondre à des critères bien spécifiques [9]:

- la validation : la mesure de la dimension de la douleur doit permettre de séparer les composantes sensitivo-discriminatives des composantes affectivo-émotionnelles
- la fidélité et la reproductibilité des résultats
- l'utilisation dans les douleurs expérimentales et cliniques

Il y a trois méthodes utilisées : les échelles unidimensionnelles, multidimensionnelles et comportementales.

1.3.1. Les échelles unidimensionnelles

Les échelles unidimensionnelles permettent une estimation globale de la douleur et n'en mesurent qu'une seule dimension. Il s'agit de l'échelle numérique et de l'échelle verbale simple.

L'échelle numérique (EN) se comporte comme un bandeau numéroté de 0 à 10. Le zéro correspond à « pas de douleur » et le dix correspond à « douleur maximale imaginable.

Le patient doit alors noter sa douleur sur l'échelle. Cette échelle peut évaluer la douleur du moment présent, la douleur habituelle depuis huit jours ou la douleur la plus intense depuis les huit derniers jours (annexe 1). Les résultats peuvent être rapportés en pourcentage.

L'échelle verbale simple (EVS) consiste à employer des qualificatifs présentés dans un ordre croissant, associé à un chiffre entre 0 et 4, qui doivent transcrire l'intensité de la douleur (absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense) ou son soulagement (nul, faible, modéré, important, complet) (annexe 2).

Le patient ne doit retenir qu'un seul discriminant. Cette échelle est très utilisée pour étudier l'effet d'un analgésique en raison de sa facilité de compréhension par le patient mais elle manque de sensibilité : les qualificatifs sont peu nombreux et le patient ne peut pas se situer entre deux. De plus, ces qualificatifs n'ont pas forcément la même signification pour tous les patients.

L'échelle visuelle analogique (EVA) est la plus utilisée. Elle se présente comme une ligne horizontale de cent millimètres composée d'un curseur, dont les deux opposés correspondent aux sensations extrêmes (douleur absente ou insupportable). Le patient doit déplacer le curseur le long de la ligne afin de situer l'intensité de sa douleur. La distance est mesurée en millimètre et sert de référence (annexe 3).

L'EVA est la méthode de référence d'évaluation de la douleur, et notamment lors de l'évaluation continue pour permettre les adaptations posologiques nécessaires, du fait de son extrême simplicité d'utilisation. En effet, elle peut être utilisée chez l'enfant à partir de cinq ans. Elle doit être réalisée systématiquement et régulièrement ; elle doit être notée dans le dossier médical du malade.

Cette méthode a été largement privilégiée par le Ministère de la Santé qui a assuré une large distribution de réglettes permettant la mesure auprès des professionnels de santé [15].

Une circulaire de la Direction Générale de la Santé, relative à la mise en œuvre du plan d'action triennal de lutte contre la douleur dans les établissements publics et privés, stipule que le personnel médical et paramédical doit être systématiquement en possession des échelles d'évaluation analogique de mesure de l'intensité de la douleur [16]. Lors de l'évaluation du plan triennal de lutte contre la douleur en 2001, on note que 69% des médecins généralistes en possède une et que 84% l'utilisent [17].

Cette méthode peut être utilisée pour l'évaluation de la douleur au moment présent, de la douleur la plus intense ou la plus faible dans la semaine précédente ou les dernières 24 heures, de la douleur entraînée par un examen complémentaire... elle est également très utilisée pour apprécier l'efficacité d'un antalgique.

1.3.2. Les échelles multidimensionnelles

Les échelles multidimensionnelles apprécient qualitativement et quantitativement différents aspects de la douleur, notamment les composantes affective et émotionnelle.

Le Mac Gill Pain Questionnaire (MPQ), a été établi par Melzack en 1975. Celui-ci a déclaré que « décrire la douleur uniquement en terme d'intensité revient à décrire le monde visuel exclusivement en termes de flux lumineux, omettant la forme, la couleur, la texture et les diverses dimensions de l'expérience visuelle » [9].

Ce questionnaire comprend 79 qualificatifs répartis en 20 classes regroupées en quatre catégories décrivant les composantes :

- sensitivo-discriminative, qui permet une description de la douleur dans le temps et l'espace, ainsi que son type (classes 1 à 10)
- affectivo-émotionnelle, qui décrit la tension, la peur, les réactions neurovégétatives (classes 11 à 15)
- cognitive, qui décrit l'intensité subjective générale (classe 16)
- divers, qui regroupe les qualificatifs inclassables dans les trois autres catégories (classes 17 à 20)

Les mots choisis ont été sélectionnés dans la littérature médicale ou dans le vocabulaire des patients afin de représenter au mieux les sensations liées à la douleur (annexe 4).

Le patient doit choisir les mots qui correspondent le mieux à sa douleur actuelle, il ne peut choisir qu'un mot par classe mais n'est pas obligé de choisir un mot dans chaque classe.

Une valeur est attribuée à chaque mot de la liste selon son rang. Le total des points représente l'index d'évaluation de la douleur (IED). A cela est associée l'intensité actuelle de la douleur (IAD), calculée sur une échelle de 1 à 5.

Cette échelle a été adaptée pour la France sous le nom de **Questionnaire Douleur de Saint Antoine (QDSA)** par F. BOUREAU et son équipe (Hôpital Saint-Antoine, Paris). Il comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes : neuf sensorielles, sept affectives et une évaluative (annexe 5) [18].

Ces questionnaires de la douleur peuvent parfois se révéler difficiles à comprendre par le patient et sont plus long à mettre en œuvre. Cependant, permettent une évaluation plus fine de la douleur car ils transcrivent l'intensité de la douleur mais également son vécu et son retentissement.

1.3.3. Echelles comportementales

Les échelles comportementales permettent d'apprécier le retentissement fonctionnel du handicap entraîné par la douleur. Elles renseignent sur l'impact de la douleur dans les activités quotidiennes (capacité de marche, temps de repos, loisirs...), le travail, les relations sociales, l'attitude, l'impact sur les besoins fondamentaux (appétit, sommeil, libido)...

L'échelle comportementale de Bourhis s'applique particulièrement chez le patient cancéreux. Elle se compose de quatre grands items : l'envahissement du langage par la plainte, la réduction des activités spontanées, la demande quotidienne d'analgésiques et la consommation d'antalgiques. Chaque item comporte différentes situations graduelles qui permettent de définir un score (annexe 6).

L'échelle DOLOPLUS-2 est utilisée lorsque le patient ne communique plus. Cette méthode est surtout utilisée chez la personne âgée.

Elle se compose de trois parties :

- retentissement somatique (plaintes somatiques, positions antalgiques de repos, protection des zones douloureuses, mimiques, sommeil)
- retentissement psychomoteur (toilette/habillage, mouvements)
- retentissement psychosocial (communication, vie sociale, troubles du comportement)

Chaque sous-partie propose différents items graduels qui permettent de définir un score numérique et ainsi de quantifier la douleur et ses conséquences (annexe 7).

1.3.4. Echelles d'évaluation de la qualité de vie

L'échelle Hospital Anxiety and Depression (HAD) permet une évaluation de la composante anxieuse ou dépressive de la symptomatologie chronique quotidienne. Elle se présente sous la forme d'une liste de 14 questions avec plusieurs choix de réponses qui donnent différents scores (annexe 8).

Il n'existe pas d'éléments biologiques ou physiques pour permettre une mesure objective de la douleur, les échelles de mesure sont donc indispensables. Elles doivent être à la fois quantitative pour traduire l'intensité du phénomène douloureux et qualitative pour en évaluer le retentissement sur les différentes composantes [9].

Les échelles unidimensionnelles sont simples d'utilisation et faciles à répéter : elles sont donc très utiles pour l'appréciation de l'efficacité des analgésiques.

Selon l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), les outils retenus pour une bonne évaluation de la douleur sont [19] :

- un schéma donnant la topographie des zones douloureuses
- une mesure de l'intensité de la douleur par l'échelle visuelle analogique en première intention ou par l'échelle numérique en deuxième intention ou l'échelle verbale simple, si les premières proposées sont mal comprises par le patient
- une liste d'adjectifs sensoriels et affectifs descriptifs de la douleur (QDSA)
- une évaluation de l'anxiété et de la dépression (HAD)
- une évaluation du retentissement de la douleur sur le comportement (échelle comportementale de Bourhis).

1.4. Etiologies de la douleur cancéreuse [9]

Les douleurs chroniques cancéreuses peuvent être en relation directe avec l'envahissement tumoral, en rapport avec les traitements du cancer ou les examens à visée diagnostique, ou bien sans rapport avec le cancer ou son traitement.

1.4.1. Douleurs par atteinte tumorale directe

Les douleurs en relation directe avec l'envahissement tumorale représentent environ 70% des douleurs cancéreuses [9].

Les lésions osseuses primitives ou secondaires (principalement rencontrées dans le cancer de la prostate, du sein, de la thyroïde, du poumon ou du rein) sont la première cause de douleur [9].

Le mécanisme physiopathologique de la douleur, qui n'est pas complètement connu, est périphérique. Il fait intervenir la production de prostaglandines.

La douleur est décrite comme constante, avec un fond douloureux permanent qui augmente avec le mouvement ou la nuit. Elle peut être accompagnée de contractures musculaires et de crises fulgurantes s'il existe un envahissement ou une compression des structures nerveuses. La douleur est d'intensité croissante jusqu'à devenir intolérable, localisée ou au contraire référée (par exemple douleur du genou due à une lésion métastatique de la hanche).

Les lésions rachidiennes sont les plus fréquentes, elles entraînent des signes déficitaires neurologiques par compression médullaire. La douleur est sévère et bien localisée.

Les lésions de la base du crâne se manifestent par des céphalées, suivies d'apparition de signes déficitaires. Elles sont fréquentes dans le cancer du sein et de la prostate ou dans l'évolution locale de cancers de la tête et du cou [18].

Les lésions du bassin et des os longs sont également fréquemment rencontrées.

Les compressions ou infiltrations des structures nerveuses sont la deuxième étiologie retrouvée [9]. La douleur siège sur le territoire du nerf en cause, elle peut être périphérique, articulaire ou plexique. Elle survient progressivement ou brutalement dans le cas d'une compression médullaire secondaire à des métastases vertébrales. Il s'agit d'une douleur constante, permanente, à type de brûlure, suivie ensuite d'une perte de sensibilité dans la région concernée.

Ces lésions s'accompagnent de signes déficitaires (troubles moteurs, signes neurologiques) et de troubles de la sensibilité (hyperpathie, dysesthésie).

L'atteinte du système nerveux par métastases cérébrales et méningites carcinomateuses est fréquemment retrouvée dans le cancer pulmonaire, rectal, testiculaire ou le mélanome du sein.

Elle se traduit par des céphalées matinales associées à des nausées et vomissements, une raideur de la nuque, des modifications de comportement... [9].

On peut également citer l'atteinte du plexus brachial, fréquente dans le cancer du poumon, du sein et les lymphomes et l'atteinte du plexus lombaire, secondaire à un cancer de la sphère urologique, gynécologique ou à une tumeur colique.

L'envahissement viscéral par la tumeur est la troisième cause de douleur en rapport avec le cancer [9]. Il peut se traduire par une inflammation, une infiltration, une obstruction, une irritation ou une distension des organes ou de leur enveloppe.

L'infiltration tumorale d'un organe creux comme l'estomac, l'intestin, les voies biliaires, les uretères, l'utérus, la vessie, peut entraîner son obstruction. Cette obstruction va alors provoquer une contraction importante des muscles lisses, qui est alors ressentie comme une douleur. Lorsque les contractions deviennent intenses, l'organe se distend, ce qui entraîne une ischémie et donc une douleur plus importante. Cette douleur est mal localisée et est référée sur un dermatome cutané qui est celui du viscère atteint [9]

L'obstruction est une complication fréquente et souvent terminale des cancers abdominaux et pelviens [18].

L'atteinte des viscères pleins est responsable d'une distension de leur parenchyme. Seule la capsule est sensible à ce phénomène. La distension et l'étirement des fascias stimulent les nocicepteurs et provoque une douleur [9].

L'infiltration et l'occlusion des vaisseaux sanguins par les cellules tumorales est responsable de lymphangites périvasculaires et de vasospasmes qui entraînent des douleurs diffuses à type de brûlure, ainsi qu'une stase veineuse et une ischémie. Il y a alors apparition d'un œdème au niveau des parties du corps drainées par la veine, les fascias sont distendus et il y a augmentation de l'intensité de la douleur [9]. C'est par exemple le cas dans le cancer du sein avec apparition d'un lymphœdème du bras du côté du sein atteint.

La nécrose, l'infection et les ulcérations en rapport avec la lésion cancéreuse sont également une cause de douleur intense. Elles sont fréquentes dans les cancers de la lèvre, les cancers ORL, du tube digestif et de l'appareil génito-urinaire [9].

1.4.2. Douleurs en rapport avec les examens à visée diagnostique ou les traitements du cancer

Ces douleurs représentent 19 à 25% des cas [9]. Elles sont décomposées en trois types : les douleurs post-chirurgicales, les douleurs post-chimiothérapiques et les douleurs post-radiothérapiques.

Les douleurs post-chirurgicales, notamment après thoracotomie ou mastectomie sont de type neuropathique. Les amputations des membres donnent également des douleurs de moignon et de membre fantôme.

La pose d'une chambre implantable ou d'une voie veineuse centrale engendre elle aussi des douleurs.

Les douleurs post-chimiothérapiques sont fréquentes. On distingue :

- les mucites, inflammation de la muqueuse au niveau de la bouche et du tube digestif qui se compliquent souvent de surinfections fongiques, virales ou bactériennes. Elles entraînent des douleurs intenses et rebelles aux opiacés et aux anesthésiques locaux avec un risque de dénutrition majeur.
- les neuropathies périphériques principalement engendrées par les alcaloïdes de la pervenche, les taxanes et les sels de platines. Ils sont responsables de douleurs à type de brûlure intense des extrémités, des douleurs articulaires, une dysesthésie, une paresthésie, une hyperalgésie, une hyperpathie. Ces douleurs régressent à l'arrêt des traitements.
- les douleurs dues aux complications de la corticothérapie au long cours : nécrose aseptique de la tête fémorale, fractures pathologiques, pseudorhumatisme.

Les douleurs post-radiothérapiques regroupent :

- les mucites et dermites.
- l'ostéoradionécrose, c'est la complication la plus sévère de la radiothérapie. Elle siège préférentiellement au niveau de la mâchoire et provoque des douleurs intenses avec parfois association d'infection, de nécrose et de fistulisation. Elle doit être prévenue par des mesures d'hygiène et la prise de biphosphonates et d'antibiotiques.

- la myélopathie post-radique, qui est une complication rare. Les douleurs intenses peuvent être radiculaires ou localisées.
- la plexite post-radique, qui résulte d'une atteinte nerveuse due à l'irradiation.
- les tumeurs neurogéniques radio-induites, qui se développent tardivement (entre 4 et 41 ans après la radiothérapie). Elles se manifestent par des douleurs à type de brûlures sévère sur la topographie radiculaire du nerf en cause.

Les douleurs peuvent également être provoquées par des gestes médicaux et infirmiers comme la ponction des chambres implantables, les injections intraveineuses, la pose de cathéter, les pansements de plaies cancéreuses... d'autant plus que certains de ces actes sont pluriquotidiens.

Les examens exploratoires tels que les gastroscopies, les bronchoscopies, les biopsies de moëlle osseuse engendrent également des douleurs et sont une source d'anxiété et d'inconfort pour le patient.

Ces actes doivent donc être réalisés uniquement s'ils sont indispensables à une bonne prise en charge du patient. La douleur et l'anxiété doivent absolument être prévenues par les moyens appropriés (anxiolytiques, anesthésiques locaux, antalgiques...).

1.4.3. Douleurs sans rapport avec le cancer

Ces douleurs représentent 3 à 10% des douleurs cancéreuses. Il s'agit de syndromes douloureux chroniques bénins comme les neuropathies périphériques diabétiques, les douleurs ostéoporotiques ou rhumatismales, les lombalgies d'origine discale, les séquelles traumatiques...

2. Les traitements antalgiques utilisés

La thérapeutique antalgique médicamenteuse joue un rôle primordial dans la lutte contre les douleurs cancéreuses. Trois classes de médicaments sont utilisées pour traiter les douleurs cancéreuses :

- les antalgiques non opioïdes
- les antalgiques opioïdes
- les coantalgiques, appelés également « adjuvants »

2.1. Les paliers OMS

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des médicaments antalgiques selon l'intensité de la douleur évaluée. Cette échelle se compose de trois paliers qui permettent de traiter des douleurs d'intensité croissante, elle s'adresse principalement aux douleurs nociceptives (annexe 9).

Après avoir fait une évaluation complète de la douleur, il faut choisir le schéma thérapeutique le plus adapté et le moins invasif. Un seul médicament de chaque palier doit être utilisé à la fois, auquel il est possible d'ajouter un coantalgique pour rendre le traitement plus efficace. Il est cependant possible et parfois bénéfique pour le patient d'associer une molécule de palier I ou II à une molécule de palier III pour un effet antalgique amplifié [20].

L'efficacité du traitement doit être évaluée à 24 ou 48 heures. En cas de soulagement incomplet de la douleur, il convient de vérifier la prise correcte de la molécule, à la bonne posologie et la bonne fréquence, et l'observance par le patient, avant d'envisager de passer à un palier supérieur [21].

Les cinq principes de l'approche OMS sont [22] :

- prescription par voie orale
- prescription à horaire fixe
- prescription en respectant l'échelle de l'OMS à trois niveaux
- prescription personnalisée
- prescription ne négligeant aucun détail

2.1.1. Palier I

Les traitements de palier I sont indiqués dans le traitement des douleurs faibles à modérées ($EVA \leq 30$ selon les recommandations du réseau régional de cancérologie Rhône-Alpes (ONCORA) [23]). Ils ont la puissance antalgique la plus faible. Sont présents dans ce groupe le paracétamol, l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la noramidopyrine.

Le paracétamol est un métabolite de la phénacétine appartenant à la famille chimique des para-aminophénols. Il agirait au niveau central en inhibant la cyclo-oxygénase responsable de la synthèse des prostaglandines cérébrales et en bloquant les récepteurs de ces dernières ainsi qu'au niveau périphérique avec une action sur les médiateurs chimiques de la douleur [18].

Le paracétamol est utilisé comme antalgique faible et antipyrétique de première intention, devant l'aspirine. Il est utilisable sous forme orale, parentérale, rectale.

Par voie orale, les taux plasmatiques maximaux sont atteints en deux heures et la durée d'action est de quatre heures. Il est métabolisé au niveau du foie.

La posologie du paracétamol est de 500 mg à 1 g toutes les quatre heures, sans dépasser 4 g par jour chez l'adulte. Aux doses thérapeutiques, sa tolérance est excellente. Cependant, en cas de surdosage prolongé ou de prise unique supérieure à 10 g, il existe un risque de nécrose hépatique. En cas d'intoxication massive, l'antidote est la N-acétylcystéine [10].

Les effets indésirables rencontrés avec le paracétamol sont rares (réaction allergique, thrombopénie exceptionnelle). Il peut être utilisé chez la femme enceinte et allaitante. Son utilisation doit être prudente en cas d'alcoolisme ou de dénutrition. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, d'hypersensibilité au paracétamol, d'intolérance au fructose et de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Il peut être associé sans précaution particulière à une corticothérapie et à une chimiothérapie anti-cancéreuse [22].

L'acide acétylsalicylique ou aspirine agit en inhibant les cyclo-oxygénases et donc la synthèse de prostaglandines de façon irréversible. Cette molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques, sa demi-vie moyenne est de trois heures. Elle subit un métabolisme intestinal et hépatique avec une élimination rénale.

La posologie de l'aspirine varie selon l'effet recherché : 75 à 300 mg/jour en une prise pour un effet anti-agrégant plaquettaire ; 3 g en trois prises, espacées de quatre heures minimum pour un effet antalgique et 4 à 6 g par jours en trois à quatre prises espacées de quatre heures pour un effet anti-inflammatoire. Le surdosage (dose supérieure à 10 g par jour) peut être fatal et nécessite une prise en charge en milieu spécialisé [18].

Ses effets indésirables touchent la sphère digestive (troubles digestifs, hémorragies digestives, ulcère gastrique), le système nerveux central (céphalées, vertiges, accouphènes), la sphère hématologique (syndrome hémorragique, pouvant entraîner un risque lors d'une intervention chirurgicale), l'allergie. L'aspirine peut également être responsable d'un syndrome de Reye chez le jeune enfant.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses, notamment avec les AINS, les anticoagulants oraux, les héparines, la vitamine K, les anti-agrégants plaquettaires (en raison du risque hémorragique accru), les sulfamides hypoglycémiant, les insulines (risque d'hypoglycémie), le méthotrexate (augmentation de la toxicité hématologique), les uricosuriques (diminution de leur effet), les diurétiques (risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté), les dispositifs intra-utérins (diminution de l'efficacité contraceptive).

L'aspirine est contre-indiquée en cas d'allergie à l'aspirine, d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou d'ulcère évolutif, de maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises, de risques hémorragiques, pendant la grossesse à partir du sixième mois et est déconseillé pendant l'allaitement.

Son utilisation en cancérologie est limitée, du fait des risques hémorragiques.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens regroupent plusieurs molécules réparties en différents groupes chimiques aux propriétés communes : antalgique, anti-pyrétique et anti-inflammatoire. Leur principale indication en cancérologie est le traitement des douleurs induites par les métastases osseuses.

La posologie varie selon la spécialité : certaines spécialités ont une durée d'action courte (2 à 6 heures) et nécessitent quatre prises par jour, alors que d'autres spécialités à action prolongée (12 à 24 heures) ne nécessitent qu'une ou deux prises quotidiennes.

Ils agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines par leur action réversible sur les cyclo-oxygénases. Il existe deux isoformes de la cyclo-oxygénase : COX-1 et COX-2. Les COX-1 est une enzyme constitutive qui intervient dans la synthèse des prostaglandines, du

thromboxane A2 (stimule l'agrégation plaquettaire) : elles jouent donc un rôle dans l'hémostase. Les COX-2 n'apparaissent que lors du phénomène inflammatoire [24].

Une inhibition sélective des COX-2 évite donc les effets secondaires sur l'hémostase, ce qui est intéressant chez les patients cancéreux. C'est le cas des coxibs et notamment du Célécoxib®. Ce médicament est donc à privilégier chez les patients cancéreux [13]. Les autres AINS peuvent être utilisés en association avec un inhibiteur de la pompe à protons.

Leurs effets indésirables sont les mêmes que ceux de l'aspirine. Ils sont contre-indiqués en cas d'allergie connue aux AINS ou salicylés, d'ulcère gastro-duodéal en évolution ou ancien, d'insuffisance hépato-cellulaire ou d'insuffisance rénale sévère, de lupus érythémateux disséminé, de rectites ou rectorragies pour les suppositoires, pendant la grossesse à partir du sixième mois et l'allaitement.

Il existe également de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les anticoagulants et les antiagrégants (majoration du risque hématologique), le méthotrexate (majoration du risque hématologique), le cisplatine (risque majoré d'insuffisance rénale), le lithium et la digoxine (diminution de leur clairance rénale et risque de surdosage), les antihypertenseurs et diurétiques (effet réduit de ces derniers), les autres AINS.

La noramidopirine est utilisée dans le traitement des syndromes douloureux aigus, intenses ou rebelles à composante spasmodique. Elle a une action anti-spasmodique et anticholinergique, utile dans les douleurs viscérales (compression urétérale, douleurs abdominales).

Sa posologie est de 1 à 4 g par jour en trois à quatre prises. Du fait du risque d'agranulocytoses immuno-allergiques et de réactions allergiques graves (notamment syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson), son utilisation ne se justifie que lorsque son activité lui confère un avantage réel face aux autres antalgiques [25].

Cependant, cette molécule reste très utilisée en cancérologie.

2.1.2. Palier II

Les médicaments du palier II sont indiqués dans le traitement des douleurs moyennes ($40 \leq \text{EVA} \leq 60$ d'emblée ou douleur non soulagée par le palier I selon les recommandations

ONCORA [23]). Ils sont dits « centraux » ou « morphiniques faibles » car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral [26].

Sont présents dans ce groupe la codéine et la dihydrocodéine, le dextropropoxyphène et le tramadol. Ils peuvent être utilisés seul ou en association avec des molécules du palier I (paracétamol essentiellement).

Les spécialités contenant moins de 30 mg de codéine ou équivalent ne sont pas incluses dans ce palier.

La codéine et dihydrocodéine sont des agonistes des récepteurs opioïdes μ .

La codéine est l'antalgique de référence du palier II.

Son action est liée à sa biotransformation en morphine par oxydation enzymatique. L'enzyme responsable de cette biotransformation est absente chez certains malades (anomalies génétiques, facteurs ethniques), la codéine est alors inefficace (environ 10% des patients [27]). Après administration orale, le pic plasmatique est obtenu en une heure.

La codéine est métabolisée par le foie selon trois voies :

- la glucurono-conjugaison
- la O-déméthylation qui entraîne la production de morphine
- la N-déméthylation qui entraîne la production de norcodéine.

Les métabolites sont éliminés par voie urinaire. La demi-vie d'élimination est de trois heures.

La codéine a un coefficient de partage élevé, ce qui lui permet de passer aisément la barrière hémato-encéphalique et d'atteindre rapidement le système nerveux central, son principal site d'action [27].

Les effets indésirables sont semblables à ceux de la morphine : nausées, somnolence et constipation qui doit être prévenue systématiquement. Le risque de dépendance et de symptômes de sevrage existent lors d'une utilisation aux doses supra-thérapeutiques (cf. chapitre 2.2.1).

Les contre-indications sont les mêmes que pour la morphine : asthme, insuffisance respiratoire, insuffisance hépatique, association aux agonistes-antagonistes morphiniques. Elle est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

La codéine existe en association avec le paracétamol. Les experts de l’OMS préconisent l’association paracétamol et codéine aux doses respectives de 650 à 1000 mg et 30 à 60 mg toutes les quatre à six heures [27].

La codéine est également commercialisée sous forme de dihydrocodéine à libération prolongée. Le pic plasmatique est atteint en une heure et demie à deux heures après prise orale. Son métabolisme est semblable à celui de la codéine, sa demi-vie d’élimination est de quatre heures.

Les effets indésirables et les contre-indications sont les mêmes que pour la codéine, auxquelles s’ajoutent une insuffisance rénale sévère, la grossesse et l’allaitement. Elle s’utilise à une posologie de 60 mg deux fois par jour. Soixante milligrammes de dihydrocodéine correspondent à 120 mg de codéine.

Le dextropropoxyphène est un antalgique agoniste des récepteurs opioïdes μ .

Les effets indésirables de l’association dextropropoxyphène/paracétamol (seule forme autorisée depuis 2000) sont très peu marqués sur le plan digestif (nausées, vomissements).

Cependant, il existe un risque d’hypoglycémie chez les personnes âgées, diabétiques ou insuffisantes rénales, ainsi qu’un risque toxique d’accumulation du norpropoxyphène (métabolite actif du dextropropoxyphène), qui peut conduire à des troubles neuropsychiques.

Suite à un nombre élevé de décès dus à un mésusage volontaire ou accidentel observé dans plusieurs pays d’Europe (Royaume-Uni, Suède), le comité des médicaments à usage humain de l’Agence européenne d’évaluation des médicaments EMEA a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène [28]. Sa suppression est effective depuis le 1^{er} mars 2011.

Le tramadol a un mode d’action original : son effet antalgique serait dû à une activité opioïde agoniste μ préférentielle, associée à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline [27]. Ce mécanisme est impliqué dans le contrôle de la transmission de la douleur nociceptive centrale avec un intérêt potentiel dans le traitement des douleurs neuropathiques [27].

La biodisponibilité du tramadol après administration orale est comprise entre 70 et 90%. L'état d'équilibre est atteint en 36 heures après administration de 50 à 100 mg toutes les quatre à six heures.

Le métabolisme du tramadol est hépatique par O- et N-déméthylation, un des métabolites produits possède un effet antalgique deux à quatre fois supérieur à celui de la molécule-mère. L'élimination se fait par voie rénale essentiellement et par les fèces.

Les effets indésirables du tramadol sont sensiblement les mêmes que ceux de la morphine : nausées, vomissements, vertiges, somnolence, céphalées, hypersudation, sécheresse buccale, constipation (qui doit être prévenue systématiquement).

Les contre-indications du tramadol sont une hypersensibilité aux composants, la grossesse et l'allaitement, une insuffisance respiratoire, une association aux agonistes-antagonistes morphiniques, aux IMAO (inhibiteur des mono-amines oxydases) et à l'alcool. Il doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, les sujets de plus de 75 ans et en cas de risque épiléptogène et notamment avec tous les antidépresseurs (risque de syndrome sérotoninergique).

Le tramadol existe seul (sous forme orale et injectable), ou associé avec le paracétamol (forme orale). Sa posologie est de 50 à 100 mg toutes les quatre à six heures pour les formes à action courte, ou 100 à 200 mg toutes les douze heures, ou 100 à 400 mg en une prise pour les formes à libération prolongée, sans dépasser 400 mg par jour.

2.1.3. Palier III

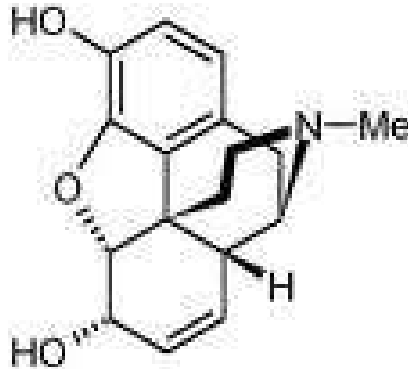
Les médicaments de palier III sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à fortes (EVA \geq 70 d'emblée ou douleurs non soulagées par les traitements de palier II selon les recommandations ONCORA [23]). Cet ensemble regroupe des agonistes morphiniques forts (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, sufentanil), des agonistes antagonistes (nalbuphine) et des agonistes partiels (buprénorphine).

Ces deux dernières molécules sont caractérisées par un effet plafond et ont donc peu d'intérêt dans la prise en charge des douleurs chroniques. Elles ne sont pas recommandées dans le traitement des douleurs cancéreuses modérées à sévères.

Les agonistes morphiniques forts, très souvent utilisés en cancérologie, sont décrits dans la partie suivante.

2.2. Présentation des opioïdes majeurs

2.2.1. La morphine



La morphine est le principal alcaloïde du pavot (*Papaver somniferum*). Elle est extraite à partir du latex recueilli par incision de la plante. Bien que le suc de pavot soit utilisé depuis l'antiquité pour ses propriétés analgésiantes et sédatives, elle n'est isolée qu'en 1806 par un pharmacien allemand, Sertürner, qui lui donne son nom actuel en 1817, en référence au Dieu grec des songes : Morphée.

a) Indications

Aujourd'hui utilisée comme antalgique, la morphine a connu d'autres emplois au fil de l'histoire comme antidiarrhéique, antitussif. Elle connaît également un nouvel usage pour soulager les sensations d'étouffement en fin de vie dans les maladies cancéreuses ou non cancéreuses [29].

La morphine est l'opioïde de référence, utilisée en première intention dans les douleurs cancéreuses modérées à sévères, rebelles aux traitements antalgiques de palier I et II selon l'EAPC (European Association for Palliative Care).

b) Pharmacocinétique

L'action de la morphine passe par l'activation des récepteurs opioïdes, notamment μ .

Administrée par voie orale, la morphine subit un important effet de premier passage hépatique, sa biodisponibilité est d'environ 33% avec des variations inter-individuelles [29].

Le pic plasmatique est obtenu en trente à soixante minutes environ, la demi-vie d'élimination plasmatique est de deux à six heures et les concentrations permettent le maintien de l'efficacité pendant quatre heures.

Le métabolisme de la morphine est principalement hépatique selon trois modalités :

- la glucurono-conjugaison (voie métabolique principale) qui conduit à la formation d'un dérivé 3 glucurono-conjugué (M3G) et d'un dérivé 6 glucurono-conjugué (M6G). Ce dernier est pharmacologiquement actif et a une action antalgique deux fois supérieure à la morphine, il peut entraîner un surdosage en cas d'insuffisance hépatique.
- la N-déméthylation qui conduit à la formation de normorphine. Celle-ci ne possède pas de propriétés antalgiques mais peut être responsable de myoclonies.
- la sulfo-conjugaison

L'élimination est principalement urinaire. La demi-vie d'élimination est de 1,5 à 4,5 heures par voie orale.

La morphine traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

c) Posologie, modalités d'administration et formes galéniques

La mise en place d'un traitement par morphine nécessite la réalisation d'une titration. La morphine se présente sous forme à libération immédiate ou prolongée. Pour réaliser la titration, il est possible d'utiliser l'une ou l'autre des formes mais on privilégie la forme à libération immédiate chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique.

La dose de départ recommandée par le groupe d'experts pour des patients échappant aux antalgiques de palier II de l'OMS est de 10 mg par prise toutes les quatre heures pour les formes à libération immédiate et de 30 mg par prise toutes les douze heures pour les formes à libération prolongée, soit 60 mg au total de morphine par jour. Cette posologie est réduite de moitié chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique [27].

En cas d'antalgie insuffisante, il faut ajouter des suppléments de morphine à libération immédiate, appelés interdoses, représentant $1/10^{\text{ème}}$ à $1/6^{\text{ème}}$ de la dose journalière reçue par la même voie. Les interdoses peuvent être prises jusqu'à six fois par jour avec un délai minimum entre deux interdoses d'une heure.

Une évaluation de la douleur est nécessaire toutes les 24 à 48 heures afin d'adapter la posologie du traitement antalgique de fond et des interdoses en fonction du nombre d'interdoses consommées : si le patient prend plus de trois à quatre interdoses par jour, il faut alors augmenter la dose du traitement de fond pour permettre une antalgie optimale.

La morphine n'a pas de dose plafond, la posologie peut donc être augmentée tant que la douleur n'est pas soulagée dans la limite d'apparition d'effets indésirables intolérables.

La voie orale est une des meilleures voies d'administration de la morphine et doit être privilégiée [27]. L'antalgie est obtenue en 20 à 45 minutes pour la forme à libération immédiate et en deux à trois heures pour la forme à libération prolongée. La voie orale a cependant ses limites (soulagement insuffisant, nausées/vomissements, problème de déglutition ou de conscience empêchant une prise correcte du traitement...) et il peut être nécessaire d'avoir recours à une voie alternative : voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

La voie sous-cutanée est utilisée de préférence par perfusion continue avec un pousse seringue [27] ou une pompe portable, ou, à défaut, en injections intermittentes toutes les quatre heures. Les doses orales journalières doivent être divisées par deux. Le délai d'action est de 15 à 30 minutes [30]. Il faut éviter les injections dans les zones oedémateuses.

La voie intra-veineuse peut être utilisée si le patient est porteur d'une chambre implantable ou d'un cathéter veineux central.

L'administration se fait par perfusion continue avec possibilité de bolus (interdose). Les doses orales journalières doivent être divisées par trois. Le délai d'action est de cinq minutes environ [30].

Ces deux dernières voies sont compatibles avec un système de contrôle de l'analgésie par le patient (Patient Controlled Analgesia ou PCA) grâce à une pompe portative. Ce système permet au patient de s'auto-administrer des doses préprogrammées de morphine (bolus) en cas de douleur incidente, en plus de la dose journalière diffusée en continu.

Les voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire peuvent être nécessaires dans le traitement des douleurs chroniques mais sont à réserver aux anesthésistes.

La voie rectale peut être une alternative à la voie orale. La biodisponibilité de la morphine est la même que par voie orale.

Les voies buccale, sublinguale et par nébulisation ne sont pas fiables en raison des caractéristiques physicochimiques de la morphine (faible liposolubilité gênant l'absorption par la muqueuse) et ne sont donc pas recommandées à l'heure actuelle [30].

La voie intramusculaire est à éviter en raison de son inconfort par rapport à la voie sous-cutanée.

La morphine se présente sous différentes formes galéniques (annexe 10).

La prescription, rédigée en toutes lettres, se fait sur ordonnance sécurisée. Toutes les formes orales de morphine peuvent être prescrites pour une durée maximale de 28 jours. La prescription de morphine injectable est limitée à sept jours ou à 28 jours en cas d'utilisation par un « système actif de perfusion ».

d) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont [29] :

- **La constipation**, la majorité des patients traités par morphine souffre de cet effet indésirable. De récentes études montrent que la constipation est dose-dépendante [29]. Elle est due à l'action de la morphine sur le tractus gastro-intestinal qui entraîne 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. [27]. Elle peut conduire à une occlusion iatrogène. Il est important de prévenir la constipation par la mise en place systématique d'un traitement par un laxatif osmotique (macrogol 3350, lactulose) associé à un laxatif stimulant (ducosate sodique, séné) sur une période limitée à dix jours si besoin, et le suivi des conseils hygiéno-

diététiques (activité physique adaptée au patient, consommation de fruits et légumes, apports en liquides corrects). Il ne faut pas attendre la survenue de la constipation pour la traiter.

- **Les nausées et vomissements**, apparaissent chez 30 à 60% des patients lors de la première prise de morphine. Les nausées semblent liées à la stimulation de la *trigger zone* (qui commande les centres du vomissement) et à une diminution de la vidange gastrique. Ils cèdent en général en cinq à dix jours. Ils doivent être prévenus par l'administration d'un anti-émétique tel que le métoclopramide, la dompéridone, la chlorpromazine ou l'halopéridol à faible dose. La voie sous-cutanée peut être nécessaire jusqu'à stabilisation du patient.
- **La sédation**, apparaît dès le début du traitement chez près de la moitié des patients [30] et est dose-dépendante. Elle est accentuée par la prise concomitante d'autres médicaments dépresseurs du SNC tels que les psychotropes et peut amener à revoir la réelle nécessité de la prescription de ceux-ci. Les patients doivent être informés de la survenue de cet effet indésirable et du risque existant quant à la conduite de véhicules ou de machines.

Les effets indésirables peu fréquents sont [29] :

- **Un état confusionnel, une agitation, une anxiété, des hallucinations, des cauchemars**, ces troubles sont souvent d'origine plurifactorielle et les causes psychiatriques, médicamenteuses, métaboliques et organiques doivent être recherchées [27].
- **Des myoclonies**, ce sont des mouvements musculaires involontaires qui surviennent souvent avec des posologies trop élevées. Une réduction de posologie, quand elle est possible, permet leur contrôle.
- **La xérostomie ou sécheresse buccale**, est peu rapportée par les patients malgré une survenue très fréquente. Elle est accentuée par les médicaments entraînant des effets secondaires anticholinergiques (anti-histaminiques, anti-parkinsoniens, anti-dépresseurs tricycliques...). Il faut encourager les patients à boire fréquemment de petites quantités d'eau fraîche et à garder une bonne hygiène bucco-dentaire, afin de limiter la survenue de

mycoses buccales (également accentuée par l'immunodépression des patients cancéreux). On peut également proposer au patient la prise de substituts de salive naturels dont la composition s'approche de celle de la salive humaine (Aequasyl®, Artisial®), qui semblent apporter une légère amélioration, plus que les traitements substitutifs synthétiques (Anétholtrithione : Sulfarlem S 25®), et sans effets indésirables [31].

- **Une dysurie et une rétention urinaire** liées à une augmentation du tonus du muscle détrusor et du sphincter.
- **Un prurit et une rougeur cutanée** dus à l'effet histamino-libérateur de la morphine.
- **Une dépendance physique et psychique**, très rare lorsque la morphine est utilisée dans le cadre médical comme traitement antalgique.

Néanmoins, un syndrome de sevrage peut se manifester, associant agitation, sensation de froid, mydriase, myalgie, douleurs osseuses, anxiété, insomnie, tachycardie, hypertension artérielle, nausées et/ou vomissements, diarrhée, fièvre, s'estompant au bout de quatre à cinq jours. Il peut être prévenu par un arrêt progressif du traitement.

Les effets indésirables plus rares sont [29] :

- **Une dépression respiratoire**, liée à l'effet histamino-libérateur de la morphine. Celle-ci épaissit les sécrétions bronchopulmonaires et inhibe le réflexe de toux. La douleur étant un antagoniste naturel des effets dépresseurs respiratoires (en effet, la dépression respiratoire passe par les récepteurs endorphiniques bulbaires, dont la douleur est un puissant stimulant), elle apparaît très rarement chez les patients cancéreux douloureux chroniques lorsque le traitement est continu et régulièrement évalué [27]. Lorsque la fréquence respiratoire est inférieure à 8/min, il est possible d'utiliser la naloxone, antagoniste pur de la morphine, après arrêt de celle-ci. [27]
- **Un surdosage** associant somnolence, bradypnée (inférieure à 10/min), myosis extrême, hypotension, hypothermie avec coma profond. Il est très rare dans le cas d'un traitement correctement conduit. Il nécessite un arrêt immédiat de la morphine, des mesures de réanimation et l'administration de naloxone, antagoniste pur de la morphine.

e) Contre-indications

- Insuffisance respiratoire décompensée en l'absence de ventilation artificielle
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère
- Syndrome abdominal aigu d'étiologie non déterminée
- Traumatisme crânien et hypertension intra-crânienne
- Epilepsie non contrôlée
- Intoxication alcoolique aiguë
- Délirium tremens
- Allergie aux différents produits
- Grossesse et allaitement (contre-indication relative)
- Troubles de l'hémostase, infections cutanées en cas d'administration péridurale, intrathécale ou intraventriculaire
- Association à un antagoniste partiel ou un agoniste-antagoniste de la morphine

f) Interactions médicamenteuses

L'association à un antagoniste partiel ou un agoniste-antagoniste de la morphine, la naltrexone, les IMAO sélectifs ou non est contre-indiquée.

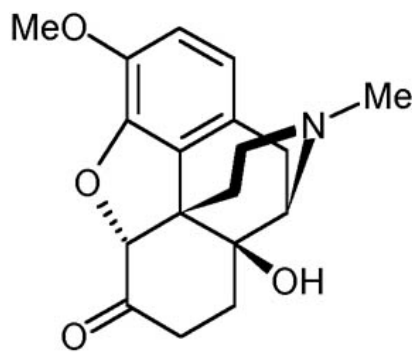
L'association au phloroglucinol et à l'alcool est déconseillée.

L'association aux analgésiques morphiniques mineurs et antitussifs opiacés, aux autres dépresseurs du SNC, aux anticholinestérasiques est à prendre en compte car elle peut majorer la somnolence et la dépression respiratoire.

g) Précautions d'emploi

La morphine est à utiliser avec prudence chez le sujet âgé, l'enfant, les conducteurs et utilisateurs de machines, en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou surrénalienne, d'hypothyroïdie, de risque de rétention urinaire, de choc, pendant le travail lors de l'accouchement et en cas de prématurité (risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né).

2.2.2. L'oxycodone



L'oxycodone est un dérivé semi-synthétique d'un alcaloïde de l'opium : la thébaïne. Cette molécule a d'abord été associée dans une spécialité avec un AINS, la classant dans le palier II de l'OMS, avant que les études prouvent qu'elle est aussi efficace que la morphine et semble être mieux tolérée.

a) Indications

L'oxycodone est indiquée dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de palier I et II en première intention, ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine chez l'adulte. L'oxycodone a également montré une efficacité sur des douleurs à composante neuropathique (douleurs post-zostériennes) [27].

b) Pharmacocinétique

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur des récepteurs μ .

Sa biodisponibilité après administration orale est élevée (60 à 87%) car elle ne subit pas de premier passage hépatique [29]. Il a été montré que l'oxycodone a une meilleure biodisponibilité chez les sujets âgés et chez les femmes. La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de quatre heures et demie.

L'oxycodone est métabolisée au niveau hépatique. Elle conduit à la formation de noroxycodone par N-déméthylation par le CYP3A4 du cytochrome P450 [29] et d'oxymorphone par le CYP 2D6 du cytochrome P450 [29]. Ce dernier possède une action antalgique plus puissante que la molécule mère. Cependant, comme sa concentration est faible (1/30^e de la concentration d'oxycodone), il est admis que l'action de l'oxycodone ne passe pas par ses métabolites [27].

L'élimination est essentiellement rénale.

c) Posologies, modalités d'administration et formes galéniques

Dans le cas d'une utilisation d'oxycodone en première intention, il est nécessaire de réaliser une titration : celle-ci s'effectue par la prescription d'une dose de 5 mg d'oxycodone toutes les quatre heures. Si le patient est douloureux pendant l'intervalle des quatre heures, il est possible de prescrire à nouveau une dose de 5 mg d'oxycodone. La dose est ensuite calculée par addition du nombre de doses de 5 mg prises au cours des 24 heures.

En relai d'un traitement par morphine, la dose d'équianalgésie est de 2/1 : 10 mg d'oxycodone per os correspondent à 20 mg de morphine per os.

L'oxycodone est administrée selon deux types de voies :

- La voie orale. Deux formes sont disponibles : une forme à libération rapide et une forme à libération prolongée. la forme à libération rapide est active en 30 minutes. La forme à libération prolongée permet en première partie une libération rapide avec une action en une heure puis une libération longue permettant une action sur 12 heures.
- La voie parentérale qui regroupe la voie sous-cutanée et intra-veineuse. Ces deux voies sont compatibles avec le système PCA. La dose orale doit être divisée par deux.

Les différentes formes d'oxycodone disponibles en France sont regroupées dans l'annexe 11.

La prescription d'oxycodone se fait en toutes lettres sur ordonnance sécurisée pour une durée maximum de 28 jours pour les formes orales et de sept jours pour la forme injectable sauf si celle-ci est administrée par un « système actif de perfusion ».

d) Effets indésirables

L'oxycodone engendre les mêmes effets indésirables que la morphine avec toutefois des différences de fréquence. Les troubles neuro-psychiatriques et les vomissements semblent moins souvent relatés, tandis que la constipation est plus importante [29].

Les patients déficitaires en CYP 2D6 sont plus à risque de développer des effets indésirables.

e) Contre-indications

Les contre-indications sont celles de la morphine, auxquelles viennent s'ajouter :

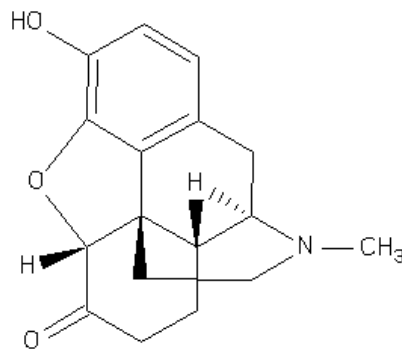
- Un âge inférieur à 18 ans.
- Une insuffisance rénale ou hépatique sévère pour la forme à libération prolongée [27].
- Une hypersensibilité aux composants du médicament.

L'oxycodone doit être utilisée avec prudence chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique.

f) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes que celles de la morphine. On peut également noter une diminution de moitié de la biodisponibilité de la ciclosporine lorsqu'elle est associée à l'oxycodone [29].

2.2.3. L'hydromorphone



L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine utilisé en clinique depuis 1926 [27].

Cette molécule est très proche de la morphine et diffère uniquement par la présence d'une cétone à la place de la fonction alcool au niveau du carbone 6.

a) Indication

L'hydromorphone est indiquée pour le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. Elle est donc utilisée en deuxième intention.

b) Pharmacocinétique

L'hydromorphone est un agoniste pur des récepteurs opioïdes μ . Sa biodisponibilité est de 50% après administration orale [27].

L'hydromorphone subit un métabolisme hépatique qui conduit principalement à la formation d'hydromorphone-3-glucuronide, inactif. Elle est également métabolisée en dihydroisomorphine et en dihydromorphine, métabolites actifs dont la faible proportion ne permet pas d'affirmer une quelconque contribution à l'activité antalgique sauf en cas d'accumulation dans l'organisme si insuffisance rénale.

Contrairement à la morphine, il n'y a pas de métabolisation en un dérivé 6 glucuronide [27].

L'excrétion se fait par voie urinaire. Il existe également une excrétion fécale après un cycle entéro-hépatique [27].

c) Posologie, modalités d'administration et formes galéniques

L'hydromorphone est utilisée après échec de la morphine, la dose dépend donc de la posologie de morphine antérieure. La dose d'équianalgésie est de 7,5/1 : 1 mg d'hydromorphone correspond à 7,5 mg de morphine [27]. La dose d'hydromorphone peut être augmentée tant que les effets indésirables sont acceptables [32]. La posologie doit être ajustée chez les sujets âgés, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique. L'hydromorphone doit être utilisée avec précaution chez l'enfant de sept à 15 ans [32].

L'hydromorphone est disponible en France sous forme orale à libération prolongée de quatre dosages différents : 4 mg, 8 mg, 16 mg ou 24 mg de chlorhydrate d'hydromorphone (annexe 12). Les gélules peuvent être ouvertes et mélangées directement à une alimentation semi-solide (yaourt, purée, compote...) mais ne doivent pas être pilées.

La prescription se fait pour une durée maximale de 28 jours sur ordonnance sécurisée.

d) Effets indésirables

Les effets indésirables sont similaires à ceux de la morphine. On note toutefois une sédation, des nausées/vomissements et un prurit moins importants qu'avec celle-ci [18]. Les symptômes de sevrage et la diarrhée sont cependant plus importants [29].

L'hydromorphone peut également entraîner une dépendance physique et psychique. Le risque de surdosage n'est pas exclu il est traité par administration de naloxone.

e) Contre-indications

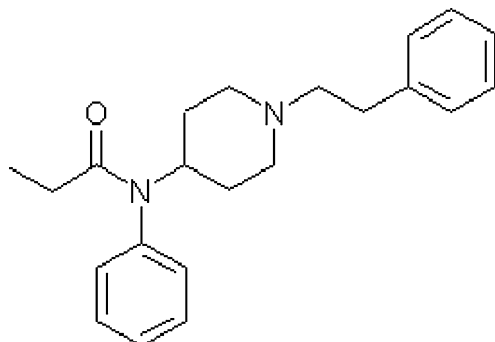
Les contre-indications sont [32]:

- La douleur aiguë
- L'insuffisance respiratoire décompensée
- L'enfant âgé de moins de sept ans
- L'épilepsie non contrôlée
- La grossesse et l'allaitement

f) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes qu'avec la morphine.

2.2.4. Le fentanyl



Le fentanyl est opioïde synthétique du groupe des anilino-4-pipéridine. C'est un agoniste puissant des récepteurs μ . Il est 80 fois plus puissant que la morphine [30]. Il est disponible en France sous deux formes biochimiques :

- le fentanyl base, retrouvée dans la forme transdermique.
- le citrate de fentanyl, retrouvée dans la forme transmuqueuse, intraveineuse, intramusculaire, épidurale.

a) Indication

Le fentanyl base transdermique est indiqué dans le traitement chronique des douleurs cancéreuses intenses et rebelles aux autres antalgiques de l'adulte et de l'enfant à partir de deux ans.

Le citrate de fentanyl par voie transmuqueuse est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, il s'agit d'un traitement de la crise utilisable uniquement en supplément d'un traitement de fond constitué d'au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale ou 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique ou 30 mg par jour d'oxycodone ou 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou d'une dose équianalgésique d'un autre opioïde, établi depuis au moins une semaine.

Par voie intraveineuse, il est indiqué pour les anesthésies de courte et moyenne durée et les douleurs post-opératoires mais il est également utilisé, hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), pour le traitement des douleurs cancéreuses rebelles. Il est notamment utilisé par l'intermédiaire d'une PCA [32].

Cent microgrammes de fentanyl base équivalent à 157 microgrammes de citrate de fentanyl.

b) Pharmacocinétique

L'action puissante du fentanyl et sa demi-vie courte ne permettent pas son utilisation par voie orale. D'où le recours à d'autres voies : transdermique et transmuqueuse, rendu possible par une lipophilie élevée et un faible poids moléculaire (336,5 pour le fentanyl base et 528,6 pour le citrate de fentanyl) [33].

Par voie transdermique, la concentration sanguine de fentanyl augmente progressivement et atteint un plateau en 24 à 72 heures. Le délai d'action est d'environ quatre heures [27]. La biodisponibilité est de 90%. La demi-vie d'élimination est de 17 heures environ. [18].

La peau joue un rôle de réservoir et permet la diffusion en continu de fentanyl à partir du dispositif transdermique pendant une durée de 72 heures.

Par voie transmuqueuse, 25% de la dose totale de citrate de fentanyl sont absorbés en cinq à dix minutes par la muqueuse buccale et sont immédiatement disponibles sur le plan systémique, ce qui permet l'apparition de l'antalgie en cinq à 15 minutes.

Les 75% restants sont déglutis avec la salive et absorbés par le tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette fraction n'est pas métabolisé lors du premier passage hépatique et devient disponible sur le plan systémique, ce qui permet la prolongation de l'effet antalgique jusqu'à deux heures [27]. La biodisponibilité est de 50%.

Par voie parentérale, l'absorption est rapide et la durée d'action courte. Cependant, celle-ci peut s'allonger en cas de doses fortes ou répétées. [33].

Le métabolisme du fentanyl est essentiellement hépatique par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Les principaux métabolites sont l'acide phénylacétique, le norfentanyl et le β -hydroxy-phénéthyl-fentanyl, tous inactifs.

L'élimination est urinaire ainsi que digestive pour les formes métabolisées [27].

c) Posologies, mode d'administration et formes galéniques

L'utilisation du patch de fentanyl est normalement un traitement de deuxième intention du fait du caractère délicat de l'adaptation de ses posologies. Cependant, il peut être utilisé en première intention dans certains cas [27] :

- voie orale impossible (notamment nausées ou vomissements rebelles)
- risque occlusif
- malabsorption digestive : fistule, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhées profuses...
- insuffisance rénale modérée
- polymédication orale gênante pour le patient

Dans le cas d'un premier traitement par opioïde, il est conseillé de commencer par le plus faible dosage, c'est-à-dire 12 mcg/h. [34].

En cas de relai d'un traitement morphinique antérieur, la dose est adaptée en fonction du traitement précédent selon les tables d'équianalgésie. Selon l'étude de Donner, le ratio équianalgésique entre la morphine et le fentanyl est de 100/1 (60 mg de morphine orale par jour correspondent à 25 mcg de fentanyl par heure) ; cela diffère des données de l'autorisation de mise sur le marché du laboratoire qui donne un rapport de 150/1 [32].

Il est recommandé de maintenir l'ancienne thérapeutique pendant les douze premières heures suivant la pose du patch car celui-ci n'atteint pas son effet optimal avant 24 heures [32].

Pour des raisons mal connues, chez certaines personnes, l'antalgie est inférieure à 72 heures (changement de patch à 48 heures pour 3,2 % des cas lors d'une étude incluant 569 malades [27]). Il est alors proposé une augmentation de la dose afin d'augmenter le taux plasmatique et prolonger la durée d'action et si cela est inefficace, de revenir au dosage de base et de procéder au changement du patch au bout de 48 heures [27].

Les dispositifs transdermiques peuvent être utilisés chez les enfants de deux à 16 ans tolérants aux opioïdes. La posologie de départ est de 12 mcg/h et les adaptations de doses se font par palier de 12 mcg/h [32].

Le citrate de fentanyl transmuqueux oral est utilisé dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Il nécessite une titration de dose. On commence par traiter un ADP par la dose la plus faible et si cette dose s'avère inefficace, le patient peut reprendre une dose identique au bout de 30 minutes.

Lors de l'ADP suivant, la dose utilisée est égale à la somme des doses nécessaires pour le précédent ADP, sauf pour Actiq®, pour lequel il faut tester la dose sur plusieurs ADP avant de l'augmenter.

Il y a de nouveau possibilité d'augmenter la dose si le soulagement est inefficace au bout de 30 minutes. Lorsque 800 microgrammes de fentanyl transmuqueux ne suffisent pas à traiter un ADP, il convient de changer de traitement.

Le fentanyl transmuqueux intranasal, récemment mis sur le marché, nécessite lui aussi une titration : une première dose de 50 microgrammes est instillé dans une narine. Si le soulagement est insuffisant, la même dose peut être administrée au bout de dix minutes minimum dans l'autre narine. On ne doit pas traiter plus de quatre ADP par jour (cela signifierait alors qu'il faut revoir le traitement de fond). Une même dose doit être testée sur plusieurs ADP [35].

Selon une étude portée sur 139 patients cancéreux âgés de 22 à 94 ans, cette forme galénique montre une supériorité dans le délai de soulagement par rapport aux formes orales (66% des patients sont soulagés plus rapidement : 11 minutes contre 16 minutes).

De plus, le nombre d'accès douloureux paroxystiques avec un soulagement supérieur ou égal à 50 % a été significativement en faveur du fentanyl nasal [35].

Par voie intraveineuse, le fentanyl est utilisé, hors AMM, pour le traitement des douleurs cancéreuses rebelles aux autres traitements. Selon une étude de Paix A. et son équipe, réalisée sur onze patients cancéreux, la dose équianalgésique est de 150 à 200 microgrammes de fentanyl pour 10 mg de morphine [36].

La prescription des dispositifs transdermiques s'effectue en toutes lettres, sur ordonnance sécurisée d'une durée maximale de 28 jours. La délivrance se fait par fractionnement de quatorze jours.

La prescription du fentanyl transmuqueux intranasal ou oral se fait également sur ordonnance sécurisée d'une durée maximale de 28 jours et la délivrance se fait par fractionnement de sept jours.

d) Effets indésirables

Les effets indésirables sont sensiblement les mêmes que ceux de la morphine. Cependant, il apparaît que la constipation, les nausées et les vomissements sont moindre qu'avec la morphine. Cela est probablement dû au caractère lipophile de la molécule et son rapide passage de la barrière hémato-encéphalique [29]. Les effets neuropsychiques sont également moins importants [37].

La forme transdermique peut occasionner un érythème et un prurit, il convient donc de changer régulièrement d'emplacement pour l'application du patch.

Les signes cliniques et le traitement du surdosage sont les mêmes que pour la morphine. Les patients doivent être gardés sous surveillance au moins 24 heures après le retrait du dispositif transdermique du fait de la lente décroissance de la concentration plasmatique du fentanyl (diminution de 50% en 17 heures) [32].

Un syndrome de sevrage peut également apparaître si les doses ne sont pas diminuées progressivement, ainsi qu'une dépendance physique et psychique.

e) Contre-indications

Les contre-indications sont sensiblement les mêmes que pour la morphine auxquelles s'ajoutent :

- Pour le fentanyl transdermique :
 - une hypersensibilité au fentanyl ou aux adhésifs présents dans le dispositif

- une peau lésée
- une hyperthermie (augmente l'absorption du fentanyl et peut entraîner un surdosage)
- des douleurs post-opératoires ou aiguës
- la grossesse (lors de l'accouchement) et l'allaitement
- les enfants de moins de deux ans
- les enfants de deux à 16 ans naïfs ou intolérants aux opioïdes

- Pour le fentanyl transmuqueux oral [27]:

- une intolérance ou hypersensibilité au fentanyl
- des douleurs post-opératoires
- l'absence d'un traitement de fond par morphinique depuis au moins une semaine
- un syndrome de malabsorption du glucose-galactose (présence de glucose dans le médicament)
- une xérostomie

- Pour le fentanyl transmuqueux nasal [35] :

- des épisodes récurrents d'épistaxis
- une radiothérapie antérieure du visage

f) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont celles de la morphine. On peut noter une diminution de l'effet thérapeutique du fentanyl lorsqu'il est associé à la rifampicine (inducteur du CYP 3A4), et une augmentation de son effet avec le fluconazole et le voriconazole selon deux études réalisées par Hallberg, Saari et leur équipe respective. [29].

g) Précautions d'emploi

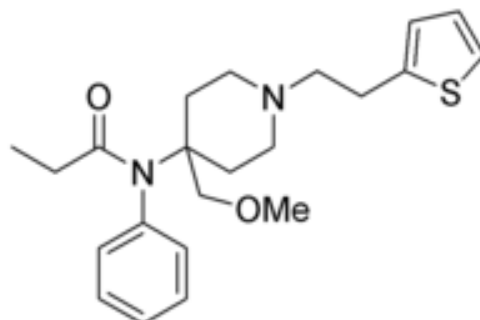
Le fentanyl doit être utilisé avec prudence chez le sujet âgé, l'enfant, l'insuffisant rénal sévère ou hépatique.

Les dispositifs transdermiques ne doivent pas être coupés et doivent être appliqués sur une peau saine, non irradiée et totalement sèche. L'emplacement doit être modifié à chaque changement. Ils ne doivent pas être appliqués en cas de fièvre.

Lors du changement de thérapeutique, il convient d'attendre 12 heures après le retrait pour le relai par un autre opioïde, du fait de la lente diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl [27].

Les comprimés de fentanyl transmuqueux ne doivent pas être coupés, ni sucés : cela ralentirait leur vitesse d'absorption. Si les patients souffrent de xérostomie, ils peuvent boire un peu d'eau pour faciliter la dissolution des comprimés.

2.2.5. Le sufentanil



Le sufentanil est un opioïde synthétique analgésique de haute affinité pour les récepteurs morphiniques de type μ .

Il s'agit d'un analogue du fentanyl de puissance équivalente mais de durée plus brève.

a) Indications

Le sufentanil est utilisé comme anesthésique en anesthésie générale et péridurale, analgésique post-opératoire et sédatif de longue durée en réanimation [32]. Il est utilisé hors AMM dans le traitement des douleurs cancéreuses rebelles aux autres thérapeutiques.

b) Pharmacocinétique

La demi-vie du sufentanil est de deux heures. Sa lipophilie est très élevée. Son délai d'action est très court : une minute.

Le sufentanil a une demi-vie d'élimination de presque trois heures après administration d'un bolus et de 16 heures en cas de perfusion continue [29].

Le métabolisme du sufentanil est hépatique principalement par le CYP 3A4 du cytochrome P450 mais également par d'autres cytochromes. Il aboutit à la formation d'acide

phénylacétique, de norfentanyl et de petites quantités d'un métabolite actif (p-OH (phénéthyl) fentanyl) [29]. L'élimination est urinaire.

c) Posologie, mode d'administration et forme galénique

Le sufentanil est administré par voie intraveineuse et péridurale.

La posologie varie de 0,1 à 2 µg/kg/h selon l'indication, les bolus varient de 5 à 20 µg/kg [32]. Pour le traitement des douleurs rebelles d'origine cancéreuse, la posologie est adaptée en fonction de la dose de morphinique reçue par le patient lors du précédent traitement.

Le sufentanil est administré par l'intermédiaire d'une PCA.

d) Effets indésirables

Les effets indésirables du sufentanil sont les mêmes que ceux de la morphine auxquels il faut ajouter :

- une hypersensibilité au sufentanil
- une apnée
- une rigidité musculaire
- des sensations de vertige
- un laryngospasme
- une asystolie

Selon une étude de Lin CS et son équipe, réalisée sur 66 patients subissant une thoracotomie pour le traitement de cancers de l'œsophage et du poumon, le score de la douleur sur échelle analogique est moins élevé avec le sufentanil qu'avec le fentanyl. De même pour la fréquence des nausées et vomissements. Cependant, le sufentanil apparaît comme plus sédatif que le fentanyl [38].

Il peut également survenir un surdosage qui se manifeste et se traite de la même façon que celui causé par la morphine.

Le risque de dépendance physique et psychique est réel.

e) Contre-indications

Les contre-indications sont les mêmes que celles de la morphine auxquelles s'ajoutent :

- une hypersensibilité au sufentanil
- la grossesse, mis à part au moment de l'accouchement et avec des précautions particulières (surveillance du nouveau-né et possession d'un antimorphinomimétique à portée)
- l'allaitement

f) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes que celles décrites pour la morphine.

g) Précautions d'emploi

Il est conseillé de laisser l'utilisation du sufentanil aux soins de médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire [32].

Le sufentanil doit être utilisé avec prudence chez le sujet âgé, l'insuffisant hépatique ou rénal et le patient souffrant d'obésité (il faut alors diminuer les posologies).

2.3. Les coantalgiques

Les traitements coantalgiques sont utilisés pour renforcer l'action des antalgiques. Leur utilisation doit être envisagée à chaque fois qu'un traitement antalgique est mis en place, quelque soit ce traitement.

On détaillera ici les antidépresseurs, les antiépileptiques et les corticoïdes qui sont les médicaments les plus fréquemment utilisés.

Certaines techniques telles que la kinésithérapie, l'ergothérapie, la psychothérapie, la physiothérapie, l'acupuncture... sont également considérées comme des traitements coantalgiques.

2.3.1. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés pour le traitement des douleurs neuropathiques qui se caractérisent par des brûlures, des décharges électriques et des fourmillements.

Ces médicaments potentialisent l'action des antalgiques principalement par inhibition du recaptage présynaptique de la noradrénaline ou de la noradrénaline et de la sérotonine [22].

Les molécules indiquées dans le traitement de ces douleurs sont l'amitriptyline, l'imipramine et la clomipramine.

L'amitriptyline est une molécule sédatrice alors que l'imipramine et la clomipramine sont des molécules dites intermédiaires (ni psychotoniques, ni sédatrices).

Ces trois molécules subissent un métabolisme hépatique pouvant conduire à des métabolites actifs pour l'amitriptyline. Leur posologie est de 25 à 150 mg par jour répartis en une à trois prises.

Ils engendrent, entre autres, des effets indésirables atropiniques tels qu'une sécheresse buccale, une constipation, une dysurie qui peuvent être accentués lors de l'association aux opioïdes.

Ils sont contre-indiqués en cas de glaucome par fermeture de l'angle, de pathologie uréthroprostatique pouvant conduire à une rétention urinaire, d'infarctus du myocarde récent et de prise d'IMAO non sélectifs.

2.3.2. Les antiépileptiques

Les antiépileptiques sont principalement utilisés contre les élancements et les décharges électriques des douleurs neuropathiques. Le clonazépam, la carbamazépine, la gabapentine et la prégabaline sont fréquemment utilisés dans cette indication.

La phénythoïne et le valproate de sodium sont utilisés plus rarement, hors AMM, lors de l'inefficacité des molécules précédentes.

Le clonazépam est une benzodiazépine, il possède une action anticonvulsivante, anxiolytique, sédatrice et myorelaxante. Il est recommandé de débiter par une posologie faible, augmentée progressivement jusqu'à 0,05 à 0,1 mg/kg/jour. Il est préférable de le prendre le soir en raison de la somnolence qu'il engendre. Il est déconseillé de l'associer avec de l'alcool.

La carbamazépine est indiquée dans le traitement des névralgies du trijumeau et des douleurs neuropathiques.

La posologie doit être augmentée progressivement par paliers de trois à sept jours jusqu'à atteindre 10 à 15 mg/kg/jour en deux à trois prises selon s'il s'agit de la forme à libération prolongée ou normale.

En raison du risque potentiel de neutropénie, d'agranulocytose, d'aplasie médullaire, et d'hépatite, la numération de formule sanguine et le bilan hépatique doivent être étroitement surveillés. Il existe également un risque de réaction allergique avec un syndrome de Lyell, qui impose l'arrêt immédiat du traitement.

La carbamazépine est déconseillée en association avec les contraceptifs oraux (inactivation), les macrolides, le lithium, l'isoniazide, les rétinoïdes. Elle est contre-indiquée avec les IMAO.

La gabapentine est indiquée dans les névralgies post-zostériennes de l'adulte à une posologie atteinte progressivement, pouvant aller de 1200 mg à 3600 mg par jour en deux à trois prises.

Les principaux effets indésirables sont neuro-psychiques (somnolence, sensations de vertiges, asthénie, troubles de l'équilibre...). Il faut l'utiliser avec prudence chez les personnes ayant des troubles comitiaux mixtes comportant des absences ou des troubles psychiques avec idées suicidaires.

La prégabaline est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques.

La posologie débute à 150 mg par jour puis augmente progressivement selon les besoins jusqu'à 600 mg par jour.

Les principaux effets indésirables sont une somnolence, une prise de poids, des troubles de la coordination et de la mémoire, des tremblements, une diplopie, une sécheresse buccale, une constipation, des troubles de l'érection et une diminution de la libido.

La prégabaline ne doit pas être associée à la prise d'alcool ou de benzodiazépines.

2.3.3. Les corticoïdes

Ils sont très utilisés en cancérologie en raison de leur action carcinostatique, anti-inflammatoire, anti-oedémateuse, anti-nauséuse, hypocalcémiante et orexigène, en cas de compression nerveuse aiguë, d'occlusion digestive, de céphalées par hypertension intracrânienne, de métastases osseuses, d'inflammation péritumorale ou d'altération de l'état général [22].

Ils présentent des effets secondaires à type d'ulcère gastro-duodéal, de rétention hydrosodée, d'hypokaliémie, de fonte musculaire, de candidose, d'ostéoporose, de diabète, d'euphorie... lors de leur utilisation au long cours.

Ils peuvent être évités par des prescriptions courtes (inférieures à dix jours) et par la mise en place d'un régime hyposodé et riche en protéines.

Les contre-indications absolues sont l'hypertension artérielle mal contrôlée, l'ulcère gastro-duodéal évolutif, le diabète décompensé, les infections non contrôlées et les pathologies psychiatriques en phase aiguë [18].

3. La rotation des opioïdes

La morphine est la molécule de palier III de l’OMS de choix pour le traitement des douleurs cancéreuses modérées à sévères. Elle est recommandée en première intention par l’EAPC du fait de son coût bas, de sa disponibilité et de l’expérience importante de son utilisation. Cependant, sa supériorité d’efficacité par rapport aux autres molécules n’est pas prouvée [30].

Il est estimé que 10 à 30% des patients traités par morphine n’aboutissent pas à un soulagement suffisant de la douleur et/ou présentent des effets secondaires majeurs et intolérables [29].

Dans le but d’améliorer la prise en charge de la douleur et la réduction des effets indésirables liés au traitement, on réalise une rotation des opioïdes, c’est-à-dire qu’on utilise un autre agoniste opioïde de palier III de l’OMS à la place de la morphine. Ce besoin de rotation est engendré par trois processus : l’avancée de la maladie cancéreuse, le développement de tolérance aux opioïdes et l’apparition d’hyperalgésie induite par les opioïdes.

Le recours à la rotation des opioïdes est nécessaire dans des proportions variant de moins de 10% des patients à 80% selon différentes études. Une étude de De Stoutz *et al.* montre un recours à la rotation des opioïdes chez plus de 40% des patients. Certains spécialistes estiment que ce chiffre est sur-estimé [30].

Cette pratique est probablement devenue plus fréquente au fil des années du fait de la mise à disposition de nouvelles molécules ou de nouvelles formes [29].

3.1. Historique

La notion de rotation des opioïdes apparaît pour la première fois en 1993 au Canada, suite à des études cliniques menées en parallèle par deux médecins spécialistes dans la prise en charge de la douleur : McDonald et De Stoutz. Elles ont permis de conclure à la possibilité de réduction sensible des effets indésirables par substitution d’un opioïde par un autre [6].

La France est dans un premier temps en retrait par rapport à cette pratique du fait du faible choix de molécules alternatives disponibles. La rotation des opioïdes est réellement introduite en 1999 par la mise sur le marché d'une nouvelle molécule de palier III : l'hydromorphone (Sophidone LP®), elle est alors la seule alternative à la morphine orale [6].

Certains auteurs différencient la rotation des opioïdes et la substitution des opioïdes. La rotation des opioïdes est alors désignée comme la commutation d'un opioïde avec un autre chez un patient traité de façon chronique par cet opioïde et lorsque celui-ci connaît un déclin d'activité après escalade des doses et/ou lorsqu'il y a apparition d'effets indésirables importants. La substitution des opioïdes reflète, quant à elle, le changement de molécule en début de traitement afin d'atteindre la meilleure balance efficacité/effets indésirables chez le patient et de trouver la molécule qui lui convient le mieux.

Cependant, il n'y a pas de véritable consensus quant à la distinction des termes et ceux-ci peuvent être utilisés de façon interchangeable, bien que certains scientifiques souhaiteraient une uniformisation de leurs utilisations [39]. Ici, nous ne ferons pas de distinction entre les termes.

3.2. Bases pharmacologiques de la rotation des opioïdes

Il n'a pas été établi de preuves démontrant les mécanismes qui permettent l'efficacité de la rotation des opioïdes. Cependant, plusieurs théories ont été avancées mettant en cause les métabolites et l'activité de chaque molécule sur les différents types de récepteurs.

3.2.1. Théorie des métabolites

La morphine est métabolisée en trois molécules : le morphine-6-glucuronide (M6G), le morphine-3-glucuronide (M3G) et la normorphine.

Le M6G est un métabolite actif et possède une action antalgique deux fois supérieure à celle de la morphine. Le M3G n'est pas un métabolite actif mais produit des effets de neuro-excitations et antagonise l'action antalgique de la morphine. Il pourrait être responsable de

l'apparition de myoclonies, de convulsions (phénomène observé chez le rat après injection intraventriculaire) [18] et pourrait jouer un rôle dans le développement de la tolérance aux effets analgésiques du M6G. Cependant, cette dernière action reste controversée [40]. La normorphine serait responsable des effets neurologiques observés chez les patients traités par de fortes doses de morphine [40].

La concentration plasmatique des métabolites est plus élevée que celle de la morphine et la concentration en M3G est cinq à dix fois supérieure à celle du M6G [6].

Ces métabolites étant essentiellement éliminés par voie rénale, une altération de la fonction rénale (souvent présente dans les pathologies cancéreuses) peut être responsable d'une accumulation de ces métabolites toxiques dans l'organisme et d'une majoration des effets indésirables de la morphine.

Une accumulation de M6G peut également être observée en cas de capacité accrue de synthèse (notamment dans le cas de polymorphisme génétique [39]) ou d'un effet de deuxième passage entéro-hépatique, notamment après la prise de certains antibiotiques qui augmentent la réabsorption intestinale de M6G [40].

Lors d'une insuffisance rénale chez un patient, il pourra donc être nécessaire de remplacer la morphine par une molécule non éliminée ou plus faiblement éliminée par voie rénale (par exemple le fentanyl).

La perturbation du métabolisme de la morphine peut également être à l'origine d'effets indésirables importants. La morphine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4), présent au niveau hépatique. Une association de morphine avec un médicament inducteur enzymatique de ce cytochrome peut entraîner une production accrue de métabolites (et donc une concentration plasmatique en métabolites élevée) qui seront responsables d'effets toxiques.

D'autre part, une association de la morphine avec un médicament inhibiteur enzymatique du CYP 3A4 entraînera une diminution du métabolisme de la morphine et son accumulation dans l'organisme qui pourra, là aussi, entraîner des effets indésirables. Il convient donc d'être attentif aux interactions médicamenteuses avec les médicaments substrats du CYP 3A4 et il pourra être nécessaire de changer la morphine par un opioïde non métabolisé par cette enzyme.

Le ratio métabolite/morphine est plus élevé lors d'une prise orale au long cours que lors d'une administration parentérale à cause d'un premier passage hépatique avec glucuro-conjugaison [40]. La voie d'administration est donc à prendre en compte et un changement de la voie orale à la voie parentérale peut se révéler intéressant.

La rotation des opioïdes s'avère donc intéressante en cas d'altération des fonctions de métabolisation et d'élimination de la morphine. Elle permet une diminution des effets indésirables liés aux métabolites toxiques tout en maintenant un niveau d'antalgie efficace.

3.2.2. Théorie des récepteurs

Cette théorie fait appel à deux notions : la tolérance croisée incomplète et l'activité intrinsèque de l'opioïde.

La tolérance croisée incomplète est le mécanisme d'action le plus approuvé pour expliquer l'efficacité de la rotation des opioïdes.

La tolérance est définie comme la réduction de l'efficacité d'une molécule après utilisation prolongée et la nécessité de mise en place de doses plus importantes pour aboutir au même effet pharmacologique [29]. La tolérance est également à l'origine de la diminution des effets indésirables, présents à l'instauration de la morphine après deux à trois jours de traitement (notamment les nausées et les vomissements). Ceci est probablement dû à une adaptation neurologique.

L'augmentation des doses de morphine fait courir au patient un risque plus élevé de développer des effets indésirables par accumulation de métabolites toxiques.

Il est important de dissocier le développement d'une tolérance à la morphine de la progression de la maladie cancéreuse, qui peut également aboutir à une augmentation de l'intensité douloureuse.

La tolérance croisée entre deux opioïdes est la transmission de la tolérance à un effet donné lors du changement de molécule [18]. Elle peut être complète : elle concerne alors la tolérance aux effets indésirables et à l'effet antalgique ou incomplète : elle concerne soit l'une, soit l'autre.

La tolérance croisée incomplète est le mécanisme le plus probable par lequel un patient est tolérant aux effets indésirables mais non à l'effet antalgique d'un nouvel opioïde après rotation [29].

Ceci est donc très intéressant dans la rotation des opioïdes pour optimiser au mieux le traitement antalgique du patient. Ce phénomène serait essentiellement dû à une différence d'affinité par rapport à la liaison des molécules aux récepteurs et/ou une différence de production des systèmes messagers. Cette différence peut s'expliquer par les variétés chimiques et de liaison aux récepteurs des opioïdes [29].

On retrouve notamment ce phénomène avec le récepteur mu, qui possède deux sous-types de récepteurs : μ_1 et μ_2 . Les récepteurs μ_1 seraient responsables des effets analgésiques supraspinaux de la morphine. Les récepteurs μ_2 seraient responsables de l'analgésie au niveau spinal, des effets centraux et des effets sur le tractus gastro-intestinal [29]. La liaison préférentielle à tel ou tel récepteur entraîne une différence des effets engendrés.

L'activation des récepteurs NMDA (acide-N-méthyl-D-aspartique), le mécanisme de la douleur et les facteurs génétiques (polymorphisme génétique) pourraient également expliquer ce phénomène de tolérance-croisée.

Il reste cependant des zones d'ombres, par exemple en ce qui concerne la tolérance à certains effets indésirables (nausée, somnolence) et pas à d'autres (constipation) [29].

La rotation des opioïdes s'avère donc intéressante et efficace seulement si la tolérance croisée concernant l'effet analgésique est moins importante que celle concernant les effets indésirables.

L'activité intrinsèque de l'opioïde correspond à la quantité de récepteurs devant être occupés par la molécule pour entraîner un effet donné. Le nombre de récepteurs occupés est inversement proportionnel à l'efficacité intrinsèque de la molécule.

Certaines études ont montré que des molécules avec une efficacité intrinsèque faible, comme la morphine, entraînent plus facilement le développement de tolérance du fait d'un plus grand nombre de récepteurs occupés que des molécules à efficacité intrinsèque forte, telles que le sufentanil [40].

Le changement pour un opioïde avec une activité intrinsèque élevée, et donc une nécessité d'activation d'un faible nombre de récepteurs, peut donc améliorer la prise en charge de douleurs devenues résistantes à la morphine.

3.3. Indications

La rotation des opioïdes est utilisée dans le cas d'un soulagement insuffisant de la douleur par la morphine malgré une augmentation des doses (résistance à la morphine ou tolérance si le traitement est établi depuis longtemps) ou d'effets indésirables intolérables pour le patient tels que nausées/vomissements incontrôlables, constipation très importante, sédation/somnolence, hallucinations, myoclonies généralisées, hyperalgie induite par les opioïdes après un traitement long [41]...L'inefficacité et les effets indésirables peuvent être associés. Dix à 30% des patients cancéreux traités par morphine pour des douleurs modérées à sévères sont concernés par ces problèmes.

Quelques fois, d'autres indications peuvent apparaître telles que le coût de la molécule, sa disponibilité, sa solubilité (une faible solubilité de la molécule rend son usage difficile en injection sous-cutanée), sa voie d'administration, sa facilité d'administration (en cas d'impossibilité de prise par voie orale par exemple) et les préférences du patients (préférence pour un traitement par voie transdermique).

3.4. Recommandations

Les recommandations de base sont celles de l'OMS. Les autres recommandations viennent les compléter.

3.4.1. Recommandations de l'OMS

Les recommandations de l'OMS reposent essentiellement sur les trois paliers (non opioïdes, opioïdes faibles, opioïdes forts). L'OMS recommande d'utiliser la morphine en première intention pour le traitement des douleurs cancéreuses modérées à sévères pour plusieurs raisons : elle est bien tolérée par la majorité des patients, elle est la plupart du temps efficace et la dose nécessaire est atteinte facilement. L'OMS recommande également une utilisation

préférentielle de la voie orale, étant donné le large choix disponible (gélules à libération immédiate ou prolongée, sirop, dosette...) et le caractère non invasif de cette voie.

Enfin, il existe peu d'études concernant l'utilisation à long terme des autres molécules opioïdes.

Lorsque la morphine se révèle inefficace ou mal tolérée, l'OMS recommande l'essai d'un autre opioïde fort parmi le fentanyl, l'oxycodone, l'hydromorphone et la méthadone pour le traitement des douleurs cancéreuses modérées à sévères.

L'OMS déconseille formellement l'utilisation de certains opioïdes forts comme la péthidine (risque d'accumulation d'un métabolite toxique avec des doses répétées), le dextromoramide, analogue de la méthadone (action trop courte pour une utilisation sur le long terme), la buprénorphine et la nalbuphine (titration difficilement réalisable à cause d'une dose plafond).

3.4.2. Recommandations de l'EAPC

Les recommandations de l'EAPC s'énoncent en vingt points [30] :

1. La morphine est utilisée en première intention pour les douleurs cancéreuses modérées à sévères.
2. La voie d'administration de choix de la morphine est la voie orale avec utilisation conjointe d'une forme à libération prolongée (deux fois par jour) et immédiate (jusqu'à six fois par jour).
3. La méthode de titration la plus simple est celle utilisant une forme à libération immédiate donnée toutes les quatre heures à laquelle on ajoute autant de fois que nécessaire la même dose à libération immédiate, appelée dose secours. La totalité des doses secours doit être ajoutée à la dose journalière pour permettre son adaptation pour le jour suivant.
4. Si le patient a besoin de plus de six doses de morphine à libération immédiate pour traiter les douleurs aiguës, il est nécessaire d'augmenter la dose de morphine à libération prolongée (donnée deux fois par jour).

5. Lorsque la morphine n'est pas disponible en forme à libération immédiate, la méthode de titration de la dose doit alors être différente : il ne faut pas modifier la dose administrée toutes les 24 heures au début du traitement mais au minimum toutes les 48 heures. Les douleurs aiguës sont alors traitées par un antalgique de palier I, une forme à libération immédiate d'un autre opioïde disponible (oxycodone par exemple) ou par une solution de morphine orale ou injectable (celle-ci peut être préparée extemporanément si cela est moins cher).
6. Pour les patients recevant de la morphine à libération immédiate, il est possible d'administrer une double dose au coucher pour éviter les réveils nocturnes à cause de la douleur. Bien que cette méthode n'est pas prouvée scientifiquement, elle est couramment utilisée et ne semble pas entraîner d'effets néfastes.
7. Les différentes formes de morphine à libération prolongée sur 12 ou 24 heures apparaissent équivalentes au niveau de leur efficacité et durée d'action.
8. Lorsque la voie orale est impossible pour l'administration de la morphine, la meilleure alternative est la voie sous-cutanée. La voie intra-musculaire n'est pas recommandée du fait de la douleur et du risque d'atteinte des nerfs qu'elle engendre. Le délai d'action est alors plus rapide que par voie orale. La voie rectale est utilisable et présente le même profil pharmacocinétique que la voie orale. L'hydromorphone peut également être utilisée par voie parentérale du fait de sa plus grande solubilité, tout comme le fentanyl par voie transdermique (méthode non invasive).
9. Le ratio d'équivalence de dose entre la morphine orale et sous-cutanée est situé entre 1:2 et 1:3. Cette imprécision est due aux variations interindividuelles entre les patients. En règle générale, la dose orale de morphine est divisée par trois puis les doses sont ajustées en fonction de l'efficacité pour chaque patient.
10. Lorsque la voie parentérale est utilisée en continu, il est préférable de mettre en place une administration par PCA ou pousse-seringue électrique pour le confort du patient.
11. L'administration par voie intraveineuse est à privilégier pour les patients porteurs de chambre implantable ou d'un cathéter, les patients développant des oedèmes généralisés, des érythèmes, des réactions lors de l'injection sous-cutanée (douleurs, point d'induration), avec des problèmes de coagulation ou qui ont une circulation sanguine périphérique faible.
12. Le ratio d'équivalence de dose entre la morphine orale et intraveineuse est situé entre 1:2 et 1:3, c'est le même qu'entre la morphine orale et sous-cutanée.

13. Les voies buccale, sublinguale et par inhalation ne sont pas recommandées pour l'administration de morphine car aucune preuve de leur avantage par rapport aux autres voies n'a été apportée. De plus, le profil d'absorption de la morphine par ces voies est très peu prédictible.
14. Le fentanyl transmuqueux est un traitement efficace des douleurs cancéreuses aiguës chez les patients dont les doses de morphine sont stables ou en cas de rotation des opioïdes.
- 15. Chez une minorité de patients, le soulagement de la douleur sans effets indésirables insupportables n'est atteignable que par l'utilisation d'opioïdes autres que la morphine et/ou de voies alternatives telles les voies épidurales et intrathécales.**
- 16. Certains patients développent des effets indésirables intolérables à la morphine, une réduction de dose de morphine peut être tentée dans un premier temps mais si les effets indésirables persistent, il faut alors envisager un remplacement de la morphine par un opioïde agoniste morphinique. Les effets indésirables limitant l'utilisation de la morphine les plus fréquemment rencontrés sont les effets sur le système nerveux central (sommolence, confusion, hallucinations, myoclonies...).**
17. L'hydromorphone et l'oxycodone sont deux opioïdes utilisables dans la rotation des opioïdes. Ces deux molécules sont équivalentes à la morphine en termes d'efficacité et de types d'effets indésirables.
18. La méthadone est également une autre molécule utilisable dans la rotation des opioïdes mais dont l'utilisation semble moins aisée du fait de variations interindividuelles d'absorption, de durée d'action, d'efficacité. La détermination de la dose équianalgésique par rapport aux autres molécules est difficile. L'utilisation de cette molécule par des non-spécialistes n'est pas recommandée.
19. Le fentanyl transdermique est utilisable en alternative à la morphine lors de la rotation des opioïdes mais est plutôt recommandé chez les patients dont les doses de morphine nécessaires sont stables. En effet, il est peu maniable du fait de sa durée d'action de 72 heures. Il présente un avantage particulier en cas d'impossibilité de prise de morphine par voie orale pour éviter l'inconfort de l'administration par voie sous-cutanée.
20. Les voies d'administration épidurale et intrathécale sont à mettre en place en cas d'analgésie inadéquate ou d'effets indésirables importants malgré une utilisation optimale des opioïdes ou non opioïdes par les autres voies.

3.5. Modalités

Les modalités de la rotation des opioïdes sont guidées par les différentes recommandations et les études réalisées sur ce sujet. Elles représentent une base qui est complétée par l'expérience propre de chaque praticien.

3.5.1. Choix de la molécule

A part le grand principe d'utilisation de la morphine orale en première intention, le choix de la molécule se fait souvent de manière empirique et selon les habitudes des praticiens.

Comme il n'existe pas d'étude prouvant la meilleure efficacité d'une molécule face aux autres molécules, le choix est couramment basé sur des constatations d'ordre clinique et pratique telles que l'intensité de la douleur, les paramètres pharmacocinétiques de la molécule (métabolisme par les cytochromes P450 3A4 pouvant entraîner des interactions avec d'autres médicaments pris par le patient, production de métabolites actifs, élimination par voie rénale...), son activité intrinsèque, les formulations disponibles, la réponse au précédent traitement, les comorbidités (insuffisance rénale, fièvre, autres pathologies nécessitant des traitements interagissant avec les opioïdes...) et le coût.

Ainsi, lorsque le patient est atteint d'une insuffisance rénale, le fentanyl est préféré aux autres molécules. On privilégiera l'utilisation des dispositifs de fentanyl transdermique avant la mise en place d'un opioïde par voie parentérale en cas d'impossibilité de prise par voie orale par le patient.

Les caractéristiques des différents opioïdes disponibles sont présentées en annexe 15.

3.5.2. Choix de la dose

Le choix de la dose lors de la rotation des opioïdes est dicté par des tables d'équi-analgésie (annexe 16). L'équi-analgésie désigne le ratio de dose entre deux opioïdes pour aboutir à la même analgésie. Le ratio de puissance est l'inverse du ratio d'équi-analgésie. Des tables

d'équi-analgésie sont mises en place pour aider les médecins à déterminer la bonne dose lors de la rotation des opioïdes.

Ces tables sont réalisées à partir de différentes études qui comparent les opioïdes dans deux cas distincts : lorsque le traitement par opioïde est stabilisé et lorsque celui-ci est mis en place lors de la rotation. Elles sont obtenues à partir d'une moyenne de résultats de plusieurs patients et ne prennent pas en compte les variations interindividuelles (polymorphisme génétique influençant l'action, le métabolisme et l'élimination, pathologie associée, interaction avec les autres traitements qui peut entraîner une inhibition de l'opioïde en place mais pas du nouvel opioïde après rotation ...).

La voie d'administration influence également la détermination de l'équivalence de dose. Ainsi la morphine est 45 fois plus puissante que le fentanyl lors d'une administration par voie intratéchale alors qu'elle est 80 fois moins puissante pour les autres voies (cela est dû à leur différence de solubilité, la morphine étant hydrophile et le fentanyl lipophile) [29].

Concernant l'oxycodone, les études rapportent une équivalence avec la morphine qui se situe entre 1:1 et 1:4. Cependant, d'autres études ont montré des différences entre individus assez importantes. Par sécurité, il est donc recommandé d'utiliser un ratio de 2:1 lors du passage de la morphine à l'oxycodone et de 1:1 lors du passage de l'oxycodone vers la morphine [29]. Par voie parentérale, l'oxycodone perd de sa puissance par rapport à la morphine, le ratio d'équivalence est donc plus faible.

Pour l'hydromorphone, il est recommandé d'utiliser un ratio de 5:1 (contre 1:4 à 1:8 selon les études sans tenir compte des variations interindividuelles) lors de la rotation depuis la morphine et de 1:3,7 lors de la rotation inverse [29]. Cependant, la moitié des patients chez qui on utilise un ratio de 5:1 pour le changement de la morphine à l'hydromorphone présentent des effets indésirables [29]. La voie d'administration n'influe pas sur les doses équivalentes.

Pour le fentanyl, le ratio recommandé par rapport à la morphine varie de 70:1 à 180:1 selon les études. Il ne faut pas utiliser le même ratio lors du passage de la morphine vers le fentanyl et celui du fentanyl vers la morphine car il y a un risque d'apparition d'effets indésirables important [29]. Cela est dû au délai d'action long du fentanyl qui fausse les équivalences. Il est donc recommandé de débiter le fentanyl à une dose de 25 µg/h chez les patients tolérants aux opioïdes, ce qui est équivalent à 60 à 120 mg de morphine [29]. Il est intéressant de noter que la diffusion du fentanyl varie d'un individu à l'autre. En effet, on retrouve une diffusion moins importante chez les sujets âgés.

Les tables d'équi-analgésie ne sont donc pas extrêmement précises puisqu'elles sont établies sur une population normale et ne tiennent pas compte des paramètres interindividuels, mais le but premier de ces tables est de donner un ordre d'idée de dose à mettre en place lors de la rotation des opioïdes et de guider les médecins dans leur pratique quotidienne.

Les spécialistes recommandent de réduire la dose d'équi-analgésie établie de 25% à 50% - une étude de Vissers préconise une réduction de 33% de la dose d'équianalgésie établie [7] - d'une part pour éviter les surdosages chez les patients qui ne développent pas de tolérance croisée entre les opioïdes [29], d'autre part du fait des variabilités inter-individuelles de réponse qui existent entre les patients et de la différence d'effet possible entre une administration ponctuelle de la molécule (effectuée pour déterminer le ratio de dose) et une administration répétée (lors d'un traitement chronique après une rotation des opioïdes).

Il conviendra ensuite d'adapter la dose en fonction de l'effet observé chez chaque patient pour aboutir à une prise en charge de la douleur optimale.

Dans le cas de patients âgés, insuffisants rénaux, hépatiques ou atteints de maladies cardio-pulmonaires, la dose d'équi-analgésie doit être réduite de 50% lors de la rotation des opioïdes. Au contraire, lorsqu'il s'agit d'une douleur très sévère, le nouvel opioïde peut être administré à 100% de la dose d'équianalgésie [42].

Il existe cependant une exception à cette règle lors d'une rotation des opioïdes vers le fentanyl transdermique. Dans ce cas, le traitement doit être débuté à seulement 25% ou 50% de la dose d'équi-analgésie établie afin de garder une marge de sécurité plus importante [42].

Face à des patients douloureux ou présentant des effets indésirables insupportables, malgré un traitement opioïde bien conduit, il existe donc plusieurs solutions : le traitement des effets indésirables, l'administration de coantalgiques ou l'utilisation de méthodes non médicamenteuses (stimulation nerveuse, psychothérapie...) permettant une réduction des doses d'opioïde, et enfin la rotation des opioïdes.

Cette dernière apparaît comme une réponse simple et peut être mise en place par tout médecin. Grâce à une analyse fine de la douleur, à la consultation des recommandations internationales, des tables de doses d'équi-analgésie, et en s'engageant à une évaluation régulière des effets obtenus, il pourra ainsi choisir le meilleur traitement pour chaque patient [42].

DEUXIEME PARTIE : REALISATION DE L'ETUDE AU CENTRE LEON BERARD

Introduction

Le Centre Léon Bérard est affilié à la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et est reconnu comme pôle de référence de cancérologie par le schéma régional d'organisation sanitaire (SROS) [43].

Le Centre Léon Bérard (CLB) a trois missions : les soins, la recherche et l'enseignement. En ce qui concerne la recherche : l'Institut Cheney est la plate-forme technologique du Cancéropôle Rhône-Alpes Auvergne (CLARA) et travaille notamment pour la thématique « Génomique structurale et fonctionnelle » grâce à la collaboration de plus de 300 chercheurs sur le site [43]. En ce qui concerne l'enseignement : l'hôpital est un établissement privé participant au service public hospitalier, et à ce titre, il accueille des étudiants et des internes en médecine et pharmacie.

La pharmacie du Centre Léon Bérard est une pharmacie à usage intérieur dont l'activité la plus importante est la reconstitution de chimiothérapie avec plus de 54000 reconstitutions de préparations de chimiothérapie réalisées en 2009 et 2010 par un personnel formé régulièrement.

La pharmacie du Centre joue également un rôle important de coordination dans la continuité des soins aux patients, puisqu'elle est chargée de fournir les traitements prescrits par les médecins après vérification de la conformité des ordonnances en fonction de la pathologie, du poids, de l'âge et des données biologiques des patients. Les prescriptions se font grâce au logiciel « CristalNet », disponible sur le réseau informatique : elles sont directement consultables par les pharmaciens qui sont chargés de les valider. Ainsi, le personnel de la pharmacie a pour mission de s'assurer de la disponibilité des traitements dans les différents services et notamment de la dotation en médicaments stupéfiants dont les opioïdes forts font partie. Le personnel de la pharmacie doit s'assurer de l'adéquation entre les prescriptions et les consommations de stupéfiants, qui sont des substances soumises à une réglementation particulière. Les stocks sont suivis de façon régulière. Le pharmacien responsable de l'unité pharmacie en est responsable.

La pharmacie a également un rôle de délivrance des traitements disponibles uniquement à l'hôpital, accompagnés des conseils nécessaires, aux patients ambulatoires.

1. Objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au Centre Léon Bérard, CRLCC de Lyon portant sur la période de novembre 2009 à mars 2010.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les pratiques concernant l'utilisation des opioïdes et de vérifier le respect et l'adéquation des référentiels mis en place par le Centre Léon Bérard avec évaluation de l'utilisation de la morphine en première intention, de l'indication de la rotation, de la molécule utilisée pour la rotation et de l'efficacité de la rotation.

L'objectif secondaire est d'évaluer le recueil des données concernant la prescription et l'administration des opioïdes dans le dossier patient informatisé (DPI).

2. Matériels et méthodes

2.1. Population étudiée

L'étude porte sur les patients hospitalisés au Centre Léon Bérard traités par un opioïde fort entre novembre 2009 et mars 2010. Tous les patients de l'étude sont atteints d'une pathologie cancéreuse.

Le critère d'inclusion est le traitement de la douleur chez les patients cancéreux hospitalisés au Centre Léon Bérard par un opioïde autre que la morphine. La prise antérieure de morphine est ensuite recherchée. Les patients ont été sélectionnés grâce à la base de données de l'hôpital pour les opioïdes administrés par voie orale, et au registre des stupéfiants pour les ceux administrés par voie parentérale. L'âge, le sexe, la pathologie cancéreuse ne sont pas des critères d'inclusion et sont utilisés à des fins uniquement statistiques.

Sont exclus les patients n'ayant reçu que de la morphine par voie orale ou injectable et ceux recevant régulièrement du fentanyl par voie transdermique.

La rotation des opioïdes concerne la rotation de molécule sans changement de voie et la rotation de molécule avec changement de voie. La rotation de voie sans changement de molécule est exclue.

2.2. Données recueillies

Les patients recevant un autre opioïde que la morphine entre novembre 2009 et mars 2010 ont été sélectionnés grâce à la base informatique de l'hôpital, ceci étant complété par la consultation du registre des stupéfiants pour les opioïdes injectables. Une recherche des patients recevant de la morphine a également été réalisée entre septembre et novembre 2009 afin d'évaluer la prise antérieure de cette molécule par les patients. Les données ont été complétées par la consultation des différents DPI.

Le recueil de données s'est fait manuellement à partir des dossiers patient informatisés, en consultant les comptes-rendus de consultation des différents praticiens rencontrés par les patients et les comptes-rendus d'hospitalisation. L'âge, le sexe, la localisation de la pathologie cancéreuse, la présence de métastases, le type de douleur et sa localisation, l'administration de morphine en première intention, la raison de la rotation, la molécule utilisée pour cette rotation, l'efficacité de la rotation, la présence de médicaments coantalgiques sont autant de critères recherchés pour l'étude.

2.3. Critères d'efficacité de la rotation des opioïdes retenus

L'évaluation de la douleur est faite grâce à l'échelle EVA ou l'échelle numérique par les infirmières ou le médecin du service, ou encore lors des consultations d'analgésie, avant rotation et après afin d'évaluer la prise en charge correcte de la douleur.

L'efficacité de la rotation des opioïdes sur les effets indésirables est obtenue en cas de disparition complète du symptôme gênant.

L'efficacité de la rotation des opioïdes sur la douleur est obtenue en cas de diminution de l'EVA par rapport à celui obtenu avant rotation. En ce qui concerne l'étude, l'évaluation à huit

jours et un mois a été relevée. L'efficacité globale de rotation est obtenue en cas de disparition des effets indésirables et de diminution de l'EVA.

L'EVA est mesurée par les infirmiers et les médecins du Centre au chevet du malade et est reporté dans les comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation inclus dans le dossier médical informatisé du patient. La recherche de l'information s'est faite par consultation de ces différents comptes-rendus.

C'est l'efficacité globale de la rotation des opioïdes qui est prise en compte dans cette étude.

3. Résultats

3.1 Présentation de la population

3.1.1 Sexe et âge

La consultation du relevé informatique de consommation de stupéfiants sur la période de novembre 2010 à mars 2011 a permis de recueillir les données concernant 94 patients traités par un opioïde autre que la morphine. Les hommes sont faiblement majoritaires avec un nombre de 48 (51%) contre 46 femmes (49%).

La classe d'âge la plus représentée est celle des 60-69 ans avec une proportion de 30%, les classes d'âge les moins représentées sont les extrêmes : 20-29 ans et 90-99 ans avec une proportion de 0%.

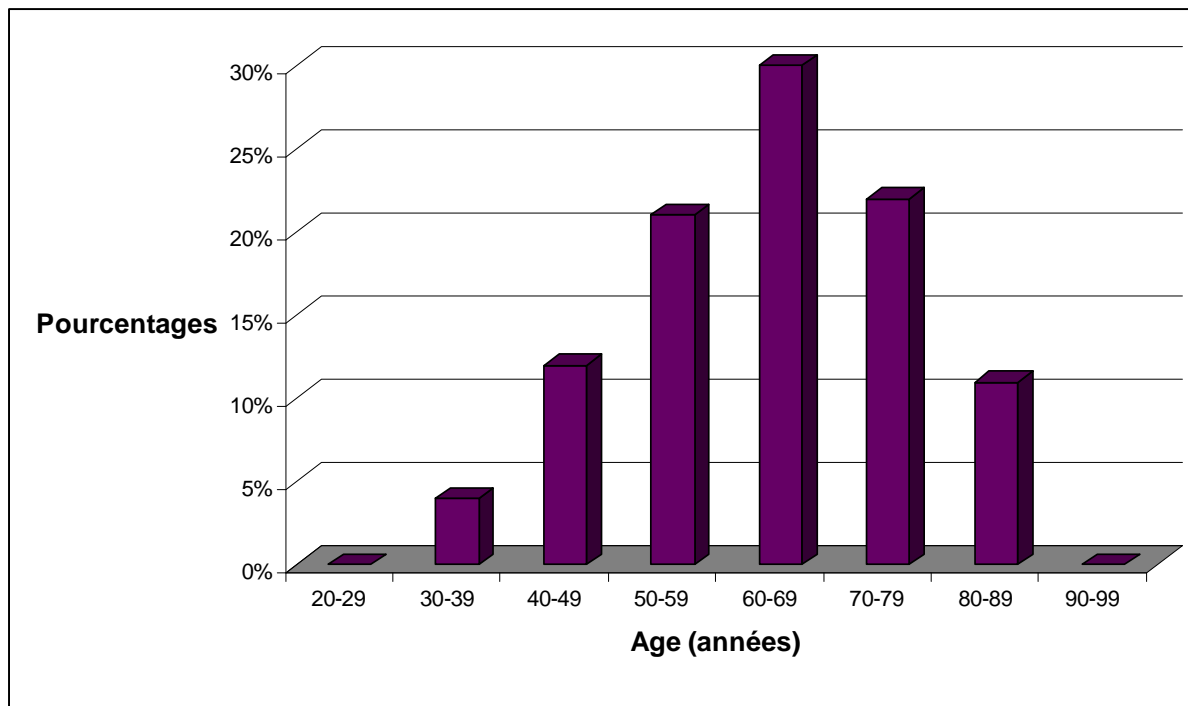


Figure 1 : Répartition de la population en fonction de l'âge (n=94)

Au 14 septembre 2010, date à laquelle le recueil de données a été arrêté, 64 patients, soit 68% des personnes incluses dans l'étude étaient décédées.

3.1.2 Pathologie

Tous les patients inclus dans l'étude sont atteints de maladie cancéreuse. Cinquante-deux patients, soit 55% de la population étudiée, sont à un stade métastatique (les données sont manquantes pour un patient).

La répartition en fonction de la localisation de la tumeur se fait comme suit :

Tableau I : Répartition du type de pathologie cancéreuse (n=94)

Localisation du cancer	Nombre de cas	Pourcentage
Cancer urologique	15	16%
Cancer gynécologique	14	15%
Hémopathie	14	15%
Cancer digestif	13	14%
Sarcome	13	13%
Cancer broncho-pulmonaire	10	10%
Cancer ORL	7	7%
Cancer de la thyroïde	4	4%
Origine indéterminée ou incertaine	3	3%
Cancer cutané	2	2%
Cancer neurologique	1	1%
Total	96	100%

* Deux patients sont atteints de deux cancers simultanés au moment de l'étude.

3.2 Type de douleur

L'étude du type de douleur ressentie par les patients au moment de l'étude montre une majorité de douleurs nociceptives (50 patients concernés soit 53% de la population de l'étude).

Ce sont ces douleurs qui nous intéressent puisqu'elles sont sensibles aux traitements opioïdes.

L'association de douleurs nociceptives et neuropathiques est également assez bien représentée avec 29 patients concernés, soit 31% de la population étudiée.

Les douleurs neuropathiques simples sont minoritaires (huit patients seulement).

Les données sont manquantes pour sept patients.

Tableau II : Evaluation du type de douleur ressentie par les patients (n=94)

Type de douleur	Nombre de patients	Pourcentage
Nociceptive	50	53%
Neuropathique	8	9%
Nociceptive et neuropathique	29	31%
Donnée manquante ou incertaine	7	7%
Total	94	100%

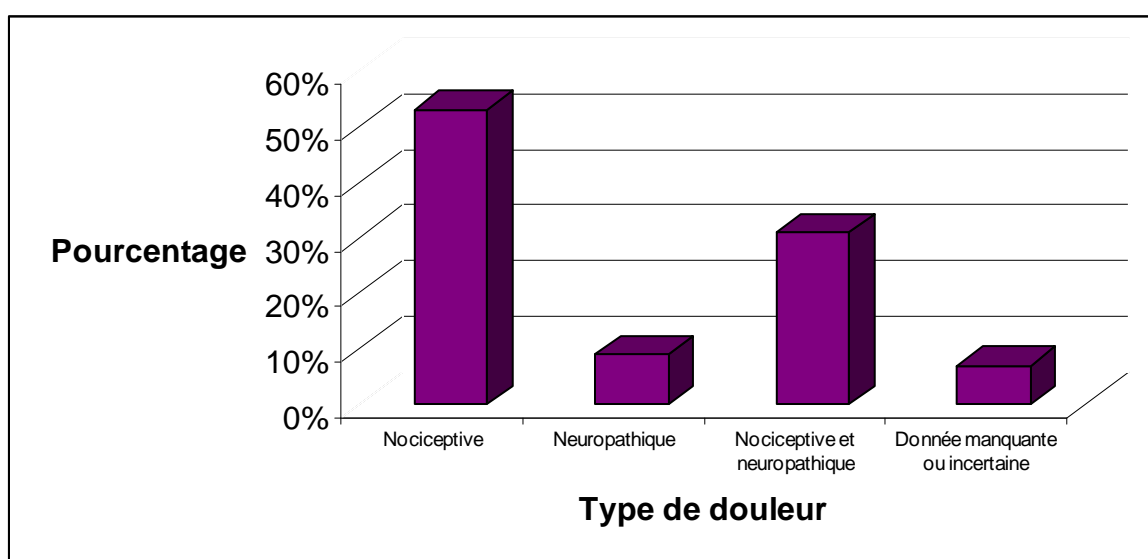


Figure 2 : Répartition du type de douleur chez les patients (n=94)

3.3 Type de lésion douloureuse

L'étude du type de lésion entraînant la douleur rapporte une majorité de lésion osseuse avec 35 patients concernés, soit 37% des cas. Il s'agit de lésion cancéreuse primitive ou de métastases osseuses, fréquentes dans certains types de cancers tels que le cancer du sein, de la prostate, du rein, du poumon et de la thyroïde.

Les lésions tissulaires sont également fortement représentées avec 30 patients concernés, soit 32% de la population.

Les lésions les moins fréquentes sont les lésions ORL et cutanées. Les lésions cutanées ne sont présentes dans cette étude que dans les cancers du sein métastatiques.

Pour huit patients, soit 9% de la population, il y a plusieurs types de lésion.

Les données sont manquantes pour sept patients

Tableau III : Type de lésion responsable de la douleur (plusieurs possibles) (n=94)

Type de lésion	Nombre de cas	Pourcentage
Osseuse	35	37%
Tissulaire	30	32%
Viscérale	16	17%
Nerveuse	9	10%
ORL	3	3%
Cutanée	2	2%
Donnée manquante	7	7%
Total	94	100%

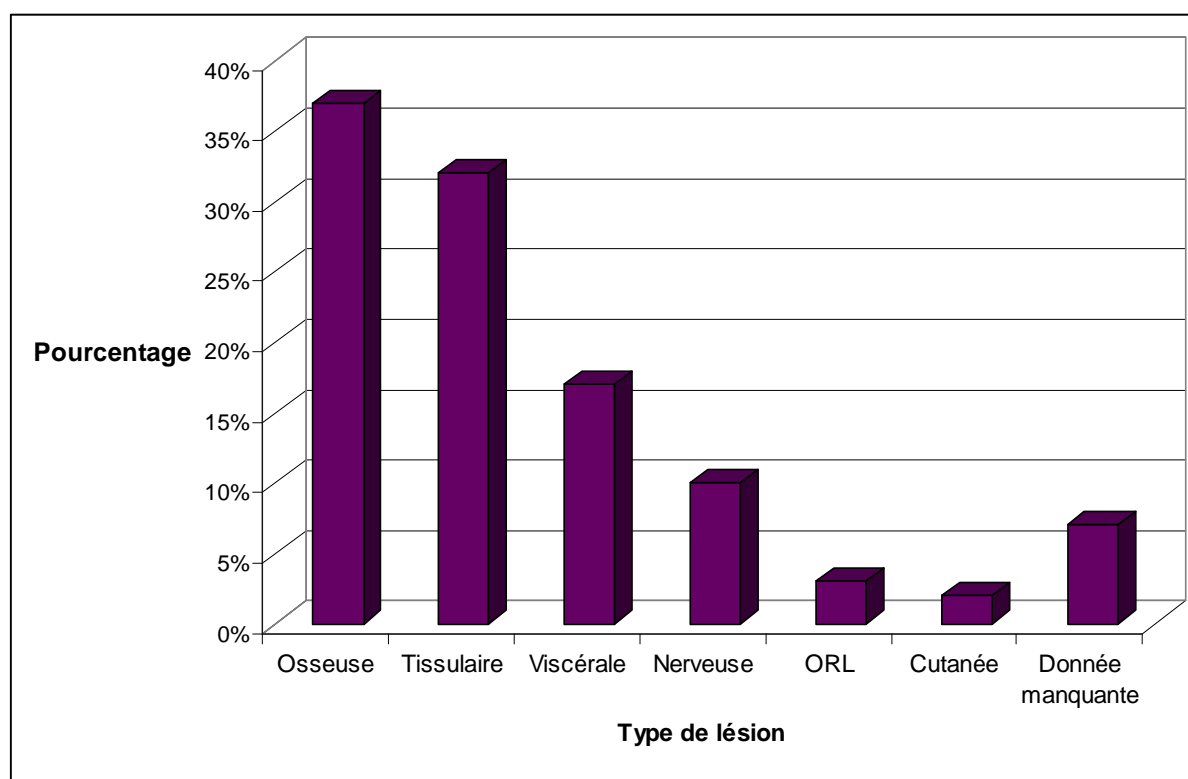


Figure 3 : Répartition du type de lésion douloureuse (plusieurs possibles) (n=94)

3.4 Cause de la douleur

Dans une immense majorité des cas (85 patients soit 90 % de la population), la douleur est due à la pathologie cancéreuse.

Pour quatre patients, soit une proportion de 4%, la douleur est due au traitement par chimiothérapie ; les douleurs sont alors à type de neuropathies périphériques (fourmillements au niveau des extrémités).

Les données manquent pour cinq patients.

Tableau IV : Cause de la douleur chez les patients cancéreux (n=94)

Cause de la douleur	Nombre de patients	Pourcentage
Liée à la maladie	85	91%
Liée au traitement	4	4%
Donnée manquante	5	5%
Total	94	100%

3.5 Traitement

3.5.1. Traitement opioïde prescrit en première intention

La recherche de la molécule opioïde utilisée lors de l'instauration du traitement antalgique montre une prescription majoritaire d'oxycodone par voie orale avec 32 patients soit 34% de la population étudiée traitée par cette molécule en première intention.

L'hydromorphone et le sufentanil ne sont jamais utilisés en première intention. Les données sont manquantes pour quatre patients.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau V : Opioïde utilisé en première intention (n=94)

Opioïde de première intention	Nombre de patients traités	Pourcentage
Oxycodone orale	32	34%
Morphine orale	29	31%
Fentanyl transdermique	20	21%
Morphine injectable	5	6%
Fentanyl injectable	3	3%
Oxycodone injectable	1	1%
Hydromorphone	0	0%
Sufentanil	0	0%
Donnée manquante	4	4%
Total	94	100%

* Dans un cas, il s'agit d'une PCA post-opératoire.

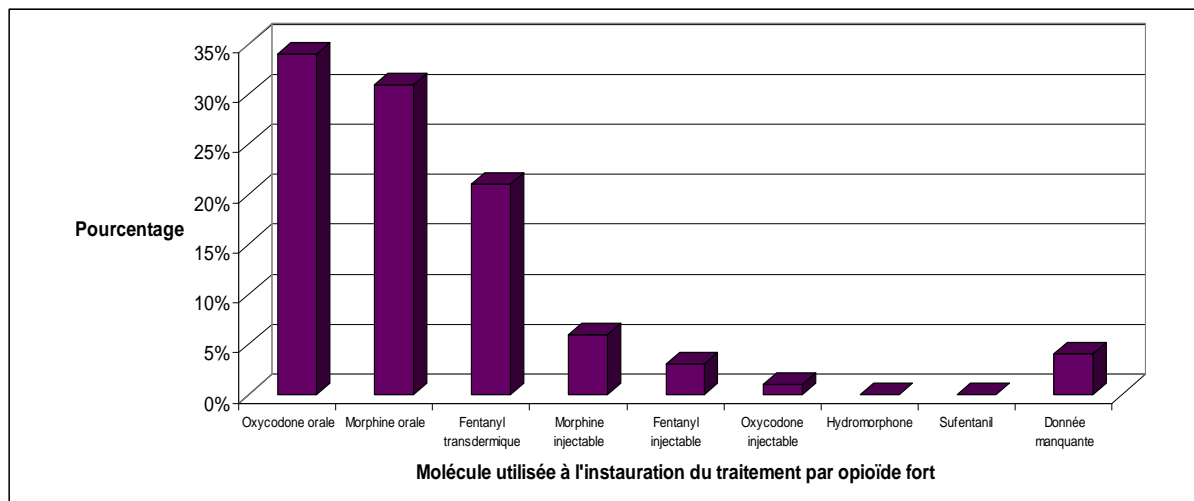


Figure 4 : Répartition des molécules opioïdes utilisées à l'instauration du traitement antalgique (n=94)

La morphine est donc utilisée en première intention dans le traitement des douleurs cancéreuses modérées à sévères chez seulement 29 patients, soit 31% des cas.

La raison de la non utilisation de morphine en première intention apparaît dans les dossiers médicaux pour quatre patients, soit 7% des cas. Pour deux patients, le traitement a été instauré avec un opioïde autre que la morphine en raison du type de douleur (douleur neuropathique). Dans un cas, il s'agissait de l'état général du patient et en particulier de sa déshydratation. La dernière raison est la préférence du patient pour des patchs plutôt qu'un traitement par voie orale.

Il n'y a aucune justification de la non utilisation de morphine en première intention dans 86% des cas (52 patients).

Les données manquent pour quatre patients.

Tableau VI : Présence d'une justification de l'utilisation d'un opioïde différent de la morphine en première intention (n=60)

Justification	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	4	7%
Non	52	86%
Donnée manquante	4	7%
Total	60	100%

Lorsque la morphine n'est pas utilisée en première intention, l'oxycodone par voie orale la remplace majoritairement avec 32 patients concernés, soit 53% des cas. Vient ensuite le fentanyl transdermique pour 20 patients soit 33% des cas. L'oxycodone et le fentanyl par voie intraveineuse occupe une faible part avec respectivement un cas, soit 2% et 3 cas, soit 5%.

Les données manquent pour quatre cas.

Tableau VII : Molécule remplaçant la morphine lorsque celle-ci n'est pas utilisée en première intention (n=60)

Molécule utilisée à la place de la morphine	Nombre de cas	Pourcentage
Oxycodone orale	32	53%
Oxycodone injectable	1	2%
Fentanyl transdermique	20	33%
Fentanyl injectable	3	5%
Donnée manquante	4	7%
Total	60	100%

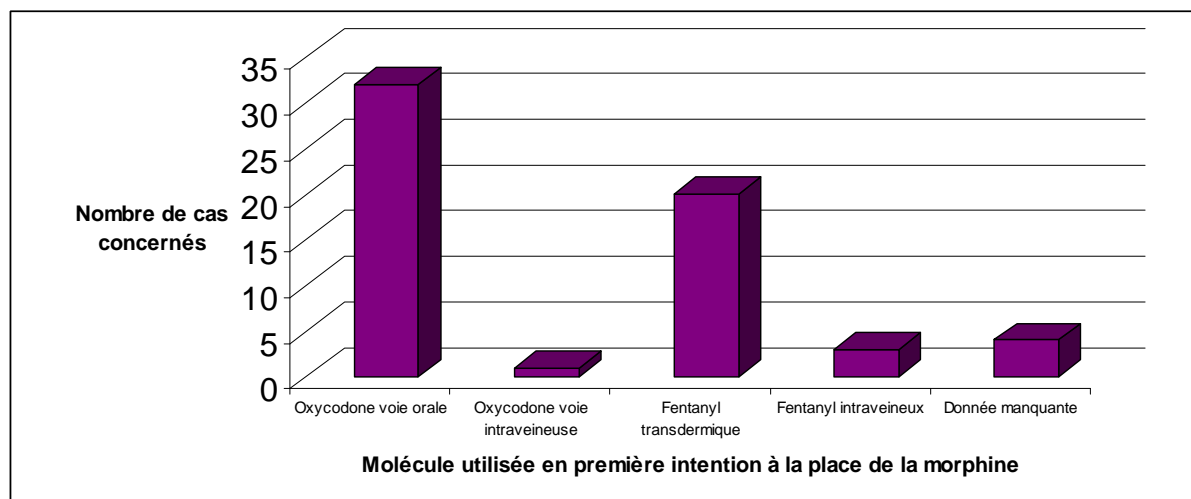


Figure 5 : Répartition des molécules utilisées en première intention à la place de la morphine (n=94)

3.5.2 Fréquence de retour à la morphine après utilisation d'un autre opioïde en première intention

Parfois, le traitement est débuté par une molécule autre que la morphine puis il y a retour à celle-ci en cas d'échec de la première thérapeutique. Cette situation a été retrouvée dans une proportion de 51%, soit 36 patients concernés.

Les données manquent pour quatre patients.

Tableau VIII : Fréquence de retour à la morphine après utilisation d'un autre opioïde en première intention (n=70)

Retour à un traitement par morphine	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	36	51%
Non	30	43%
Donnée manquante	4	6%
Total	70	100%

3.5.3 Traitement coantalgique associé

Un traitement par coantalgique peut être associé dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse. Ici, les traitements coantalgiques recherchés sont les antiépileptiques et les corticoïdes. On retrouve une association avec un ou des coantalgiques dans 61% des cas soit pour 57 patients.

On peut remarquer que ces résultats semblent sous-estimés car les médicaments coantalgiques ne sont pas toujours mentionnés dans le DPI.

Les données manquent pour cinq patients.

Tableau IX : Etude de la présence d'un traitement coantalgique (n=94)

Traitement coantalgique	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	57	61%
Non	32	34%
Donnée manquante	5	5%
Total	94	100%

Lorsqu'un traitement coantalgique est associé dans le traitement de la douleur, il s'agit dans 44% des cas, soit 25 patients concernés, d'un antiépileptique. Les corticoïdes sont utilisés dans 30% des cas, soit chez 17 patients.

L'association des deux types de médicaments est retrouvée dans 26% des cas, soit pour 15 patients.

Aucune donnée ne manque.

Tableau X : Etude de l'utilisation des médicaments coantalgiques dans le traitement de la douleur (n=57)

Traitement coantalgique	Nombre de patients	Pourcentages
Antiépileptiques	25	44%
Corticoïdes	17	30%
Les deux	15	26%
Total	57	100%

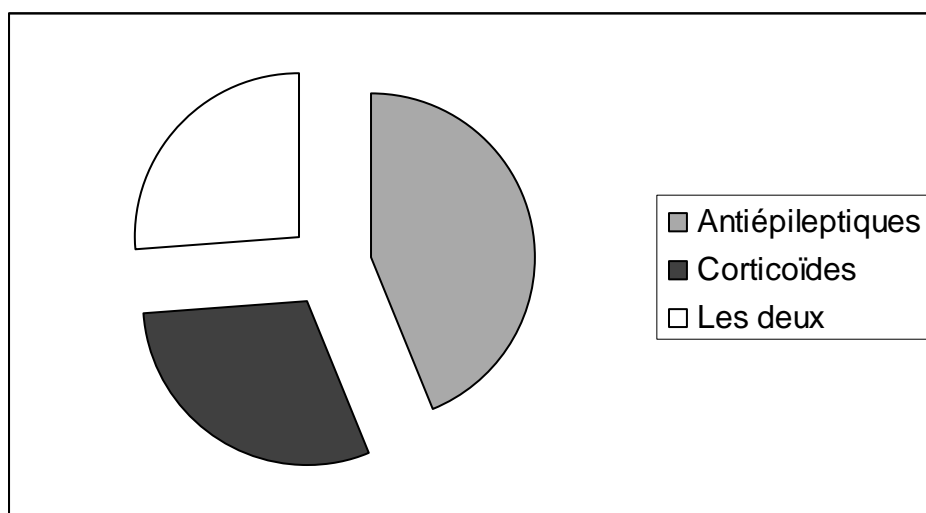


Figure 6 : Répartition de l'utilisation des médicaments coantalgiques dans le traitement de la douleur (n=57)

3.6 Prise en charge des patients au sein du centre de la douleur

Les patients ont été pris en charge par le centre de la douleur dans 62% des cas. Cinquante-huit patients sont concernés par cette prise en charge.

Cette consultation fait défaut dans 38% des cas, soit pour 36 patients.

Tableau XI : Prise en charge des patients au sein du centre de la douleur (n=94)

Consultation spécialisée en douleur	Nombre de cas	Pourcentages
Oui	58	62%
Non	36	38%
Total	94	100%

3.7. La rotation des opioïdes

3.7.1. Nombre de rotations nécessaires chez un patient pour atteindre un niveau de soulagement de la douleur correct

Le nombre de rotations des opioïdes par patient le plus fréquent avant d'atteindre un soulagement de la douleur correct est d'une rotation avec 24 patients concernés, ce qui représente 26% de la population.

Les rotations multiples sont peu nombreuses avec respectivement trois et deux cas de nécessité de cinq et six rotations des opioïdes, soit moins de 5% de la population concernée.

En moyenne, il faut 1,87 rotation des opioïdes avant d'arriver à une prise en charge satisfaisante de la douleur.

Les données sont manquantes pour neuf patients.

Tableau XII : Nombre de rotations des opioïdes nécessaire à l'atteinte d'une prise en charge correcte (n=94)

Nombre de rotations pour un patient	Nombre de patients concernés	Pourcentage
0	17	18%
1	24	26%
2	17	18%
3	14	15%
4	8	8%
5	3	3%
6	2	2%
Donnée incomplète ou manquante	9	10%
Total	94	100%

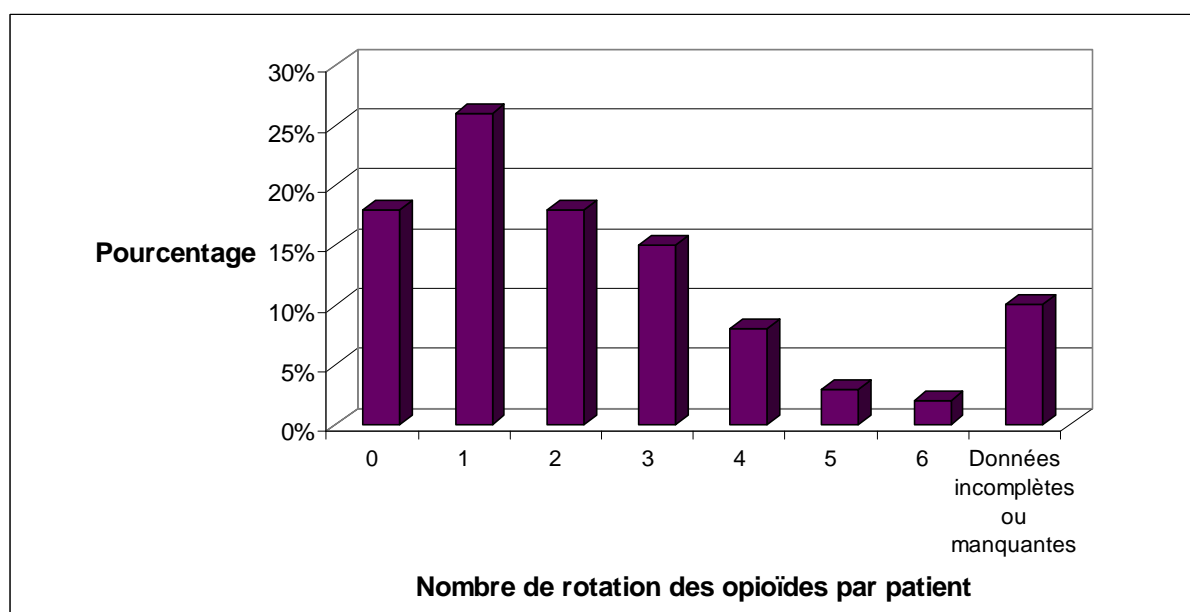


Figure 7 : Répartition du nombre de rotations des opioïdes nécessaire par patient avant prise en charge de la douleur satisfaisante (n=94)

3.7.2. Cause de la rotation des opioïdes

D'après les données recueillies, on comptabilise 133 justifications de rotation présentes dans le dossier patient informatisé pour 159 rotations des opioïdes effectuées au total, soit une justification retrouvée dans 84% des cas.

La principale cause de rotation des opioïdes retrouvée dans cette étude est la présence d'effets indésirables et/ou de douleurs persistantes avec une proportion de 70% des cas.

Les autres causes de rotations des opioïdes restent mineures. Il s'agit d'une impossibilité de prise des traitements par voie orale ou un contexte de fin de vie dans 4% des cas, d'une pathologie ou d'un symptôme associés tels qu'une insuffisance rénale ou une hyperthermie, dans 3% des cas, d'un relai pour amélioration de douleur dans 2% des cas, d'un relai *per os* pour retour à domicile ou d'une douleur à composante neuropathique dans 1% des cas, d'un motif autre, tels qu'un changement arbitraire par le médecin traitant ou l'indisponibilité de la molécule dans 2% des cas.

Enfin, le motif est inexistant dans 16% des cas.

Tableau XIII : Cause de la rotation des opioïdes (plusieurs possibles) (n=165)

Cause de rotation (plusieurs possibles)	Nombre de cas	Pourcentage
Effets indésirables	44	28%
Douleur persistante	40	24%
Effets indésirables et douleur persistante	32	19%
Impossibilité de prise <i>per os</i> /fin de vie	7	4%
Pathologie associée (hyperthermie, insuffisance rénale.)	5	3%
Relai pour amélioration de douleur	3	2%
Autres (changement par médecin traitant, indisponibilité de la molécule...)	3	2%
Relai <i>per os</i> pour retour à domicile	1	1%
Composante neuropathique de la douleur	1	1%
Pas de motif	26	16%
Total	165	100%

Les principaux effets indésirables décrits sont neurologiques (myoclonies, tremblements, somnolence, confusion, hallucinations, cauchemars, prostration, bégaiements, céphalées, vertiges, décharges électriques) avec 56% des patients concernés.

Les effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale) sont présents chez 23% des patients. Des effets indésirables respiratoires ont été relevés chez 13% des patients et s'accompagnent la plupart du temps d'un surdosage avec association de myoclonies, somnolence, confusion. Les effets indésirables cutanés, à type de prurit sont retrouvés chez 3% des patients.

Enfin, les effets indésirables d'ordre psychiatrique (oppression), urinaires (dysurie), et le problème d'incompatibilité avec la sonde de nutrition entérale sont mineurs avec respectivement 2% et 1% des patients concernés.

Plusieurs types d'effets indésirables peuvent être présents en même temps chez une même personne.

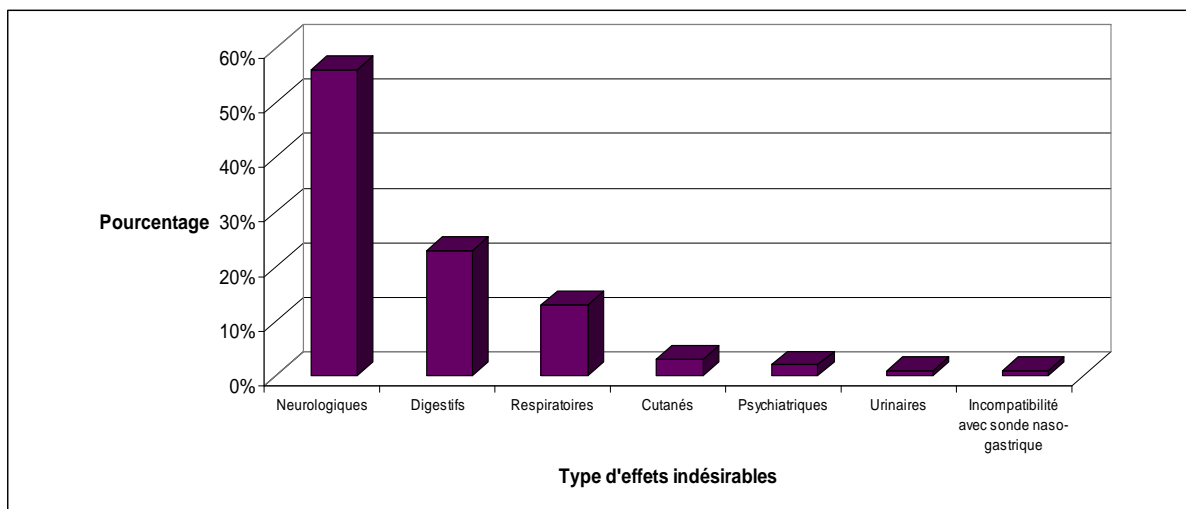


Figure 8 : Types d'effets indésirables les plus fréquemment rencontrés entraînant une rotation des opioïdes

3.8. Analyse des différentes rotations des opioïdes

3.8.1. Rotation des opioïdes n°1

Soixante et onze patients sont concernés par une première rotation des opioïdes.

a) Molécule de départ

Les trois principales molécules de départ sont la morphine par voie orale dans 37% des cas, le fentanyl transdermique dans 27% des cas et l'oxycodone par voie orale dans 25% des cas.

Ces trois molécules sont également retrouvées par voie injectable dans des proportions beaucoup plus faibles, respectivement 7% ; 3% et 1% pour la morphine, le fentanyl et l'oxycodone.

Tableau XIV : Molécule utilisée avant la première rotation d'opioïde (n=71)

Molécule de départ	Nombre de cas	Pourcentages
Morphine orale	26	37%
Fentanyl transdermique	19	27%
Oxycodone orale	18	25%
Morphine injectable	5	7%
Fentanyl injectable	2	3%
Oxycodone injectable	1	1%
Total	71	100%

b) Molécule de rotation

La molécule majoritairement utilisée pour la rotation n°1 est l'oxycodone par voie orale avec une utilisation dans 40% des cas. L'utilisation des molécules par voie injectable reste faible avec respectivement 18% et 16% des cas pour la morphine et l'oxycodone.

L'hydromorphone et le fentanyl transdermique ont également une utilisation limitée (respectivement 11% et 8% de la population concernée).

La morphine par voie orale reste très minoritaire avec une utilisation dans seulement 8% des cas.

Tableau XV : Molécule utilisée pour la première rotation des opioïdes (n=71)

Molécule de rotation	Nombre de cas	Pourcentage
Oxycodone orale	28	40%
Morphine injectable	13	18%
Oxycodone injectable	11	16%
Fentanyl transdermique	8	11%
Morphine orale	6	8%
Hydromorphone	5	7%
Total	71	100%

c) Cause de la rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes se fait dans la majeure partie des cas en présence d'effets indésirables ou de douleurs persistantes avec une proportion de 27%, soit 20 patients concernés pour chaque chacune des deux causes.

La présence d'effets indésirables et de douleurs persistantes est conjointe dans 16% des cas, soit pour 11 patients. Au total, ces deux motifs de rotation concernent 51 patients et représentent 70% des causes de rotations des opioïdes.

La cause de la rotation est absente dans 12 cas, soit 17%.

Tableau XVI : Cause de la première rotation des opioïdes (plusieurs possibles) (n=73)

Cause de la rotation	Nombre de cas	Pourcentage
Effets indésirables	20	27%
Douleurs persistantes	20	27%
Effets indésirables et douleurs persistantes	11	16%
Pathologie associée (hyperthermie, insuffisance rénale)	3	4%
Impossibilité de prise de traitement <i>per os</i> /fin de vie	3	4%
Changement arbitraire par médecin traitant	2	3%
Indisponibilité de la molécule	1	1%
Composante neuropathique	1	1%
Pas de motif	12	17%
Total	73	100%

d) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la rotation des opioïdes

Une amélioration de la qualité de vie du patient est relevée chez 22 patients, soit dans 31% des cas.

On ne retrouve pas d'amélioration pour 16 patients, soit 22% des cas et le traitement a été arrêté avant huit jours pour 12 patients, soit 17% des patients. Au total, la rotation des opioïdes ne montre pas d'effet positif pour 28 patients, soit 39% des cas.

Quatre personnes sont décédées durant cette période.

Les données manquent pour 17 patients, soit 24% des cas.

Tableau XVII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la première rotation des opioïdes (n=71)

Amélioration à huit jours	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	22	31%
Non	16	22%
Arrêt avant huit jours pour absence d'amélioration	12	17%
Décès	4	6%
Donnée manquante	17	24%
Total	71	100%

e) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la rotation des opioïdes

Une amélioration de la qualité de vie du patient est relevée chez 18 patients, soit dans 25% des cas.

Le traitement a été arrêté avant un mois pour absence d'amélioration chez 22 patients, soit dans 25% des cas et il n'y a pas eu d'amélioration significative pour dix patients, soit dans 14% des cas.

Au total, la rotation des opioïdes n'a pas montré d'effet positif pour 32 patients (soit 45% de la population).

Six patients sont décédés au cours de cette période.

Les données manquent pour 15 patients, soit 21% des cas.

Tableau XVIII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la première rotation des opioïdes (n=71)

Amélioration à un mois	Nombre de cas	Pourcentage
Arrêt avant un mois pour absence d'amélioration	22	31%
Oui	18	25%
Non	10	14%
Décès	6	9%
Donnée manquante	15	21%
Total	71	100%

3.8.2. Rotation des opioïdes n°2

Pour quarante-cinq patients, la première rotation des opioïdes n'a pas permis une amélioration du confort et une deuxième rotation des opioïdes a été réalisée.

a) Molécule de départ

La molécule utilisée avant d'effectuer la rotation des opioïdes n°2 est principalement l'oxycodone par voie orale avec 46% de la population concernée (soit 21 patients).

La morphine par voie orale et injectable est peu représentée avec 16% de la population (soit sept patients) pour chaque forme.

Le fentanyl transdermique, l'hydromorphone et l'oxycodone par voie orale sont peu utilisées avec respectivement 9% de la population concernée pour le fentanyl transdermique et l'hydromorphone et 4% pour l'oxycodone par voie injectable.

Tableau XIX : Molécule utilisée avant la deuxième rotation des opioïdes (n=45)

Molécule de départ	Nombre de cas	Pourcentage
Oxycodone orale	21	46%
Morphine orale	7	16%
Morphine injectable	7	16%
Fentanyl transdermique	4	9%
Hydromorphone	4	9%
Oxycodone injectable	2	4%
Total	45	100%

b) Molécule de rotation

La molécule la plus utilisée lors de la rotation n°2 est la morphine par voie injectable avec une prescription pour 29% de la population, soit 13 patients, suivie de près par le fentanyl transdermique avec 20% de la population concernée, soit neuf patients.

L'oxycodone, injectable ou orale, est faiblement utilisée lors de cette rotation avec respectivement 13% de la population concernée pour la forme injectable et 9% pour la forme orale.

La morphine orale, le fentanyl injectable et l'hydromorphone sont utilisées ponctuellement (respectivement 13%, 9% et 7% de la population traitée).

Tableau XX: Molécule utilisée pour la deuxième rotation des opioïdes (n=45)

Molécule de rotation	Nombre de cas	Pourcentage
Morphine injectable	13	29%
Fentanyl transdermique	9	20%
Morphine orale	6	13%
Oxycodone injectable	6	13%
Oxycodone orale	4	9%
Fentanyl injectable	4	9%
Hydromorphone	3	7%
Total	45	100%

c) Cause de la rotation des opioïdes

Comme pour la rotation des opioïdes n°1, la cause majeure de changement de molécule opioïde est la présence d'une douleur incontrôlée ou d'effets indésirables avec respectivement 27% et 25% de la population concernée. La présence de ces deux facteurs est conjointe chez huit patients, soit 18% de la population.

Au total, ces deux causes représentent 31 patients, soit 69% de la population.

La rotation des opioïdes n'a pas de motif précis pour dix patients, soit 22% de la population.

Tableau XXI : Cause de la deuxième rotation des opioïdes (n=45)

Motif de rotation	Nombre de cas	Pourcentage
Douleurs persistantes	12	27%
Effets indésirables	11	25%
Effets indésirables et douleurs persistantes	8	18%
Pathologie associée (insuffisance rénale)	2	4%
Impossibilité de prise <i>per os</i>	1	2%
Relai <i>per os</i>	1	2%
Pas de motif	10	22%
Total	45	100%

d) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la rotation des opioïdes

Une amélioration de la prise en charge de la douleur du patient est présente dans 40% des cas huit jours après la rotation des opioïdes.

En revanche, pour 11 patients, soit 25% de la population, il n'y a pas d'amélioration significative et pour 13% de la population, la molécule de rotation a été arrêtée avant huit jours, faute de résultat positif.

Au total, la rotation des opioïdes n'a pas donné l'effet escompté chez 17 patients (38% de la population).

Les données manquent pour dix patients, soit 22% de la population.

Tableau XXII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la deuxième rotation des opioïdes (n=45)

Amélioration à huit jours	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	18	40%
Non	11	25%
Arrêt avant huit jours pour absence d'amélioration	6	13%
Donnée manquante	10	22%
Total	45	100%

e) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la rotation des opioïdes

Une amélioration est observée chez 33% des patients (15 patients) au bout d'un mois de traitement.

Quatre patients, soit 9% de la population n'ont pas noté d'amélioration après un mois de traitement et pour 29% de la population, le traitement a été arrêté avant la fin de cette période faute d'amélioration significative.

Au total, la rotation des opioïdes n'a pas été concluante pour 17 patients, soit 38% de la population.

Trois patients sont décédés durant cette période.

Les données manquent pour dix patients, soit 22% de la population.

**Tableau XXIII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient
un mois après la deuxième rotation des opioïdes (n=45)**

Amélioration à un mois	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	15	33%
Arrêt avant un mois pour absence d'amélioration	13	29%
Non	4	9%
Décès	3	7%
Donnée manquante	10	22%
Total	45	100%

3.8.3. Rotation des opioïdes n°3

Une troisième rotation a été nécessaire pour vingt-sept patients.

a) Molécule de départ

Avant la rotation n°3, deux molécules sont utilisées le plus souvent : la morphine par voie injectable et le fentanyl par voie transdermique avec 30% des patients concernés pour chacune d'elles.

La morphine par voie orale, l'oxycodone et le fentanyl par voie injectable sont très peu utilisés avec respectivement 7% pour la première et 4% des patients concernés pour les deux suivantes.

Tableau XXIV : Molécule utilisée avant la troisième rotation des opioïdes (n=27)

Molécule de départ	Nombre de cas	Pourcentage
Morphine injectable	8	30%
Fentanyl transdermique	8	30%
Oxycodone orale	4	14%
Hydromorphone	3	11%
Morphine orale	2	7%
Oxycodone injectable	1	4%
Fentanyl injectable	1	4%
Total	27	100%

b) Molécule de rotation

La morphine par voie injectable est la molécule la plus utilisée pour effectuer la rotation des opioïdes, suivie par l'oxycodone par voie orale et le fentanyl transdermique avec respectivement 30% ; 22% et 15% des patients concernés.

L'hydromorphone, la morphine par voie orale et le sufentanil par voie injectable sont très peu utilisés avec respectivement 7% ; 4% et 4% des patients concernés.

Tableau XXV : Molécule utilisée pour la troisième rotation des opioïdes (n=27)

Molécule de rotation	Nombre de cas	Pourcentage
Morphine injectable	8	30%
Oxycodone orale	6	22%
Fentanyl transdermique	4	15%
Oxycodone injectable	3	11%
Fentanyl injectable	2	7%
Hydromorphone	2	7%
Morphine orale	1	4%
Sufentanil injectable	1	4%
Total	27	100%

c) Cause de la rotation des opioïdes

Comme précédemment, la cause la plus fréquente de rotation des opioïdes est la présence d'effets indésirables incontrôlables et/ou de douleurs persistantes malgré le traitement avec au total 18 patients concernés, soit 67% de la population.

A noter que la rotation des opioïdes a été effectuée en raison d'une amélioration de la douleur pour deux patients, soit 7% des cas (relai *per os* ou pour décroissance de dose la plupart des cas).

La cause de la rotation des opioïdes n'est pas renseignée dans 11% des cas.

Tableau XXVI : Cause de la troisième rotation des opioïdes (n=27)

Motif de rotation	Nombre de cas	Pourcentage
Effets indésirables et douleurs persistantes	7	26%
Effets indésirables	6	22%
Douleurs persistantes	5	19%
Relai pour retour à domicile	3	11%
Relai pour amélioration des douleurs	2	7%
Fin de vie	1	4%
Pas de motif	3	11%
Total	27	100%

d) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes a apporté une amélioration de la prise en charge de la douleur du patient après huit jours pour 12 patients, soit 44% des cas.

En revanche, l'amélioration n'a pas été visible dans 30% des cas et le traitement a été arrêté avant huit jours pour absence d'amélioration dans 11% des cas.

Au total, la rotation des opioïdes n'a pas eu l'effet escompté pour 11 patients soit 41% des cas.

Trois décès (11% de la population) sont survenus durant cette période.

Les données manquent pour un patient, soit 4% de la population.

Tableau XXVII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la troisième rotation des opioïdes (n=27)

Amélioration à huit jours	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	12	44%
Non	8	30%
Arrêt avant huit jours pour absence d'amélioration	3	11%
Décès	3	11%
Donnée manquante	1	4%
Total	27	100%

e) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la rotation des opioïdes

Une amélioration de la prise en charge de la douleur après un mois de traitement a été visible pour seulement 22% de la population.

Dans la majorité des cas (44% des patients), le traitement a dû être arrêté avant un mois pour absence d'amélioration. Aucune amélioration n'a été visible pour deux patients, soit 7% de la population.

Au total, la rotation des opioïdes n'a pas été concluante pour 14 patients, soit 52% des cas. Cinq décès (19% de la population) sont survenus durant cette période.

Les données manquent pour deux patients.

Tableau XXVIII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la troisième rotation des opioïdes (n=27)

Amélioration à un mois	Nombre de cas	Pourcentage
Arrêt avant un mois pour absence d'amélioration	12	44%
Oui	6	22%
Décès	5	19%
Non	2	7%
Donnée manquante	2	7%
Total	27	100%

3.8.4. Rotation des opioïdes n°4

Pour treize patients, une quatrième rotation a été nécessaire pour une prise en charge de la douleur correcte.

a) Molécule de départ

La morphine par voie injectable est la molécule la plus utilisée avant la rotation des opioïdes avec 46% des patients concernés.

Le fentanyl transdermique et l'hydromorphone arrivent en deuxième et troisième position avec respectivement 23% et 15% des patients traités.

L'oxycodone par voie orale ou injectable est très peu utilisée avec 8% des patients traités pour chacune des voies.

Tableau XXIX : Molécule utilisée avant la quatrième rotation des opioïdes (n=13)

Molécule de départ	Nombre de cas	Pourcentage
Morphine injectable	6	46%
Fentanyl transdermique	3	23%
Hydromorphone	2	15%
Oxycodone orale	1	8%
Oxycodone injectable	1	8%
Total	13	100%

b) Molécule de rotation

Les molécules les plus utilisées pour effectuer la rotation sont la morphine par voie injectable et l'oxycodone par voie injectable avec 23% des patients concernés pour chacune d'elle.

Le fentanyl est également bien représenté avec 15% des patients traités pour chacune des deux voies injectable et orale.

L'oxycodone par voie orale, l'hydromorphone et le sufentanil sont peu utilisés : 8% de la population concernée pour chaque molécule.

Tableau XXX : Molécule utilisée pour la quatrième rotation des opioïdes (n=13)

Molécule de rotation	Nombre de cas	Pourcentage
Morphine injectable	3	23%
Oxycodone injectable	3	23%
Fentanyl transdermique	2	15%
Fentanyl injectable	2	15%
Oxycodone orale	1	8%
Hydromorphone	1	8%
Sufentanil	1	8%
Total	13	100%

c) Cause de la rotation

La cause de la rotation des opioïdes la plus fréquente est la présence d'effets indésirables incontrôlés avec 38% de la population concernée.

Une douleur persistante est présente dans 15% des cas. Ces deux causes sont présentes conjointement dans 31% des cas.

Au total, la présence d'effets indésirables et/ou d'une douleur persistante concerne 11 patients, soit 84% des cas.

Pour un patient (8% de la population), la rotation des opioïdes a été effectuée en raison d'une amélioration de la douleur.

Tableau XXI: Cause de la quatrième rotation des opioïdes (n=13)

Motif de rotation	Nombre de cas	Pourcentage
Effets indésirables	5	38%
Effets indésirables et douleurs persistantes	4	31%
Douleurs persistantes	2	15%
Relai après amélioration des douleurs	1	8%
Impossibilité prise <i>per os</i>	1	8%
Total	13	100%

d) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la rotation des opioïdes

Dans 77% des cas, la rotation a entraîné une amélioration de la prise en charge de la douleur au bout de huit jours. Il n'y a pas eu d'amélioration dans 15% des cas.

Un décès est survenu durant cette période (8% de la population).

Aucune donnée ne manque.

Tableau XXXII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient huit jours après la quatrième rotation des opioïdes (n=13)

Amélioration à huit jours	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	10	77%
Non	2	15%
Décès	1	8%
Arrêt avant huit jours pour absence d'amélioration	0	0%
Total	13	100%

e) Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes s'est avérée bénéfique pour les patients après un mois dans 77% des cas. En revanche, pour un patient (8% de la population), le traitement a dû être arrêté avant un mois pour absence d'amélioration.

Deux décès (soit 15% de la population) sont survenus durant cette période.

Tableau XXXIII : Evaluation de l'amélioration de la prise en charge du patient un mois après la quatrième rotation des opioïdes (n=13)

Amélioration à un mois	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	10	77%
Décès	2	15%
Arrêt avant un mois pour absence d'amélioration	1	8%
Non	0	0%
Total	13	100%

Les deux dernières rotations (n°5 et n°6) ne sont pas exploitables compte-tenu du faible nombre de patients concernés : cinq dans le premier cas et deux dans le deuxième.

Néanmoins, on peut noter une utilisation des molécules par voie injectable principalement et notamment l'utilisation du sufentanil injectable, peu utilisé pour les rotations précédentes.

Pour ces deux rotations, les causes les plus fréquentes sont la présence d'effets indésirables et/ou de douleurs persistantes. On voit également apparaître le motif de prise en charge palliative de fin de vie. Cela reflète le caractère très avancé de la maladie et le recours à des traitements plus forts (molécules plus puissantes et voie d'administration plus rapide) pour le soulagement de la douleur, qui est alors de plus en plus importante à ce stade de la pathologie.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur est peu importante dans les deux cas.

4. Discussion

Notre étude a permis de mettre en évidence un certain nombre de résultats que nous commentons dans cette partie.

4.1. Concernant la population et la pathologie

La population est majoritairement masculine (51%) et est assez peu âgée puisque la majorité des patients se trouvent dans la tranche d'âge de 60 à 69 ans (30%). Les tranches d'âge de 50 à 59 ans et 70 à 79 ans apparaissent en deuxième position, en proportion quasiment égales (respectivement 21% et 22%).

La prédominance masculine est surprenante puisque, d'après le rapport d'activité du Centre en 2009, la majorité des patients sont de sexe féminin. En effet, le Centre Léon Bérard est spécialisé dans le traitement du cancer du sein. Il existe donc un biais lorsque l'on sélectionne les patients grâce au critère « traitement par opioïde fort autre que la morphine ».

Cela peut s'expliquer par le fait que le cancer du sein est en général détecté assez tôt et les patientes bénéficient le plus souvent d'une chirurgie et d'une chimiothérapie adjuvante. Dans la plupart des cas, elles ne reçoivent pas de traitement par opioïdes forts et ne sont pas hospitalisées sur une longue période.

Les localisations cancéreuses sont variées. On note tout de même un nombre plus importants de cancers urologiques (rein, prostate, vessie), gynécologiques (seins, utérus, ovaires), et d'hémopathies. La localisation retrouvée diffère également du rapport d'activité du Centre puisqu'on y retrouve une majorité de cancer du sein (inclus dans les cancers gynécologiques de notre étude) mais une part plus faible de cancers urologiques, qui concernent les hommes essentiellement (prostate, vessie, rein) (annexe 17).

Cette différence est également due au biais entraîné par la sélection des patients sur le critère « traitement par opioïdes forts autre que la morphine », qui augmente artificiellement les cas de cancers plus avancés (cf. après) et donc plus douloureux et diminuent les cas de cancers traités au stade primitif, tels que le cancer du sein.

La pathologie cancéreuse est avancée dans la plupart des cas avec la présence de métastases chez 55% des patients. Il n'est pas étonnant de trouver un nombre important de cancers au stade métastatique car les patients inclus dans l'étude sont ceux recevant de la morphine ou un autre opioïde fort en traitement chronique.

En effet, ces molécules sont utilisées en dernier recours dans le traitement des douleurs chroniques rebelles aux autres antalgiques, présentes notamment dans la pathologie cancéreuse et en particulier à un stade avancé de la maladie.

Le stade de la maladie explique également le nombre de décès important durant l'étude (plus de la moitié des patients étaient décédés à l'arrêt de l'étude en septembre 2010).

4.2. Concernant la douleur

Il s'agit d'une douleur nociceptive seule dans la plupart des cas (53% des cas) et ce type de douleur est associé à une douleur neuropathique dans un tiers des cas. La douleur neuropathique seule est retrouvée dans 9% des cas.

La douleur neuropathique est donc présente chez 40% des patients cancéreux, ce qui est en accord avec les chiffres retrouvés dans la littérature [44].

La douleur est le plus souvent due à la pathologie cancéreuse (90% des cas). En effet, la pathologie cancéreuse entraîne des douleurs chroniques importantes, ceci étant accentué par le caractère métastatique de la pathologie dans la plupart des cas. La douleur est le plus souvent due à l'évolution de la maladie et augmente au fil du temps.

Dans une proportion faible (4% des cas), il s'agit d'une douleur de type neuropathies périphériques due aux traitements, le plus souvent par chimiothérapie avec vinca-alcaloïdes ou taxanes. Ces douleurs motivent une prescription d'antiépileptiques.

4.3. Concernant la prise en charge de la douleur

Soixante-deux pourcents des patients sont pris en charge au sein du centre de la douleur de l'hôpital et bénéficient de consultations spécialisées dans la douleur qui permettent d'adapter les traitements selon les demandes et les attentes des patients.

Ce chiffre montre que les équipes médicales du CLB sont très attentives à une bonne prise en charge de la douleur.

Un traitement coantalgique est prescrit dans la majorité des cas (61% des patients concernés), ce qui est en accord avec les recommandations du CLB, qui stipulent que « la prescription de coantalgiques doit être envisagée à chaque niveau de l'échelle OMS » (annexe 18).

L'étude s'est centrée sur la prescription de deux types de traitements : les corticoïdes et les antiépileptiques.

Les corticoïdes sont retrouvés dans 30% des cas, ce qui est certainement sous-estimé à cause du caractère ubiquitaire de ces médicaments.

En effet, ceux-ci font partie de l'arsenal thérapeutique de référence dans le traitement de la pathologie cancéreuse notamment grâce à leur propriété anti-inflammatoire, anti-oedémateuse, antalgique et anti-tumorale [18]. Une étude de Kloke *et al.* a montré que le taux de rotation pour un patient est abaissé lorsqu'un traitement par corticoïde est mis en place [45].

Les antiépileptiques sont utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques et sont retrouvés dans 44% des cas. On voit ainsi que la douleur neuropathique touche un nombre important de personnes et qu'elle est essentiellement prise en charge par un traitement antiépileptique.

Une analyse de plusieurs études menées sur le sujet a montré que l'administration concomitante de ces médicaments avec les opioïdes forts peut entraîner une augmentation des effets indésirables et un soulagement de la douleur moins important que ce qui était attendu. L'auteur préconise une mise en place de ces traitements à dose plus faible et recommande la combinaison de plusieurs antiépileptiques et antidépresseurs pour une meilleure prise en charge de la douleur et une survenue d'effets indésirables moindre [44].

4.4. Concernant la mise en place du traitement par opioïdes forts

L'étude montre que la morphine par voie orale n'est pas toujours utilisée en première intention. En effet, dans 69% des cas, elle est remplacée par un autre opioïde fort, notamment par l'oxycodone par voie orale (34% des prescriptions en première intention) et par le fentanyl par voie transdermique (21% des prescriptions en première intention).

De plus, l'utilisation d'un autre opioïde que la morphine en première intention n'est presque jamais justifiée : une justification est présente dans seulement 7% des cas.

Dans deux cas, il s'agit de la présence d'une douleur neuropathique orientant vers l'utilisation d'oxycodone par voie orale, celle-ci ayant montré une certaine efficacité dans les douleurs neuropathiques [27]. Dans un autre cas, il s'agit de la préférence du patient pour un traitement par voie transdermique plutôt que par voie orale et dans le dernier cas d'une déshydratation sévère orientant le traitement vers le fentanyl par voie transdermique, celui-ci étant mieux toléré en cas d'insuffisance rénale car ses métabolites sont inactifs.

L'utilisation d'un autre opioïde que la morphine en première intention est en désaccord avec les recommandations de l'OMS et de l'EAPC qui préconisent une utilisation en première intention de la morphine par voie orale lorsque cela est possible. Cette pratique est également en désaccord avec les recommandations du CLB qui s'appuient sur les recommandations internationales.

Le traitement antalgique doit être prescrit en respectant l'échelle OMS à trois niveaux et en privilégiant la voie orale lorsque celle-ci est possible. La prescription doit être adaptée et expliquée à chaque patient et réévaluée à intervalles réguliers à l'aide des échelles mentionnées plus haut. Il est recommandé de ne pas utiliser deux médicaments de la même classe en même temps.

Les opioïdes forts peuvent être prescrits d'emblée si la douleur est très intense. Il est impératif de prévenir les effets secondaires par des thérapeutiques adaptées (par exemple la prescription systématique d'un laxatif avec un opioïde) et lorsque les effets indésirables ne cèdent pas malgré tout, une rotation des opioïdes doit être envisagée en respectant les schémas décrits dans les référentiels (annexe 18).

Les douleurs neuropathiques doivent bien être distinguées des douleurs nociceptives et traitées de façon adaptée en fonction de leur composante douloureuse à type de brûlure ou de décharge électrique.

L'étude montre également que l'oxycodone est majoritairement prescrite en première intention et qu'il y a moins de rotation vers un autre opioïde lorsque le patient reçoit cette molécule. En effet, l'oxycodone n'apparaît pas comme la molécule donnant lieu au plus grand nombre de rotation mais en troisième position après la morphine et le fentanyl transdermique, alors qu'elle est la molécule la plus souvent prescrite en première intention (cf. tableau V et XIV).

La morphine, quant à elle, est la molécule donnant lieu au plus grand nombre de rotation des opioïdes (cf. tableau XIV).

On peut alors se poser la question de l'adéquation des recommandations puisque l'oxycodone semble donner de meilleurs résultats dans la prise en charge de la douleur que les autres molécules (elle entraîne moins de rotation des opioïdes et semble donner de meilleurs résultats).

Cela peut s'expliquer par le fait que l'oxycodone entraîne moins d'effets indésirables tels que les nausées, vomissements, hallucinations et le prurit tout en ayant une meilleure biodisponibilité lors des prises orales (supérieure à 60% contre 20% pour la morphine), ce qui lui permet une efficacité dans le soulagement de la douleur au moins égale à celle de la morphine [46 ; 47 ; 48]. On aboutit à une balance efficacité/effets indésirables plus avantageuse. De plus, cette molécule possède une action reconnue sur les douleurs neuropathiques [49].

L'oxycodone se montre également plus intéressante que la morphine en cas d'anomalie de la fonction rénale car il y a une production de métabolites plus faible et donc des effets indésirables moins importants en cas de défaut d'élimination de ceux-ci [50].

Ne serait-il donc pas intéressant de prescrire l'oxycodone en première intention, et cela est possible car elle possède cette indication dans son autorisation de mise sur le marché, afin d'atteindre un soulagement de la douleur plus rapide, avec des effets indésirables moindres, sans devoir essayer plusieurs molécules, comme c'est souvent le cas avec la morphine ?

L'obstacle majeur à cette proposition est probablement le coût de l'oxycodone, beaucoup plus élevé que celui de la morphine [48]. En effet, l'oxycodone par voie orale est quatre fois plus chère que la morphine par voie orale. Cette différence de prix est encore plus grande pour la voie injectable : l'oxycodone est 22 fois plus onéreuse que la morphine.

Le faible coût de la morphine, sa disponibilité importante et le recul des praticiens dû une utilisation de longue date en font une molécule essentielle pour l'OMS dans le traitement des douleurs cancéreuses modérées à sévères, sans pour autant qu'il n'y ait de preuves fondées concernant sa supériorité d'action et d'efficacité face aux autres opioïdes [51].

4.5. Concernant la rotation des opioïdes

On réalise au moins une rotation des opioïdes pour 72% des patients et au moins deux rotations des opioïdes pour 42% des patients.

Ce résultat est en accord avec celui d'une étude menée par une équipe allemande en 2006, montrant qu'une rotation des opioïdes est nécessaire pour 80% des patients et qu'au moins deux rotations des opioïdes sont nécessaires pour 44% d'entre-eux [52].

Concernant notre étude, une seule rotation des opioïdes est nécessaire pour atteindre une prise en charge optimale de la douleur dans environ un tiers des cas (26%) mais les patients nécessitent souvent deux voire trois rotations des opioïdes (respectivement 18% et 15% des cas) et on a vu apparaître jusqu'à six rotations des opioïdes pour un même patient (2% des cas).

Ce résultat montre un tâtonnement des équipes médicales, avec l'essai de plusieurs molécules pour trouver un traitement de la douleur satisfaisant. L'étude montre donc une prise en charge de la douleur difficile à stabiliser.

La rotation des opioïdes est largement justifiée (84% de justification) et est effectuée dans la plupart des cas à cause d'effets indésirables provoqués par le traitement et/ou lorsque la douleur n'est pas soulagée correctement (70% des cas).

Ce résultat est également retrouvé dans la plupart des études regroupées dans la base de données « The Cochrane Collaboration », organisation qui regroupe toutes les données actuelles concernant les soins aux patients et les études scientifiques dans le domaine médical (réalisation de méta-analyses) [7]. Ce résultat rejoint aussi les études de Bruera *et al.* [53], de De Stoutz *et al.* [54] et plusieurs études réalisées dans le cadre de thèse d'exercice [18 ; 33].

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés dans cette étude sont les effets neurologiques (56% des patients) et digestifs (23% des patients), ce résultat rejoint une étude de Kloke *et al.* [45] et celles des thèses d'exercice [18 ; 33]. Ce résultat n'est pas surprenant puisqu'il s'agit des effets indésirables les plus fréquents des opioïdes forts.

Les effets indésirables respiratoires avec surdosage sont également retrouvés dans 13% des cas et montrent, là encore, les difficultés de prise en charge de la douleur.

Une autre cause de rotation des opioïdes est l'impossibilité de prise de traitement *per os*. Cela est souvent le cas dans certains types de cancers tels que les cancers ORL ou en fin de vie, lorsque les patients sont faibles ou semi-conscients. Ces cas sont plus fréquents au fur et à mesure de l'avancée de la maladie.

La première rotation des opioïdes s'effectue le plus souvent avec de l'oxycodone par voie orale (40% des cas), ce qui est en accord avec les recommandations [49] mais également avec de la morphine par voie intraveineuse (18%).

La morphine doit normalement être utilisée en première intention mais il paraît préférable de privilégier la voie orale, principalement pour réduire les douleurs liées aux soins.

Le fentanyl transdermique est utilisé fréquemment lors des rotations des opioïdes, probablement grâce à sa facilité et son confort d'administration, notamment en cas d'impossibilité de prise par voie orale et sa bonne tolérance générale (utilisation privilégiée en cas d'insuffisance rénale par exemple).

L'hydromorphone est en général très peu utilisée dans les rotations des opioïdes. Cela peut s'expliquer par le fait que la dose d'équianalgésie est mal définie et peut changer d'une fois à l'autre à cause de la présence de métabolites actifs dont l'élimination peut être modifiée en fonction des situations. Cela rend son utilisation difficile [55]. De plus, comme il s'agit d'une molécule plus récente, les médecins ont moins de recul sur son utilisation.

Les voies injectables sont utilisées en dernière intention, du fait de l'inconfort lié à leur administration en privilégiant la morphine en première intention puis l'oxycodone. Le fentanyl et le sufentanil injectables sont utilisés en dernière recours, notamment lors des rotations 5 et 6, lorsqu'aucune autre molécule n'a donné de résultats satisfaisants.

Cette voie permet néanmoins une meilleure biodisponibilité de la molécule. Le patient peut également adapter facilement son traitement grâce à l'auto-injection de bolus. De plus, il existe une facilité d'administration, utile lorsque les patients sont peu conscients ou faibles (cas fréquent à mesure que la maladie évolue).

On voit apparaître l'utilisation de la morphine par voie orale pour les rotations des opioïdes, cela veut dire qu'elle n'a pas été utilisée en première intention, comme le préconisent les recommandations internationales.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur est évaluée grâce à l'échelle EVA dont la mesure est réalisée plusieurs fois par jour au chevet des patients et lors des consultations spécialisées dans la douleur, comme l'indiquent les recommandations du CLB.

En effet, les référentiels du Centre Léon Bérard en matière de prescription des opioïdes recommandent la mise en place d'un traitement de la douleur après évaluation précise de celle-ci à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA) lorsque l'on est face à un patient apte à communiquer ou l'échelle DOLOPLUS-2 chez un patient non communicant (annexe 18).

A part lors de la rotation n°4, l'amélioration apportée par les rotations des opioïdes à huit jours est assez peu satisfaisante et le traitement doit fréquemment être arrêté avant la fin de cette

période pour absence d'amélioration. On fait les mêmes constatations pour l'amélioration notée à un mois.

Il y a également beaucoup de décès qui surviennent durant la période d'évaluation de l'opioïde et cela augmente avec le rang de la rotation.

Tout cela est dû à l'avancée du cancer qui entraîne, d'une part, une douleur de plus en plus importante et, d'autre part, une fréquence des décès plus grande.

Cette faible amélioration apportée par les rotations des opioïdes est contraire aux autres études réalisées sur ce sujet qui montrent plutôt une bonne amélioration de la prise en charge de la douleur et une diminution des effets indésirables grâce à la rotation des opioïdes chez la majorité des patients [18 ; 33 ; 54, 56]. En effet, en consultant les différentes publications à ce sujet, on note que la rotation des opioïdes a un effet positif chez plus de 50% des patients [57]. Du fait de l'utilisation de doses plus faibles après la rotation des opioïdes, les effets indésirables sont diminués au profit d'un soulagement de la douleur pour 70 à 80% des patients [55]. Pour les 20% restant, une ou plusieurs rotations des opioïdes supplémentaires sont nécessaires. Cette méthode est donc considérée comme intéressante dans l'amélioration de la prise en charge de la douleur chez les patients qui ne sont plus soulagés correctement par leur traitement actuel [57].

Face à ces données, les résultats de notre étude peuvent apparaître comme faibles : une première explication est probablement un manque de données concernant la mesure de l'EVA dans le dossier patient informatisé et la difficulté d'exploitation qui en découle (cf. paragraphe suivant). Une autre hypothèse est qu'il s'agit d'une population atteinte dans la plupart des cas d'une pathologie avancée et que la prise en charge de la douleur est rendue plus difficile par l'évolution rapide du cancer.

Une étude prospective dans laquelle on aurait pu évaluer nous-mêmes les améliorations tant sur le plan de la douleur, que des effets indésirables, aurait certainement donné des résultats plus exploitables.

4.6. Concernant la traçabilité des données dans le dossier patient informatisé (DPI)

L'étude a montré que de nombreuses informations manquent et ne sont donc pas reportées dans le DPI.

Pour cinq dossiers, les informations présentes dans le DPI étaient limitées aux informations générales concernant le patient (âge, sexe, situations familiale et professionnelle) et sa pathologie. Aucune information concernant le traitement de la douleur reçu n'était présente.

Pour beaucoup d'autres dossiers, les principales informations manquantes étaient celles concernant les raisons de rotation des opioïdes, l'amélioration apportée par ce changement et les mesures de l'EVA, qui étaient très peu reportées dans le DPI.

Les raisons de l'utilisation d'un autre opioïde que la morphine en première intention étaient également absentes dans la plupart des dossiers patients informatisés.

L'étude montre donc un défaut de transcription des informations au niveau du DPI. En effet, ces informations ne sont pas informatisées mais sont la plupart du temps disponibles grâce à la consultation des dossiers infirmiers manuscrits, eux-mêmes en cours d'informatisation.

Les données qui manquent à notre recueil auraient probablement pu être trouvées en consultant ces dossiers infirmiers.

4.7. Les biais de l'étude

Le recueil de données est tout d'abord rendu plus difficile par le caractère rétrospectif de l'étude et par la difficulté pour trouver les informations dans le DPI. Les informations manquantes entraînent des statistiques difficilement exploitables.

Il existe également une difficulté d'interprétation de certains commentaires lorsqu'ils ne sont pas énoncés clairement dans le DPI (notamment en ce qui concerne les justifications d'utilisation d'un autre opioïde fort que la morphine, les motifs de rotations des opioïdes, l'amélioration apportée lorsque l'EVA n'est pas présent...).

De plus, certains patients n'ont pas été suivis au CLB au début de leur pathologie et les informations concernant leur traitement durant cette période sont le plus souvent absentes et ne peuvent donc pas être renseignées (notamment en ce qui concerne la molécule de début de traitement et les raisons des rotations des opioïdes effectuées en dehors du CLB).

Il aurait certainement été plus facile de réaliser une étude prospective en consultant directement le ressenti des patients et l'avis des équipes médicales concernant les changements de traitement et les améliorations obtenues.

4.8. L'utilisation de nouvelles molécules dans la prise en charge de la douleur

En consultant la littérature portant sur ce sujet, il est apparu que deux autres molécules semblent intéressantes : la méthadone et la kétamine.

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA. D'abord utilisée comme anesthésique, elle s'est révélée particulièrement utile dans le traitement des douleurs neuropathiques, qui répondent en général mal aux opioïdes forts.

Elle est utilisée, hors AMM, pour le traitement des douleurs chroniques, neuropathiques ou mixtes, rebelles aux autres traitements dans toutes les structures spécialisées dans la prise en charge des douleurs chroniques [58 ; 59 ; 60]. Elle serait à l'origine d'une potentialisation de l'effet des opioïdes forts et permettrait ainsi un soulagement des douleurs rebelles aux autres traitements. Elle permettrait également une diminution de la tolérance aux opioïdes forts grâce à une action au niveau des récepteurs NMDA [61].

Cette molécule est actuellement prescrite au sein du CLB lorsqu'il y a échec des autres traitements de la douleur en administration sous-cutanée, par pousse-seringue électrique, une semaine par mois. Elle paraît alors donner un soulagement de la douleur très satisfaisant chez des patients pour lesquels les autres traitements n'ont pas fonctionné.

La méthadone est un agoniste des récepteurs μ , un antagoniste des récepteurs NMDA et un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Ce profil pharmacodynamique se révèle intéressant dans le traitement de la douleur chronique [7].

En effet, la méthadone a montré de bons résultats dans plusieurs études lorsque la morphine ne soulageait pas suffisamment. Contrairement à la kétamine, elle n'a pas d'effet reconnu sur les douleurs neuropathiques [62].

Une étude menée au Texas auprès de 189 patients par Henrique et son équipe a montré que la rotation des opioïdes mise en œuvre avec cette molécule a été un succès dans 84% des cas [63]. La méthadone a conduit à une amélioration de symptômes tels que les nausées et la constipation [63]. Le risque potentiel d'arythmies cardiaques engendrées par ce traitement ne s'est pas révélé dans cette étude mais il convient de rester prudent sur sa mise en place car son élimination est beaucoup plus lente que celle des autres opioïdes et nécessite l'activité des cytochromes P450 3A4 et 2D6, qui sont en cause dans de nombreuses interactions médicamenteuses, en particulier chez les patients recevant des traitements multiples [63].

Certains auteurs préconisent même une utilisation de cette molécule en première intention dans le traitement des douleurs modérées à sévères du cancer [62].

Malgré une efficacité reconnue dans plusieurs études et un coût plus faible que la morphine [62], la méthadone n'est pas autorisée en France pour le traitement de la douleur chronique rebelle aux autres traitements.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Melle BOUSSANGE Aline

A l'issue de notre étude portant sur une population de 94 patients hospitalisés dans un Centre Régional de Lutte Contre le Cancer et recevant un traitement par opioïde fort, nous pouvons mettre en avant quelques points.

Concernant l'étude de pratiques sur la mise en place du traitement par opioïdes forts, nous pouvons dire que certaines règles de prescription d'opioïdes forts sont respectées comme l'utilisation de la voie orale en première intention puis de la voie injectable en cas d'échec de la voie orale ou d'impossibilité de prise per os (mis à part quelques cas isolés). Cependant, notre étude a montré un défaut de mise en place de la morphine en première intention dans la majorité des cas et le remplacement de celle-ci par de l'oxycodone le plus souvent. Notre étude a également montré que l'oxycodone conduit moins fréquemment à une rotation des opioïdes que la morphine et semble donc mieux tolérée et plus efficace dans la prise en charge des douleurs. Il se pose alors la question du changement éventuel des référentiels du Centre Léon Bérard en instaurant l'utilisation de l'oxycodone par voie orale à la place de la morphine par voie orale en première intention.

Concernant la rotation des opioïdes, elle est justifiée dans une grande majorité des cas et est réalisée le plus souvent en cas d'effets indésirables intolérables et/ou de douleurs persistantes, ce qui est en conformité avec les autres études réalisées sur ce sujet. L'ordre d'utilisation des molécules pour mettre en œuvre la rotation des opioïdes respecte une certaine logique : oxycodone par voie orale et fentanyl transdermique en première intention puis utilisation de l'hydromorphone et des molécules par voie injectable en commençant par la morphine et en finissant par le fentanyl et le sufentanil injectables, réservés aux cas extrêmes. L'amélioration apportée par les différentes rotations s'est montrée peu satisfaisante.

Cette étude a permis une prise de conscience quant à la difficulté du traitement de la douleur par les équipes médicales face à des patients atteints de pathologies graves et dont l'évolution contribue elle-même à l'augmentation de la douleur. Elle sera peut-être une aide pour le comité de lutte contre la douleur du Centre Léon Bérard (CLUD) pour améliorer la gestion du symptôme douloureux et guider les praticiens dans leur choix.

Concernant la traçabilité des données relatives aux traitements et soins reçus dans le dossier patient informatisé, l'étude a révélé quelques lacunes à ce niveau. En effet, certains dossiers étaient presque vides et il manquait la plupart du temps la justification d'utilisation d'un autre opioïde que la morphine en première intention et l'amélioration apportée par la rotation des opioïdes (notamment la valeur de l'EVA mesurée auprès du malade). L'étude a également montré que le suivi des informations des patients provenant d'un autre hôpital dans le DPI était faible, voire inexistant. Ce point est donc à améliorer par l'hôpital pour être en conformité avec la politique actuelle concernant la qualité et la traçabilité des soins ainsi que le droit à l'information des patients.

La consultation des différentes études sur le sujet montre un intérêt certain pour l'utilisation d'autres molécules telles que la kétamine ou la méthadone pour permettre une meilleure prise en charge des douleurs chroniques rebelles du patient cancéreux.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) INVS. Communiqué de presse : Les chiffres 2010 du cancer disponibles sur le site de l'InVS. <http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=chiffre+cancer+2010>, consulté le 13 mai 2011.
- (2) CNRD. Programme de lutte contre la douleur 2006-2010. http://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/plan_douleur06_2010.pdf, consulté le 1^{er} mars 2011.
- (3) Plan Cancer. Plan Cancer 2003-2007. <http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/plancancer20032007.pdf>, consulté le 13 mai 2011.
- (4) Plan Cancer. Plan Cancer 2009-2013. http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/rapport_grunfeld_104pages_srm_mars_2009_v3.pdf, consulté le 13 mai 2011.
- (5) Sante.gouv. Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011. <http://www.sante.gouv.fr/plan-pour-l-amelioration-de-la-qualite-de-vie-des-personnes-atteintes-de-maladies-chroniques-2007-2011.html>, consulté le 13 mai 2011.
- (6) Atlani-Sebban S. Utilisation des analgésiques morphiniques dans le cadre de la rotation opioïde. Th D Pharm, Marseille; 2004.
- (7) Vissers KCP, et al. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence?. Pain Pract. 2010; 10 (2): 85-93.
- (8) InfoCancer. Les douleurs. <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/prise-en-charge-de-la-douleur/les-douleurs.html>, consulté le 3 septembre 2010
- (9) Serrie A, Thurel C. La douleur en pratique quotidienne : diagnostic et traitements. 2^{ème} ed. Rueil-Malmaison: Arnette; 2002.
- (10) Hacpille L. La douleur cancéreuse et son traitement - Approche globale en soins palliatifs. Paris: Frison-Roche; 1994.
- (11) Besson JM, La douleur. Paris: Odile Jacob; 1992
- (12) Human Rights Watch. "S'il vous plait ne nous laissez plus souffrir..." L'accès au traitement de la douleur est un droit humain, rapport de mars 2009. <http://www.hrw.org/fr/node/81516/section/3>, consulté le 3 septembre 2010.
- (13) Chavagnat C. Etude rétrospective et prospective de l'utilisation du fentanyl transdermique dans un centre régional de lutte contre le cancer. Thèse D Pharm, Lyon; 2000.
- (14) Caducee.net. Prise en charge efficace des accès douloureux paroxystiques chez les personnes cancéreuses utilisant le spray nasal de fentanyl mis au point par Nycomed. <http://www.caducee.net/breves/breve.asp?idb=7542&mots=all>, consulté le 3 septembre 2010.

- (15) CNRD. Programme de lutte contre la douleur 2002-2005.
http://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/programme_lutte_douleur_2002-05.pdf, consulté le 1^{er} mars 2011.
- (16) Circulaire DGS/DH du 98/586 du 22 septembre 1998 modifiée par la circulaire DGS/DH n°99/84 du 11 février 1999.
- (17) CNRD. Evaluation du plan triennal de lutte contre la douleur.
http://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/evaluation_plan_triennal.pdf, consulté le 1^{er} mars 2011.
- (18) Liatard K. La rotation d'opioïdes chez les patients cancéreux douloureux : mise au point et étude rétrospective de l'utilisation de l'hydromorphone au CHU de Grenoble de janvier 2000 à décembre 2002. Th D Méd, Grenoble; 2003.
- (19) ANAES – Evaluation et suivi de la douleur chronique en médecine ambulatoire, février 1999.
- (20) InfoCancer. Les principes de la prise en charge de la douleur.
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/prise-en-charge-de-la-douleur/les-principes-de-la-prise-en-charge.html>, consulté le 27 juillet 2011.
- (21) Organisation Mondiale de la Santé. Traitement de la douleur et soins palliatifs. Genève, 1990.
- (22) Krakowski et al. Recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant. Bull Cancer. 1995 ; 82(4): 245-315.
- (23) ONCOR. Prise en charge de la douleur chez l'adulte –version du 25/01/2007.
<http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/thesaurus/pdf/douleur.pdf>, consulté le 30 août 2010.
- (24) Bienvenu J, Barret R, Chanut E. Enseignement coordonné Douleur - Inflammation. Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon, 2008-2009.
- (25) Oncoprof. Echelles thérapeutiques de la douleur.
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g15_Palliatifs/g15_sp06.php, consulté le 30 août 2010.
- (26) Antalvite. Les médicaments antalgiques. <http://www.antalvite.fr/pdf/medicaments.pdf>, consulté le 30 août 2010.
- (27) Krakowski I, *et coll.* Standards, options et recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte mise à jour. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2003.
- (28) AFSSAPS. Fin de réévaluation européenne - Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène / paracétamol – Communiqué. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Fin-de-reevaluation-europeenne-Retrait-progressif-de-l-association-dextropropoxyphene-paracetamol-Communique/\(language\).fr](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Fin-de-reevaluation-europeenne-Retrait-progressif-de-l-association-dextropropoxyphene-paracetamol-Communique/(language).fr), consulté le 31 août 2010.
- (29) Davis MP, Glare P, Quigley C, Hardy JR. Opioids in cancer pain. 2nd ed. New-York: Oxford University Press Inc.; 2009.

- (30) Hanks GW, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EPEAC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84 (5): 587-93.
- (31) Réseau SPES. Soins de bouche. http://www.reseau-spes.com/pdf/protocoles/V1.2/Soins_de_bouche%20V1.2.pdf , consulté le 28 juillet 2010.
- (32) Vidal® 2009 le dictionnaire, 85ème ed. Paris: Vidal; 2009.
- (33) Thomas S. Intérêt et limites de la rotation des opioïdes. Etude chez 111 patients douloureux chroniques. Thèse D Méd, Nancy; 2005.
- (34) Quotipharm.com. Les rendez-vous pharmaco - Le patient type. <http://www.quotipharm.com/Archives/Les+Rendez+vous+Pharmaco-417/Le+patient+type-423426.cfm>, consulté le 25 août 2010.
- (35) Quotipharm.com. Actualité produits – Zoom sur... Instanyl. <http://www.quotipharm.com/Archives/Actualites+produits-85/Zoom+sur+et+hellip+Instanyl-437457.cfm>, consulté le 25 août 2010.
- (36) [Paix A](#), *et al.* Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain* 1995; 63(2): 263-9.
- (37) Queneau P, Ostermann G. Le médecin, le malade et la douleur. 4e Ed. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2004.
- (38) [Lin CS](#), [Lu G](#), [Ruan LY](#), [Gu MN](#). Patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil and fentanyl after thoracotomy: a comparative study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006; 26(2): 240-4.
- (39) Slatkin NE. Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep; 25 (9): 2133-50.
- (40) Mercadente S., Opioid rotation for cancer pain. Rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86 (9): 1856-66.
- (41) Silverman SD, Opioid induced hyperalgesia: clinical implementations for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009; 12: 679-84.
- (42) Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (9): 87-91.
- (43) Centre Léon Bérard. <http://www.centreleonberard.fr>, consulté le 15 mars 2011.
- (44) Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain : systematic review. *Palliative Medicine*. 2010; 25(5): 553-59.
- (45) Kloke M, Walsh D. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer*. 2000 ; 8 (6): 479-86.

- (46) Biancofiore G. Oxycodone controlled release in cancer pain management. *Ther Clin Risk Manag.* 2006; 2(3): 229-34.
- (47) Ordonez G.A, Gonzalez B.M, Espinosa A.E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol.* 2007; 9(5): 298-307.
- (48) King SJ, *et al.* A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliative Medicine.* 2010; 25(5): 454-70.
- (49) Riley J, *et al.* Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(1): 175-92.
- (50) Narabayashi M, *et al.* Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable side effects: an open label trial. *Jpn Clin Oncol.* 2008; 38(4): 296-304.
- (51) Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within European Palliative Care Research Collaboration guidelines project. *Palliative Medicine.* 2010; 25(5): 402-9.
- (52) Katri EC, Eberhard K. Clinical experience with transdermal and orally administered opioids in palliative care patients - A retrospective study. *Jap J Clin Onc* 2007; 37 (4): 302-9.
- (53) Bruera E, *et al.* Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer.* 1996; 78(4): 852-7.
- (54) De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1995; 10 (5): 378-84.
- (55) Vadaluca A, *et al.* Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *Journal of opioid management.* 2008; 4 (4): 213-50.
- (56) Roelien H. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved pain to parenteral opioids. *Cancer.* 2002; 94(11): 3049-56.
- (57) Dale O, Mokness K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systemic review. *Palliative Medicine.* 2010; 25(5): 494-503.
- (58) - Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003351.
- (59) Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W and Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptome Manage.* 2000;20(4):246-52.
- (60) Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management : an evidencebased review. *Anest Analg* 2003;97(6):1730-9.
- (61) Salas S, *et al.* Utilisation de la kétamine en soins palliatifs : revue de la littérature. *Med Pal.* 2004; 3: 277-84.

- (62) Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? Palliative Medicine. 2010; 25(5): 488-93.
- (63) Henrique A, et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. Cancer. 2010; 116 (2): 520-28.
- (64) CHU Toulouse. Questionnaire douleur de Saint-Antoine. http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Quest_Douleur_Saint_Antoine.pdf, consulté le 19 juin 2011.
- (65) Echelle Doloplus. <http://www.doloplus.com/travaux/travaux6.php>, consulté le 19 juin 2011.
- (66) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983; 67: 361-70
- (67) Colson A. Traitement de la douleur – douleur et cancer. http://www.fmc-tourcoing.org/PROGRAMME_FMC/PALLIATIFS/TTT-Douleur.html, consulté le 26 août 2011.
- (68) Univadis. http://www.vidalrecos.fr/pages/reco.php?idfiche=1775&page=trait&titre=Douleur_de_1_adulte, consulté le 20 mai 2011.

ANNEXES

Annexe 1 : l'échelle numérique (EN) [9]

Entourer ci-dessous la note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de votre douleur pour chacun des 3 types de douleur. La note 0 correspond à « pas de douleur ». La note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable ».

Douleur au moment présent :

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours :

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours :

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Annexe 2 : l'échelle verbale simple (EVS) [9]

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

Douleur au moment présent :	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours :	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours :	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense


Annexe 3 : l'échelle visuelle analogique (EVA) [9]

Nous vous proposons d'utiliser une sorte de thermomètre de la douleur qui permet de mesurer l'intensité de la douleur :

Une extrémité correspond à la douleur maximum imaginable
 Plus le trait est proche de cette extrémité, plus la douleur est importante

Une extrémité correspond à pas de douleur
 Plus le trait est proche de cette extrémité, moins la douleur est importante

L'intensité de votre douleur peut être définie par un trait tracé sur l'échelle comme dans l'exemple ci-dessous.



Indiquer par une croix ou un trait sur la ligne le niveau de votre douleur pour chacun des 3 types de douleur :

Douleur au moment présent :	pas de douleur	_____	douleur maximale imaginable
Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours :	pas de douleur	_____	douleur maximale imaginable
Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours :	pas de douleur	_____	douleur maximale imaginable

Annexe 4 : le McGill Pain Questionnaire [9]

PEUT-ON MESURER LA DOULEUR ?

Nom du malade _____ Date _____ Heure _____

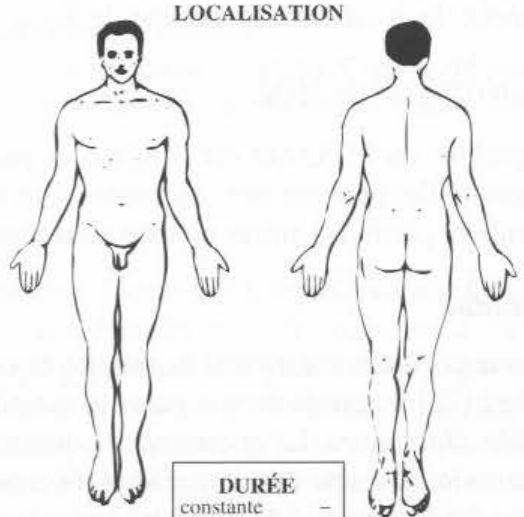
Analgésique(s) _____ Posologie _____ Heure de prise _____

_____ Posologie _____ Heure de prise _____

Temps d'administration de l'analgésique (en heures) : + 4 + 1 + 2 + 3

IED S _____ A _____ E _____ D(S) _____ D(AE) _____ D(T) _____ IED(T) _____

(1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

1. frémissement frisson pulsation battement martèlement	12. à soulever le cœur suffocante	IAD _____ Commentaires : <div style="border: 1px solid black; height: 40px; margin-top: 5px;"></div>	LOCALISATION 
2. secousse clignotement éclair	13. affreuse effroyable terrifiante		
3. piqûre vrille transperçante poignard	14. épuisante étreinte harassante vicieuse à mourir		
4. coupante tranchante lacérante	15. déprimante aveuglante		
5. pincement pesanteur tiraillement crampe broiement	16. agaçante exaspérante intense horrible intolérable		
6. tiraillement arrachement torsion	17. envahissante rayonnante pénétrante transperçante		
7. chaude brûlante bouillante comme marqué au fer rouge	18. raide engourdie tendue qui serre qui arrache		
8. fourmillement démangeaison picotement piqûre d'abeille	19. fraîche froide glacée		
9. sourde diffuse douloureuse pénible écrasante	20. tenace nauséuse épouvantable atroce à souffrir le martyr		
10. endolorie crispée écorchée fendue	INTENSITÉ ACTUELLE DE LA DOULEUR (IAD) 0 pas de douleur 1 légère 2 inconfortable 3 forte 4 horrible 5 insupportable		
11. fatigante épuisante	Symptômes associés nausée céphalées étourdissements vertiges constipation Notes :		
		DURÉE constante périodique brève	Activités régulières partielles minimales aucune

Annexe 5 : le Questionnaire Douleur de Saint-Antoine (QDSA) [64]

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez en général.

Sélectionnez les qualificatifs qui correspondent à ce que vous ressentez. Dans chaque groupe de mots, choisir le mot le plus exact. Précisez la réponse en donnant au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4 selon le code suivant :

0	absent / pas du tout
1	faible / un peu
2	modéré / moyennement
3	fort / beaucoup
4	extrêmement fort / extrêmement

A	..	Battements	..	Picotements	
	..	Pulsations	..	Fourmillements	
	..	Blancements	H	..	Démangeaisons
	..	En éclats	Engourdissement
	..	Décharges électriques	Lourdeur
B	..	Coups de marteau	Sourde
	..	Rayonnante	J	..	Fatigante
C	..	Irradiation	Epuisante
	..	Piqûre	Ereintante
	..	Coupure	K	..	Nauséuse
	..	Pénétrante	Suffocante
	..	Transperçante	Syncopale
D	..	Coup de poignard	L	..	Inquiétante
	..	Pincement	Oppressante
	..	Serrement	Angoissante
	..	Compression	M	..	Harcelante
	..	Ecrasement	Obsédante
E	..	En étau	Cruelle
	..	Broiement	Torturante
	..	Tiraillement	Suppliciante
	..	Etirement	N	..	Gênante
	..	Distension	Désagréable
F	..	Déchirure	Pénible
	..	Torsion	Insupportable
G	..	Arrachement	O	..	Enervante
	..	Chaleur	Exaspérante
H	..	Brûlure	Horripilante
	..	Froid	P	..	Déprimante
I	..	Glace	Suicidaire
	

Annexe 6 : l'échelle comportementale de Bourhis [9]

1. Envahissement du langage par la plainte
 - 0 = pas de plainte, même à l'interrogatoire.
 - 1 = plainte uniquement à l'interrogatoire.
 - 2 = plainte spontanée, peu fréquente, s'adressant uniquement à certaines personnes de l'entourage.
 - 3 = envahissement partiel du langage par la plainte : le patient se plaint à tout le monde mais est cependant capable de parler d'autre chose.
 - 4 = envahissement complet du langage par la plainte.
2. Réduction des activités spontanées
 - 0 = activité normale, le sujet se rend au travail.
 - 1 = activité extérieure partielle, le sujet abandonne certains travaux et distractions habituelles.
 - 2 = activité d'intérieur seule.
 - 3 = activité de chambre.
 - 4 = confinement au lit, malade grabataire.
3. Demande quotidienne d'analgésiques
 - 0 = demande nulle.
 - 1 = demande inférieure ou égale à 3 fois/24 h d'antalgique *per os*.
 - 2 = demande supérieure ou égale à 3 fois/24 h d'antalgique *per os*.
 - 3 = demande inférieure ou égale à 3 fois/24 h d'antalgique injectable.
 - 4 = demande supérieure ou égale à 3 fois/24 h d'antalgique injectable.
4. Consommation d'antalgique par 24 heures
 - 0 = pas de consommation
 - 1 = antalgiques périphériques *per os*.
 - 2 = antalgiques centraux mineurs (type codéine).
 - 3 = antalgiques centraux majeurs (type morphine) *per os*.
 - 4 = antalgiques centraux majeurs par voie injectable.

Annexe 7 : l'échelle DOLOPLUS-2 [65]

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

COPYRIGHT

Annexe 8: l'échelle Hospital Anxiety and Depression (HAD) [66]

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Lisez chaque série de questions et entourez le chiffre correspondant à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.
Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

<p>(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :</p> <p>3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais</p>	<p>(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :</p> <p>3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais</p>
<p>(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :</p> <p>0 Oui, tout autant qu'avant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus</p>	<p>(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :</p> <p>0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent</p>
<p>(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :</p> <p>3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout</p>	<p>(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence :</p> <p>3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé</p>
<p>(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses :</p> <p>0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout</p>	<p>(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :</p> <p>3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout</p>
<p>(5-A) Je me fais du souci :</p> <p>3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement</p>	<p>(12-D) Je me réjouis à l'idée de faire certaines choses :</p> <p>0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Rien moins qu'avant 3 Presque jamais</p>
<p>(6-D) Je suis de bonne humeur :</p> <p>3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps</p>	<p>(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique :</p> <p>3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais</p>
<p>(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :</p> <p>0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais</p>	<p>(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision :</p> <p>0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement</p>

SCORE (à remplir par le médecin)

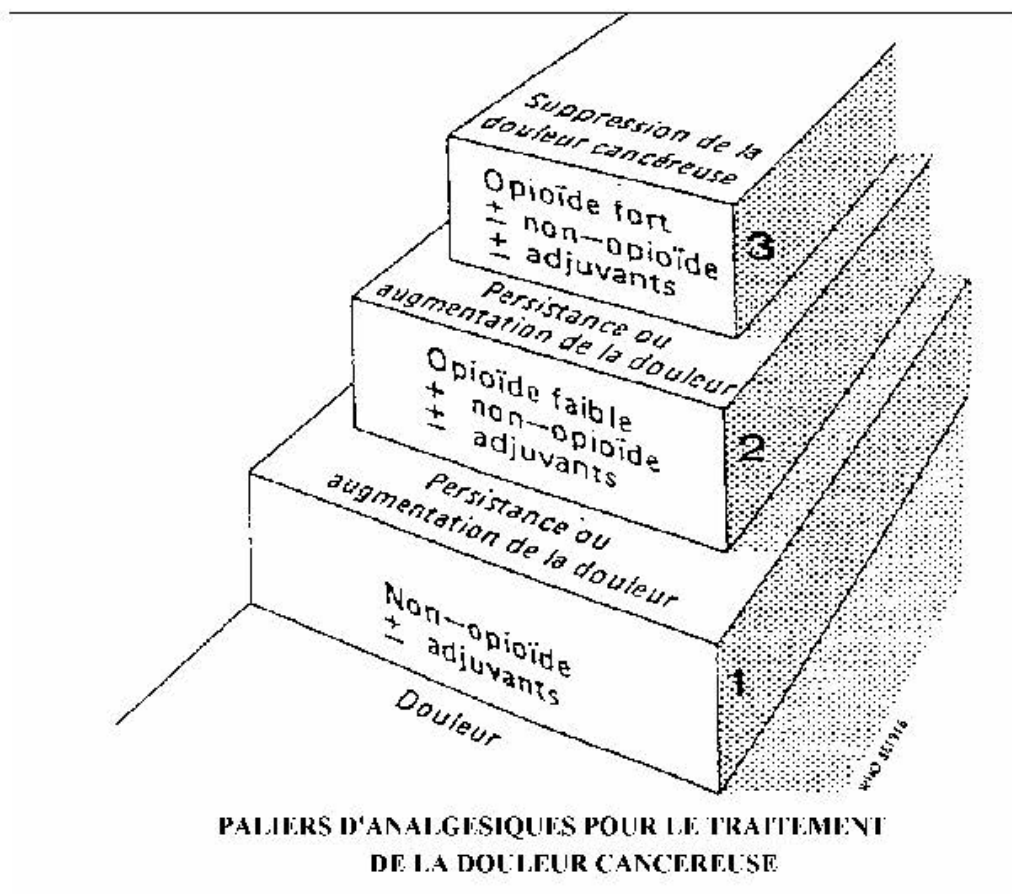
Somme du sous score A (1+3+5+7+9+11+13)

Somme du sous score D (2+4+6+8+10+12+14)

Somme totale des deux sous scores

--

Annexe 9: les paliers OMS [67]



Annexe 10: spécialités contenant de la morphine disponibles en France [68]

Nom de spécialité	Voie d'administration
Morphine à libération immédiate	
ACTISKENAN 10 mg	orale (gélules)
ACTISKENAN 20 mg	orale (gélules)
ACTISKENAN 30 mg	orale (gélules)
ACTISKENAN 5 mg	orale (gélules)
ORAMORPH 10 mg/5 ml	orale (solution buvable)
ORAMORPH 100 mg/5 ml	orale (solution buvable)
ORAMORPH 20 mg/1 ml	orale (solution buvable)
ORAMORPH 30 mg/5 ml	orale (solution buvable)
SEVREDOL 10 mg	orale (comprimés pelliculés sécables)
SEVREDOL 20 mg	orale (comprimés pelliculés sécables)
Morphine à libération prolongée	
MOSCONTIN 10 mg	orale (comprimés enrobés)
MOSCONTIN 100 mg	orale (comprimés enrobés)
MOSCONTIN 200 mg	orale (comprimés enrobés)
MOSCONTIN 30 mg	orale (comprimés enrobés)
MOSCONTIN 60 mg	orale (comprimés enrobés)
SKENAN LP 10 mg	orale (gélules)
SKENAN LP 100 mg	orale (gélules)
SKENAN LP 200 mg	orale (gélules)
SKENAN LP 30 mg	orale (gélules)
SKENAN LP 60 mg	orale (gélules)
Morphine injectable	
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 1 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 20 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AP-HP 50 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 1 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 10 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 20 mg/ml	injectable
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 40 mg/ml	injectable
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml	injectable
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml	injectable
MORPHINE (SULFATE) RENAUDIN 15 mg/ml	injectable

Annexe 11 : spécialités contenant de l'oxycodone disponibles en France [68]

Nom de spécialité	Voie d'administration
Oxycodone à libération immédiate	
OXYNORM 10 mg	orale (gélule)
OXYNORM 20 mg	orale (gélule)
OXYNORM 5 mg	orale (gélule)
OXYNORMORO 10 mg	orale (comprimés orodispersible)
OXYNORMORO 20 mg	orale (comprimés orodispersible)
OXYNORMORO 5 mg	orale (comprimés orodispersible)
Oxycodone à libération prolongée	
OXYCONTIN LP 5 mg	orale (comprimé pelliculé)
OXYCONTIN LP 10 mg	orale (comprimé pelliculé)
OXYCONTIN LP 20 mg	orale (comprimé pelliculé)
OXYCONTIN LP 40 mg	orale (comprimé pelliculé)
OXYCONTIN LP 80 mg	orale (comprimé pelliculé)
OXYCONTIN LP 120 mg	orale (comprimé pelliculé)
Oxycodone injectable	
OXYNORM 10 mg/ml	injectable
OXYNORM 50 mg/ml	injectable

Annexe 12 : spécialités contenant de l'hydromorphone disponibles en France [68]

Nom de spécialité	Voie d'administration
SOPHIDONE LP 16 mg	orale (gélule)
SOPHIDONE LP 24 mg	orale (gélule)
SOPHIDONE LP 8 mg	orale (gélule)
SOPHIDONE LP 4 mg	orale (gélule)

Annexe 13 : spécialités contenant du fentanyl disponibles en France [68]

Nom de spécialité	Voie d'administration
Fentanyl transmuqueux (libération immédiate)	
ABSTRAL 100 µg	orale (comprimé sublingual)
ABSTRAL 200 µg	orale (comprimé sublingual)
ABSTRAL 300 µg	orale (comprimé sublingual)
ABSTRAL 400 µg	orale (comprimé sublingual)
ABSTRAL 600 µg	orale (comprimé sublingual)
ABSTRAL 800 µg	orale (comprimé sublingual)
ACTIQ 200 µg	orale (comprimé avec applicateur buccal)
ACTIQ 400 µg	orale (comprimé avec applicateur buccal)
ACTIQ 600 µg	orale (comprimé avec applicateur buccal)
ACTIQ 800 µg	orale (comprimé avec applicateur buccal)
ACTIQ 1200 µg	orale (comprimé avec applicateur buccal)
ACTIQ 1600 µg	orale (comprimé avec applicateur buccal)
EFFENTORA 100	orale (comprimé gingival)
EFFENTORA 800	orale (comprimé gingival)
EFFENTORA 200	orale (comprimé gingival)
EFFENTORA 600	orale (comprimé gingival)
EFFENTORA 400	orale (comprimé gingival)
Fentanyl transdermique (libération prolongée)	
DUROGESIC 12 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
DUROGESIC 25 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
DUROGESIC 75 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
DUROGESIC 50 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
DUROGESIC 100 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
FENTANYL 12 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
FENTANYL 25 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
FENTANYL 75 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
FENTANYL 50 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
FENTANYL 100 µg/h	cutanée (dispositif transdermique)
Fentanyl injectable	
FENTANYL JANSSEN 100 µg/2 ml	injectable
FENTANYL RENAUDIN 0,05 mg/ml	injectable
FENTANYL JANSSEN 500 µg/10 ml	injectable
FENTANYL MYLAN 500 µg	injectable
FENTANYL PANPHARMA 0,1 mg/2 ml	injectable
FENTANYL PANPHARMA 0,5 mg/10 ml	injectable
FENTANYL MYLAN 100 µg/2 ml	injectable

Annexe 14 : spécialités contenant du sufentanil disponibles en France [68]

Nom de spécialité	Voie d'administration
SUFENTANIL AGUETTANT 5µg/ml	injectable
SUFENTANIL SANDOZ 5µg/ml	injectable
SUFENTANIL PANPHARMA 5µg/ml	injectable
SUFENTANIL RENAUDIN 5µg/ml	injectable
SUFENTANIL MYLAN 5µg/ml	injectable
SUFENTANIL AGUETTANT 50µg/ml	injectable
SUFENTANIL SANDOZ 50µg/ml	injectable
SUFENTANIL PANPHARMA 50µg/ml	injectable

Annexe 15 : Caractéristiques des différentes molécules disponibles pour la rotation d'opioïdes

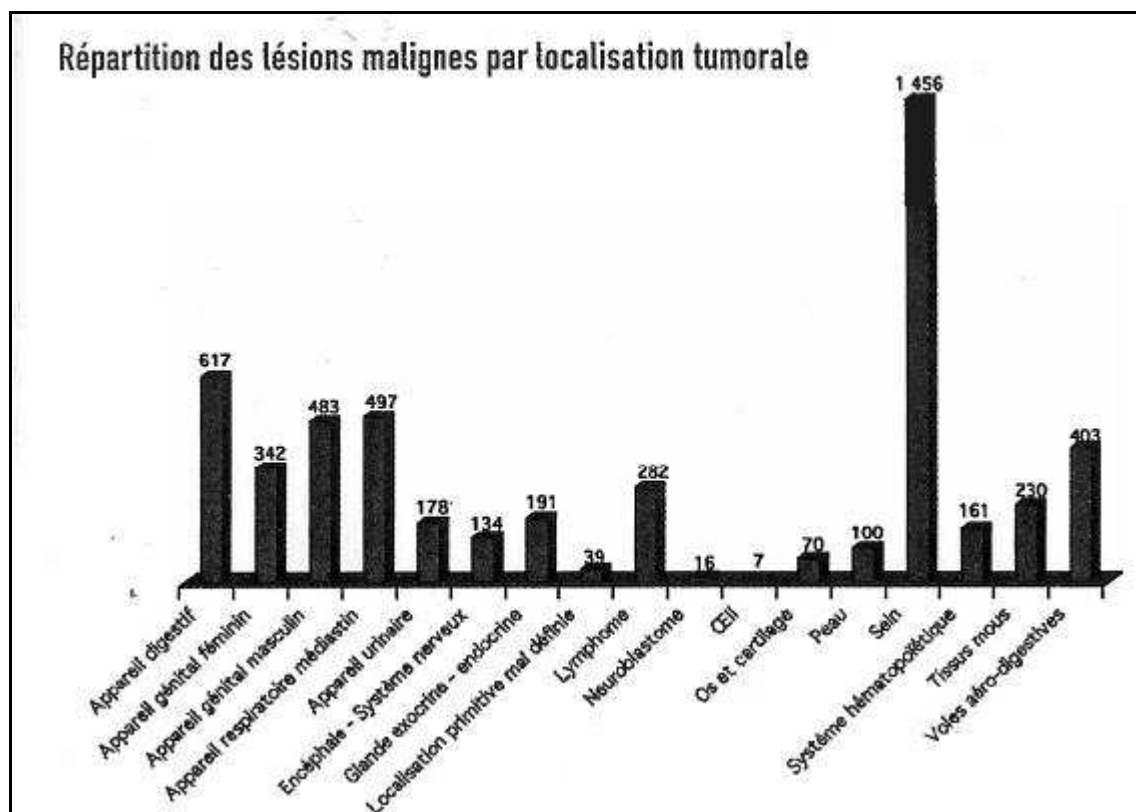
[39]

Opioïde	Métabolisme	Production de métabolites actifs	Caractère lipophile	Voies d'administration disponibles	Point particulier
Morphine	Glucurono-conjugaison	Oui (M3G, M6G)	Faible	Orale (libération immédiate ou prolongée), injectable, intratéchale	Neurotoxicité et constipation plus importantes
Oxycodone	Substrat des CYP3A4 et CYP2D6	Oui (noroxycodone, oxymorphone)	Faible	Orale (libération immédiate ou prolongée), injectable	
Hydromorphone	Glucurono-conjugaison	Faible (dihydroisomorphine, dihydromorphine)	Non connu	Orale	Demi-vie faible par voie orale
Fentanyl	Substrat du CYP3A4	Non	Fort	Transdermique, sublinguale, transmuqueuse, injectable	

Annexe 16 : Table d'équi-analgésie entre différents opioïdes [7]

Morphine orale (mg/24h)	Morphine injectable (mg/24h)	Oxycodone orale (mg/24h)	Oxycodone injectable (mg/24h)	Fentanyl transdermique (mcg/h)	Hydromorphone orale (mg/24h)
30	10	15	7,5	12	4
60	20	30	15	25	8
120	40	60	30	50	16
180	60	90	45	75	24
240	80	120	60	100	32
360	120	180	90	150	48
480	120	240	120	200	64

Annexe 17: Répartition de la localisation tumorale au sein du Centre Léon Bérard (d'après le rapport d'activité de 2009)



Annexe 18 : Référentiels du Centre Léon Bérard

La Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BOUSSANGE Aline

La rotation des opioïdes : étude descriptive au sein d'un Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2011, 150 p.

RESUME

Le traitement de la douleur est encadré par un certain nombre de recommandations et notamment celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'European Association for Palliative Care (EAPC), sur lesquelles s'appuient les référentiels du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC).

Après une première partie bibliographique portant sur la douleur, ses principaux traitements et l'utilisation de la rotation des opioïdes, nous avons, dans une deuxième partie, mené une étude de pratiques sur le sujet.

Objectifs : L'objectif principal était d'évaluer les pratiques concernant l'utilisation des opioïdes forts et de vérifier le respect et l'adéquation des référentiels mis en place par le CRLCC avec évaluation de l'utilisation de la morphine en première intention, l'indication de la rotation des opioïdes, la molécule utilisée pour la rotation et l'efficacité de la rotation. L'objectif secondaire était d'évaluer le recueil des données concernant la prescription et l'administration des opioïdes dans le dossier patient informatisé (DPI).

Méthode : L'inclusion des patients dans l'étude était basée sur le traitement par un opioïde fort autre que la morphine. Les patients ont été sélectionnés par recherche dans la base de données de l'hôpital et le registre des stupéfiants. Les données relatives à la pathologie, au traitement de la douleur et à l'efficacité de celui-ci ont été recueillies dans les différents DPI.

Résultats : Quatre-vingt-quatorze patients ont été inclus dans l'étude sur une période de quatre mois. Dans 69% des cas, la morphine par voie orale n'a pas été prescrite en première intention, elle était le plus souvent remplacée par de l'oxycodone par voie orale. La rotation des opioïdes a été largement utilisée puisque 72% des patients ont bénéficié d'au moins une rotation et 42% des patients de deux ou plus. Elle était justifiée dans 86% des cas. Un certain nombre de données n'ont pas été retrouvées dans le DPI.

Conclusion : Notre étude montre que la prescription des opioïdes forts ne respecte pas toutes les règles énoncées dans les référentiels puisque la morphine n'est pas l'opioïde majoritairement prescrit en première intention. L'oxycodone semble, quant à elle, donner de meilleurs résultats dans le traitement de la douleur : ceci pose la question d'une réévaluation des référentiels pour une meilleure adéquation à la pratique. La rotation des opioïdes est utilisée à bon escient, la voie orale étant utilisée préférentiellement. Il existe cependant un défaut dans la traçabilité des données dans le DPI, ce qui peut porter préjudice au droit à l'information des patients et à l'étude de certaines données.

MOTS CLES

Rotation
Opioïde
Douleur
Cancer

JURY

M. le Professeur Luc Zimmer
M. le Docteur Jean-François Latour
Mme le Docteur Gisèle Chvetzoff
Mme le Pharmacien Marie-Chantal Parillaud

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 16 septembre 2011

ADRESSE DE L'AUTEUR

Allée du Bois de la Brosse, 03100 Lavault-Sainte-Anne