



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 06 juin 2014 sur un sujet dédié à :

**INTÉRÊT DES NOUVELLES PRÉSENTATIONS GALÉNIQUES DU FENTANYL DANS
LA PRISE EN CHARGE DES ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUES CHEZ LES
PATIENTS EN ONCOLOGIE :
ÉLABORATION DE FICHES DE BONNE UTILISATION A DESTINATION DES
PATIENTS ET DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Benjamin PROTO**

né le 10 septembre 1987 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : M. Jean-Louis MERLIN

Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy ;
Pharmacien PH, ICL Vandoeuvre

Juges : Mme Nicole DUVAL-EHRENFELD
M. Ivan KRAKOWSKI
M. Émile-Dorian CHENOT

Pharmacien d'officine, Laneuveville
Médecin oncologue, ICL Vandoeuvre
Pharmacien PH, ICL Vandoeuvre

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique
Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

*Section CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ✕	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ✕	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAILOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✎ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À mon Président et co-directeur de Thèse,

Monsieur Jean-Louis MERLIN,

Professeur des universités, laboratoire de biologie cellulaire.

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vos conseils avisés, votre disponibilité et la pertinence de vos remarques ont été d'une aide précieuse.

Soyez assuré ici de ma plus haute reconnaissance et de ma sincère considération.

À mes co-directeurs de Thèse,

Monsieur Ivan KRAKOWSKI,

Docteur en médecine, oncologue médical, président de l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support.

La confiance que vous m'avez portée m'a encouragé tout au long de mon travail.

Merci pour vos conseils ; votre vision éclairée et la disponibilité dont vous avez fait preuve m'ont inspiré et guidé sur le chemin ô combien compliqué de l'étude de la douleur.

Veillez croire en ma reconnaissance et en ma totale admiration.

Monsieur Émile-Dorian CHENOT,

Docteur en pharmacie, praticien hospitalier.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'encadrer ce travail, après avoir encadré mon stage au service de pharmacie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Votre bienveillance et vos remarques avisées ont alimenté ma motivation.

Mes remerciements les plus sincères, ce fut un plaisir de travailler avec vous.

A mon Jury de Thèse,

Madame Nicole DUVAL-EHRENFELD,

Pharmacien d'officine.

C'est un immense honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Merci pour votre gentillesse, votre sympathie et votre présence constante tout au long de mes études.

Votre énergie dans ce métier et la passion qui vous anime sont inspiratrices, bien au delà du cadre de cette thèse.

Trouvez ici le témoignage de ma plus profonde estime et ma sincère gratitude

À mes parents

Merci de m'avoir soutenu tout au long de mes études, votre présence et votre amour sont la source d'un immense réconfort. Votre encouragement permanent m'a motivé toutes ces années, et votre patience maintes fois éprouvée n'a jamais failli, bravo ! Trouvez dans ces quelques lignes le témoignage de mon amour et de ma gratitude.

À ma famille

Mon frère Romain et sa femme Agnès. Merci pour la joie apportée par l'arrivée de Côme.
Ma grand-mère, dont la présence et le soutien me réconfortent invariablement. Merci d'avoir toujours cru en moi.

À mes amis

Maud et Chloé, pour nos excursions dans la jungle thaïlandaise et nancéienne, merci d'être là mes zouzous ;

Anne-Laure et Marion, pour votre formidable compagnie depuis la prépa, merci pour tous ces moments ensemble, cette amitié durable est précieuse !

Mon binôme Thomas, qui aura (malgré lui) su égayer les cours de travaux pratiques ! À un ami véritable que j'ai eu la chance d'accompagner dans l'associatif ;

David et Déborah, merci pour votre présence, le partage de moments inoubliables grâce à l'associatif, l'organisation des soirées et nos moments de stress !

François, Alex, Bruno, Thiébaut, Anne Laure, Charlotte, Chas, Fabio, Eddy, Tuna, les 2 Marion, Xavière, Boubette, Pouf-Pouf, Lucette, Meuh et tous les membres de l'AAEPN, jeunes ou vieux, qui m'ont accompagné pendant ces années associatives ; C'était mieux avant !

Marie-Aline, ma co-externe, ma collègue mais surtout une amie précieuse, merci pour ta bonne humeur !

Laura, Marie, Anne-Sophie, Anthony, Dorian, Germain, Céline et Julie : mes copains cerises !

Mathilde et Yannis, merci pour votre bonne humeur inébranlable !

Lolo, pour ses talents d'esthéticienne ; tu as pris soin de moi toutes ces années, merci !

Tous les membres associatifs nationaux et internationaux que j'ai pu rencontrer en 6 années à la faculté, les faluchards, les membres de l'EPSA ;

Aurélien et Lou pour leur générosité et leur agréable compagnie, merci !

Agathe, dont les codes wifi m'ont sauvé la vie ;

Mélo et Laura, pour leur gaîté et leurs talents culinaires ;

Toute l'équipe de la pharmacie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine pour l'accueil chaleureux et l'agréable compagnie tout au long de ces 11 mois ;

La pharmacie St Fiacre pour l'encadrement et l'apprentissage qui m'y a été prodigué, mes remerciements chaleureux !

Les filles de la pharmacie St Sébastien, merci de votre bonne humeur et de votre courage.

À Alexis

Merci d'avoir supporté mes humeurs aléatoires. Je mesure aujourd'hui ma chance à tes côtés.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES FIGURES.....	5
TABLE DES TABLEAUX.....	6
INTRODUCTION.....	7
<u>PARTIE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR.....</u>	8
1. Le phénomène de douleur.....	8
1.1. Généralités.....	8
1.1.1. Définition de la douleur.....	8
1.1.2. Les composantes de la douleur.....	8
1.1.2.1. Composante nociceptive.....	9
1.1.2.2. Composante sensori-discriminative.....	9
1.1.2.3. Composante affective et émotionnelle.....	9
1.1.2.4. Composante cognitive et comportementale.....	9
1.1.3. Les différents mécanismes des douleurs.....	9
1.1.3.1. Douleurs par excès de nociception.....	9
1.1.3.2. Douleurs inflammatoires.....	9
1.1.3.3. Douleurs neuropathiques.....	10
1.1.3.4. Douleurs mixtes.....	10
1.1.3.5. Douleurs psychogènes.....	10
1.2. Physiologie de la douleur.....	10
1.2.1. La transduction.....	11
1.2.1.1. Les fibres A β	12
1.2.1.2. Les fibres A δ	12
1.2.1.3. Les fibres C.....	12
1.2.2. L'activation et la transmission de la nociception.....	13
1.2.2.1. Voies de la douleur.....	13
1.2.2.1.1. <i>Les faisceaux ascendants.....</i>	<i>14</i>
1.2.2.1.2. <i>Les structures supraspinales.....</i>	<i>15</i>
1.2.2.2. Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur	16
1.2.2.2.1. <i>Contrôle au niveau spinal.....</i>	<i>16</i>
1.2.2.2.2. <i>Mécanismes descendants.....</i>	<i>17</i>
1.2.2.2.3. <i>Contrôle au niveau des centres supérieurs.....</i>	<i>17</i>
1.2.2.3. Hyperalgésie primaire et secondaire.....	18
1.2.2.4. Les substances chimiques et le message douloureux.....	19
2. Evaluation de la douleur.....	20
2.1. L'auscultation et l'interrogatoire.....	21
2.2. Les différentes échelles de mesure de la douleur.....	22
2.2.1. Les échelles unidimensionnelles.....	22
2.2.2. Les échelles multidimensionnelles.....	24
2.2.3. Les échelles comportementales.....	25
3. Douleur et oncologie	26
3.1. Les douleurs cancéreuses.....	26
3.1.1. Douleurs révélatrices.....	27
3.1.2. Douleurs au cours de la maladie.....	27
3.1.3. Douleurs persistantes.....	28
3.1.4. La douleur chronique cancéreuse.....	28
3.2. Les accès douloureux paroxystiques.....	28
3.2.1. Définition des accès douloureux paroxystiques.....	28
3.2.2. Prévalence et caractéristiques.....	29
3.2.3. Impact.....	31
3.2.4. Traitement des accès douloureux paroxystiques.....	31
<u>PARTIE II : LES TRAITEMENTS DE LA DOULEUR CANCEREUSE.....</u>	33
1. Généralités.....	33
2. Thérapeutiques et médicaments antalgiques non opioïdes utilisés.....	34
2.1. Les thérapeutiques non médicamenteuses.....	34
2.1.1. La chirurgie.....	34

2.1.2.	La radiothérapie.....	34
2.1.3.	Les techniques physiques et non médicales.....	35
2.2.	Les antalgiques de palier I.....	35
2.2.1.	Paracétamol.....	36
2.2.2.	Aspirine et salicylés.....	36
2.2.3.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	37
2.2.4.	Autres.....	37
2.3.	Autres thérapeutiques médicamenteuses : les co-antalgiques.....	37
2.3.1.	Antidépresseurs.....	37
2.3.2.	Antiépileptiques.....	38
2.3.3.	Autres traitements.....	38
3.	Les antalgiques opioïdes utilisés.....	38
3.1.	Les antalgiques opioïdes faibles (palier 2)	38
3.1.1.	Codéine et dihydrocodéine.....	38
3.1.2.	Tramadol.....	40
3.2.	Les antalgiques opioïdes forts (palier 3)	40
3.2.1.	Morphine.....	41
3.2.2.	Hydromorphone.....	42
3.2.3.	Péthidine.....	42
3.2.4.	Methadone.....	42
3.2.5.	Buprénorphine.....	42
3.2.6.	Nalbuphine.....	42
3.2.7.	Oxycodone.....	43
3.2.8.	Fentanyl.....	43
3.3.	La rotation des opioïdes.....	44
<u>PARTIE III : LE FENTANYL : DES SPÉCIALITÉS AUX VOIES D'ADMINISTRATION INNOVANTES</u>		
<u>ET LEUR INTÉRÊT</u>		46
1.	Rappel sur les présentations galéniques classiques des antalgiques de palier III.....	46
1.1.	La voie per os.....	46
1.2.	La voie intraveineuse.....	46
2.	Médicaments à base de fentanyl : des formes galéniques innovantes.....	46
2.1.	Le citrate de fentanyl.....	46
2.1.1.	Historique.....	46
2.1.2.	Caractéristiques pharmacologiques.....	47
2.1.2.1.	Pharmacodynamique.....	47
2.1.2.2.	Organes cibles.....	47
2.1.3.	Données cliniques.....	48
2.1.3.1.	Indication thérapeutique.....	48
2.1.3.2.	Posologie.....	48
2.1.3.2.1.	<i>Titration de la dose.....</i>	<i>48</i>
2.1.3.2.2.	<i>Réajustement et arrêt du traitement.....</i>	<i>49</i>
2.1.3.3.	Contre-indications.....	49
2.1.3.4.	Mises en garde et précautions d'emploi.....	49
2.1.3.5.	Interactions médicamenteuses.....	50
2.1.3.6.	Effets indésirables.....	51
2.1.3.7.	Surdosage.....	52
2.2.	Les dispositifs transdermiques.....	53
2.2.1.	Rappels anatomiques et physiologiques sur la peau.....	53
2.2.2.	Pharmacodynamique et modulation du passage transcutané.....	54
2.2.3.	Dispositifs transdermiques passifs : Durogesic®	54
2.2.3.1.	Description de la forme pharmaceutique.....	54
2.2.3.1.1.	<i>Présentation de l'unité de Durogesic®.....</i>	<i>54</i>
2.2.3.1.2.	<i>Composition qualitative et quantitative.....</i>	<i>55</i>
2.2.3.2.	Posologie et mode d'administration.....	56
2.2.3.2.1.	<i>Mode et voie d'administration.....</i>	<i>56</i>
2.2.3.2.2.	<i>Posologie et usage dans la rotation des opiacés.....</i>	<i>56</i>
2.2.3.2.3.	<i>Conditions de conservation et d'élimination.....</i>	<i>56</i>
2.2.3.3.	Effets indésirables.....	57

2.2.4. Matrifen®.....	57
2.3. Présentations galéniques destinées à la voie buccale.....	57
2.3.1. Rappels anatomiques et physiologiques sur la muqueuse buccale.....	58
2.3.2. Pharmacodynamique et modulation de l'absorption buccale.....	59
2.3.3. Pharmacocinétique.....	59
2.3.4. Comprimés pour application buccale : Actiq®	60
2.3.4.1. Description de la forme pharmaceutique.....	60
2.3.4.1.1. <i>Présentation de l'unité d'Actiq®</i>	60
2.3.4.1.2. <i>Composition qualitative et quantitative</i>	61
2.3.4.2. Posologie et mode d'administration.....	61
2.3.4.2.1. <i>Mode et voie d'administration</i>	61
2.3.4.2.2. <i>Schéma de titrage</i>	62
2.3.4.2.3. <i>Conditions de conservation et d'élimination</i>	62
2.3.4.3. Propriétés pharmacocinétiques.....	63
2.3.4.4. Effets indésirables.....	63
2.3.4.5. Avis de la commission de transparence.....	63
2.3.5. Comprimés sublinguaux : Abstral®	64
2.3.5.1. Description de la forme pharmaceutique.....	64
2.3.5.1.1. <i>Présentation de l'unité d'Abstral®</i>	64
2.3.5.1.2. <i>Composition qualitative et quantitative</i>	64
2.3.5.2. Posologie et mode d'administration.....	65
2.3.5.2.1. <i>Mode et voie d'administration</i>	65
2.3.5.2.2. <i>Schéma de titrage</i>	65
2.3.5.2.3. <i>Conditions de conservation et d'élimination</i>	66
2.3.5.3. Propriétés pharmacocinétiques.....	66
2.3.5.4. Avis de la commission de transparence.....	67
2.3.6. Comprimés gingivaux : Effentora®	67
2.3.6.1. Description de la forme pharmaceutique.....	67
2.3.6.1.1. <i>Présentation de l'unité d'Effentora®</i>	67
2.3.6.1.2. <i>Composition qualitative et quantitative</i>	67
2.3.6.2. Posologie et mode d'administration.....	68
2.3.6.2.1. <i>Mode et voie d'administration</i>	68
2.3.6.2.2. <i>Schéma de titrage</i>	68
2.3.6.2.3. <i>Conditions de conservation et d'élimination</i>	69
2.3.6.3. Propriétés pharmacocinétiques.....	69
2.3.6.4. Avis de la commission de transparence.....	69
2.3.7. Films oro-dispersibles : Breakyl®	69
2.3.7.1. Description de la forme pharmaceutique.....	69
2.3.7.1.1. <i>Présentation de l'unité de Breakyl®</i>	69
2.3.7.1.2. <i>Composition qualitative et quantitative</i>	70
2.3.7.2. Posologie et mode d'administration.....	70
2.3.7.2.1. <i>Mode et voie d'administration</i>	70
2.3.7.2.2. <i>Schéma de titrage</i>	70
2.3.7.2.3. <i>Conditions de conservation et d'élimination</i>	71
2.3.7.3. Propriétés pharmacocinétiques.....	71
2.3.7.4. Effets indésirables.....	71
2.3.7.5. Avis de la commission de transparence.....	72
2.4. Présentations galéniques destinées à la voie nasale.....	72
2.4.1. Rappels physiologiques sur la muqueuse nasale.....	72
2.4.2. Pharmacodynamique et modulation de l'absorption au niveau nasal.....	73
2.4.3. Solution pour pulvérisation nasale : Instanyl®	74
2.4.3.1. Description de la forme pharmaceutique.....	74
2.4.3.1.1. <i>Présentation de l'unité d'Instanyl®</i>	74
2.4.3.1.2. <i>Composition qualitative et quantitative</i>	74
2.4.3.2. Posologie et mode d'administration.....	74
2.4.3.2.1. <i>Mode et voie d'administration</i>	74
2.4.3.2.2. <i>Schéma de titrage</i>	75
2.4.3.2.3. <i>Conditions de conservation et d'élimination</i>	75
2.4.3.3. Propriétés pharmacocinétiques.....	75

2.4.3.4.	Effets indésirables.....	76
2.4.3.5.	Avis de la commission de transparence.....	76
2.4.4.	Solution pectinée pour pulvérisation nasale : Pecfent®	76
2.4.4.1.	Description de la forme pharmaceutique.....	76
2.4.4.1.1.	<i>Présentation de l'unité de Pecfent®</i>	76
2.4.4.1.2.	<i>Composition qualitative et quantitative</i>	77
2.4.4.2.	Posologie et mode d'administration.....	77
2.4.4.2.1.	<i>Mode et voie d'administration</i>	77
2.4.4.2.2.	<i>Schéma de titrage</i>	77
2.4.4.2.3.	<i>Conditions de conservation et d'élimination</i>	78
2.4.4.3.	Propriétés pharmacocinétiques.....	78
2.4.4.4.	Effets indésirables.....	78
2.4.4.5.	Avis de la commission de transparence.....	78
3.	Bilan sur les formes galéniques innovantes du fentanyl transmuqueux	78
3.1.	Avantages et limites des nouvelles présentations du fentanyl	78
3.2.	Données de sécurité et mises en garde	81
	<u>PARTIE IV : FICHES DE BONNE UTILISATION</u>	84
1.	Réflexion sur l'élaboration des fiches	84
1.1.	Intérêt et place dans le plan cancer 3	84
1.2.	Destinataires	85
1.3.	Réalisation	85
2.	Présentation des fiches de bonne utilisation	86
2.1.	Document destiné aux professionnels de santé	86
2.2.	Documents destinés aux patients	88
2.2.1.	Formes transmuqueuses buccales à libération immédiate.....	88
2.2.1.1.	Abstral®.....	88
2.2.1.2.	Actiq®.....	89
2.2.1.3.	Effentora®.....	90
2.2.1.4.	Breakyl®.....	91
2.2.2.	Formes transmuqueuses nasales à la libération immédiate.....	92
2.2.2.1.	Instanyl®.....	92
2.2.2.2.	Pecfent®.....	93
3.	Bonne utilisation du traitement de fond : cas particulier du dispositif transdermique	94
4.	Diffusion et évaluation des fiches par le biais des nouvelles technologies	95
	CONCLUSION	96
	BIBLIOGRAPHIE	97

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation simplifiée du trajet du message douloureux.....	11
Figure 2 : Coupe d'un nerf.....	12
Figure 3 : Les différents types de fibres afférentes.....	13
Figure 4 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle épinière.....	14
Figure 5 : Trajet spinal des fibres nerveuses nociceptives.....	15
Figure 6 : Trajet des voies des sensibilités extra-lemnisciales.....	16
Figure 7 : Illustration de la théorie du portillon.....	17
Figure 8 : Hyperalgésie primaire.....	18
Figure 9 : Hyperalgésie secondaire.....	19
Figure 10 : Interactions entre les différentes substances libérées par les cellules immunitaires, les capillaires sanguins et les terminaisons nerveuses périphériques lors d'une lésion tissulaire.....	20
Figure 11 : Échelle d'évaluation de la qualité de vie chez un patient douloureux.....	22
Figure 12 : Echelle verbale simple.....	23
Figure 13 : Échelle numérique.....	23
Figure 14 : Échelle visuelle analogique (EVA)	24
Figure 15 : Questionnaire douleur de Saint Antoine.....	25
Figure 16 : Échelle CHEOPS.....	26
Figure 17 : Échelle de visages : <i>facial pain scale</i> , utilisée à partir de 4 ans.....	26
Figure 18 : Composantes de la douleur chronique.....	29
Figure 19 : Enquête ADEPI : délai du soulagement en fonction du traitement de l'accès douloureux paroxystique.....	30
Figure 20 : Schéma de biosynthèse des prostaglandines.....	36
Figure 21 : Analogie structurale entre l'architecture moléculaire de la codéine et de la morphine.....	38
Figure 22 : Présentation du pavot : <i>Papaver somniferum</i>	39
Figure 23 : Récapitulatif des sites d'action des antalgiques.....	44
Figure 24 : Formule chimique du citrate de fentanyl.....	47
Figure 25 : Schéma d'une coupe de peau, avec mise en évidence de l'organisation du derme.....	54
Figure 26 : Présentation de Durogésic® 50 µg/h.....	55
Figure 27 : Schéma d'une coupe de la muqueuse buccale.....	58
Figure 28 : Présentation d'une unité d'Actiq® dosée à 400 µg.....	61
Figure 29 : Schéma de la prise en main de l'unité d'Actiq®.....	62
Figure 30 : Présentation de la spécialité Abstral®.....	64
Figure 31 : Modalités de prise de la spécialité Abstral®.....	65
Figure 32 : Schéma de titrage d'Abstral®.....	66
Figure 33 : Présentation de la spécialité Effentora®.....	67
Figure 34 : Ouverture et mode d'administration de l'unité d'Effentora®.....	68
Figure 35 : Présentation de la spécialité Breakyl®.....	69
Figure 36 : Différents dosages (en µg) et tailles de Breakyl®.....	70
Figure 37 : Schéma de titrage avec Breakyl®.....	71
Figure 38 : Schéma de la cavité nasale.....	73
Figure 39 : Présentation d'Instanyl® multidose et unidose.....	74
Figure 40 : Schéma de titrage d'Instanyl®.....	75
Figure 41 : Présentation de l'unité de Pecfent®.....	77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Substances chimiques périphériques.....	19
Tableau II : Syndromes douloureux chez les patients atteints de cancer.....	27
Tableau III : Effets engendrés par la liaison aux récepteurs aux opiacés.....	40
Tableau IV : Tableau référence de doses équivalents.....	45
Tableau V : Principaux effets indésirables de l'OTFC.....	52
Tableau VI : Facteurs de modulation de l'absorption cutanée d'un principe actif.....	54
Tableau VII : Équivalences entre morphine et Durogésic®.....	56
Tableau VIII : Tableau comparatif des caractéristiques des différents dosages de Durogésic® et de Matrifen®.....	57
Tableau IX : Couleur et composition des différents dosages d'Actiq®.....	61
Tableau X : Schéma de titrage d'Actiq®.....	62
Tableau XI : Tableau comparatif des caractéristiques des différents dosages d'Abstral®.....	64
Tableau XII : Tableau des dosages complémentaires d'Abstral® au cours de l'adaptation posologique.....	66
Tableau XIII : Comparaison de l'OTFC avec les autres voies.....	79
Tableau XIV : Avantages et limites de l'administration de médicaments par voie transmuqueuse.....	79
Tableau XV : Tableau comparatif des caractéristiques des spécialités à base de fentanyl transmuqueux buccal.....	80
Tableau XVI : Tableau comparatif des caractéristiques des spécialités à base de fentanyl transmuqueux nasal.....	81
Tableau XVII : Récapitulatif des motifs de surveillance renforcée des spécialités à base de fentanyl transmuqueux par l'ANSM.....	83

Introduction

La douleur est une manifestation extrêmement courante chez les patients cancéreux : trois quarts d'entre eux y seraient significativement confrontés au cours de la pathologie, et ce d'autant plus que le stade de la maladie est avancé. Ressentie différemment selon les patients, sa caractérisation et le traitement adéquat s'avèrent souvent compliqués. En effet la douleur en oncologie comporte une composante continue à laquelle s'ajoutent des exacerbations brèves de douleurs sévères : on parle d'accès douloureux paroxystiques (ADP). Parmi les différentes classes thérapeutiques d'analgésiques existantes, la prise en charge classique de ces douleurs repose sur un traitement par opioïdes à libération modifiée pour la douleur de fond, et des opioïdes oraux à libération immédiate (morphine ou oxycodone) pour les accès douloureux paroxystiques. Sachant que les ADP se manifestent sur un terrain douloureux chronique contrôlé, la complémentarité des traitements est primordiale.

Il se trouve que la molécule de fentanyl possède des caractéristiques intéressantes pour ces traitements de la douleur aiguë : ses propriétés thérapeutiques et structurelles en font un traitement de choix pour les ADP. En effet la rapidité d'action recherchée dans les traitements des ADP impose la voie transmuqueuse par rapport à la voie orale. Bien adapté à l'administration transmuqueuse nasale ou buccale, le fentanyl se retrouve de fait dans des spécialités apparues très récemment sur le marché des médicaments antalgiques à passage transmuqueux, et aux formes galéniques innovantes : Actiq®, Abstral®, Effentora®, Breakyl®, Instanyl® et Pecfent®. Le fentanyl est également la molécule présente dans des spécialités destinées au traitement de la douleur de fond, sous la forme de dispositifs transdermiques.

Les innovations au niveau des formes galéniques ont pour but d'optimiser la lutte contre les douleurs tout en apportant un confort et une observance accrus pour le patient. Cependant les modalités d'usage de ces nouveaux médicaments diffèrent des traitements antalgiques oraux habituels et peuvent ne pas être bien comprises par le patient. Se pose alors le problème du mésusage du médicament, avec des risques de surdosage, d'effets indésirables accrus ou au contraire d'une absence de soulagement de la douleur. Les risques de mésusages sont très importants avec les spécialités évoquées ci-avant, surtout dans un contexte oncologique où la douleur n'est qu'un symptôme d'une pathologie grave, et la présence d'autres traitements peut induire le patient en erreur. Malgré une démocratisation progressive, les spécialités à base de fentanyl transmuqueux ne sont encore que trop rarement prescrites et mal connues des professions médicales en dehors des centres hospitaliers. La rédaction de fiches de bon usage apparaît donc comme nécessaire à la fois pour le patient mais aussi pour les professionnels de santé qui doivent prodiguer les bons conseils lors de la prescription, de la délivrance et de l'administration du traitement.

Après une première partie consacrée à l'étude du phénomène douloureux en insistant plus particulièrement sur les ADP, nous envisagerons ensuite les différentes approches du traitement antalgique, puis nous traiterons les spécialités à base de fentanyl en fonction de leurs voies d'administrations innovantes et les comparerons pour en souligner l'intérêt, avant de finir sur l'élaboration et la présentation des fiches de bon usage de ces spécialités.

PARTIE I : Physiopathologie de la douleur

1 Le phénomène de la douleur

1.1 Généralités

1.1.1 Définition de la douleur

L'International Association of Study of Pain (IASP) définit la douleur ainsi : « sensation et émotion désagréables associées à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou présentées en des termes décrivant de telles lésions »¹.

Douleur et survie

La douleur est une expérience universelle du règne animal. Elle joue un rôle d'une importance capitale : c'est en effet notre principal moyen de connaître l'état, l'intégrité de nos organes.

La douleur nous permet également de suivre l'évolution d'un traumatisme ou d'évaluer sa gravité. Elle nous oblige ainsi à adopter des comportements de garde afin d'éviter d'aggraver une blessure par exemple.

L'omniprésence de la douleur au quotidien est indiscutable : prenons l'exemple du sommeil. En effet, la force naturelle qui nous pousse à ne pas demeurer couché dans la même position pendant des heures s'explique en partie par l'inconfort produit par l'ischémie de la région du corps qui risque de voir sa circulation sanguine entravée.

La fonction biologique de la douleur est donc d'assurer la détection des stimulations susceptibles de menacer l'intégrité physique. Mais cette fonction de signal d'alarme n'est pas toujours fiable puisque nombre d'affections, tels que le cancer, peuvent débuter sans aucune douleur.

Dans le cadre de la pratique clinique, la douleur est utile car elle informe le malade d'un dysfonctionnement, elle aide le clinicien à en identifier la cause et à poser un diagnostic.

Pathologie

Le rôle utile de la douleur, sous forme d'avertissement, peut s'effacer au profit de manifestations douloureuses représentant une menace pour l'organisme. Ces douleurs, d'origine inconnue, persistantes et parfois très intenses ne semblent pas avoir d'utilité pour l'individu. Dans ce cas particulier, la douleur est considérée comme une pathologie à part entière. Il convient donc de tenter de la soulager par des traitements appropriés, malgré son origine idiopathique². En effet, la douleur peut manifester ses effets néfastes de plusieurs façons comme la perte de sommeil ou d'appétit. La douleur a donc un effet direct sur la qualité de vie du patient : elle impacte sur la volonté de vivre et peut même parfois conduire au suicide³.

Il est de plus en plus clairement démontré que la douleur peut accélérer la croissance de tumeurs par une inhibition des fonctions immunitaires⁴. Dès lors, le contrôle de la douleur apparaît comme vital pour les patients qui souffrent de cancer⁵.

Subjectivité

La douleur a une composante subjective faisant appel à différents mécanismes et interprétations, qui peuvent être de nature physiologique, comme la blessure, ou encore psychologique, comme l'anticipation d'une blessure.

Par exemple, des crampes abdominales associées à un cancer de l'intestin peuvent apparaître beaucoup plus pénibles que si elles étaient liées à des colites passagères. Bien que la douleur à proprement parler soit d'intensité comparable, l'une est pourtant bien plus désagréable que l'autre. Dans ce cas, la souffrance est associée à la gravité de la maladie, à la fatalité de ses conséquences.

Ainsi, tous ces éléments psycho-socio-culturels empêchent d'établir un lien direct entre une intensité de stimulation nocive et une intensité de douleur ressentie. Le traitement doit donc tenir compte de ces différentes dimensions afin de soulager le patient qui souffre.

1.1.2 Les composantes de la douleur

On distingue différentes composantes qui peuvent coexister, s'influencer ou s'exprimer indépendamment les unes des autres⁶.

1.1.2.1 Composante nociceptive

La nociception désigne le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la sensation douloureuse. Elle correspond à l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et réagir à des stimulations internes et externes. Il s'agit de l'activité nerveuse engendrée par une stimulation qui peut être potentiellement dangereuse pour l'organisme et elle représente l'activité nerveuse avant qu'elle ne soit traitée par les centres nerveux supérieurs. Une stimulation nociceptive peut être perçue comme douloureuse ou non^{7,8}.

La seule activation des fibres responsables de la conduction nociceptive n'est pas une condition suffisante pour provoquer de la douleur. D'une part, un seuil minimal d'activation doit être atteint et, d'autre part, de nombreux mécanismes peuvent bloquer ces afférences.

1.1.2.2 Composante sensori-discriminative

Il s'agit de des mécanismes neurophysiologiques qui permettent de décoder la qualité (fourmillement, piquûre), l'intensité, la localisation du message douloureux⁹. Bien qu'indispensable dans la description de la douleur ressentie, cette composante est totalement subjective. Il n'y a pas de corrélation parfaite entre la douleur et la nociception. La douleur est donc une perception plus qu'une sensation.

1.1.2.3 Composante affective et émotionnelle

Cette composante est celle qui rend compte du côté désagréable de la douleur : la souffrance. C'est une réponse affective négative qui peut être générée par la douleur ou d'autres expériences désagréables, anxiogènes. L'apprentissage, la mémoire et les expériences passées jouent un rôle important¹⁰.

Certains changements d'attitude, certains états émotionnels ou affectifs s'expliquent par la douleur¹¹. L'évaluation du patient s'attache donc toujours à rechercher l'existence d'une dépression sous-jacente avec des symptômes évocateurs tels que l'insomnie, la fatigabilité et des troubles de l'humeur, de l'appétit ou de la libido⁷.

1.1.2.4 Composante cognitive et comportementale

Elle se rapporte aux comportements qui peuvent être associés à la présence de douleur. Il peut s'agir d'un réflexe d'évitement, du langage ou encore une position antalgique. Comme les autres aspects abordés précédemment, les comportements de douleur peuvent exister sans douleur et vice versa.

Interviennent dans cette composante les expériences personnelles, le rapport au milieu médical ou la perception des sentiments des proches.

1.1.3 Les différents mécanismes des douleurs

Les douleurs ne sont pas toutes identiques et l'on peut bien parler de « types de douleurs » différents, classés en groupes et traités différemment selon les cas^{12,13}.

1.1.3.1 Douleurs par excès de nociception

Ce mécanisme est le plus couramment rencontré lors de manifestations douloureuses aiguës (traumatiques, infectieuses). Il intervient également lors de pathologies chroniques persistantes (par exemple le cancer)¹¹.

Ce phénomène fait intervenir des récepteurs périphériques qui sont stimulés à outrance par un processus pathologique⁹. Il n'y a pas d'atteinte anatomique du nerf véhiculant la sensation douloureuse. Les lésions tissulaires qui induisent ce type de douleur peuvent être d'origine somatique (peau, muscle, articulation) ou viscérale. La douleur par excès de nociception intervient de façon vitale dans les reflexes (retrait) et est généralement prise en charge par des antalgiques de palier I, des anti-inflammatoires voire des opiacés selon l'intensité de la douleur¹⁴.

1.1.3.2 Douleurs inflammatoires

Les douleurs inflammatoires sont la conséquence d'une hyperalgie survenant lors du processus de réparation tissulaire secondaire à une lésion. Elles jouent un rôle algésiogène et participent à la guérison de la blessure.

Cette inflammation périphérique a pour origine l'activation des cellules participant à la réparation des cellules endommagées (macrophages, mastocytes, granocytes neutrophiles). Les principaux traitements à envisager dans ce cas-là seront en première intention les anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais aussi les inhibiteurs de la cyclooxygénase de type II (COX-2 ou coxib) pour leurs effets plus spécifiques sur la COX-2.

1.1.3.3 Douleurs neuropathiques

Ces douleurs sont également appelées douleurs par excès de désafférentation et sont les conséquences d'une atteinte lésionnelle du système nerveux (périphérique ou central).

Plusieurs mécanismes se présentent: la compression d'un tronc, d'une racine ou d'un plexus (tumeur) ; l'atteinte porte alors sur le système de transmission des messages douloureux. D'autres sont liés à des défaillances des systèmes de contrôle et non plus à une compression persistante.

Les principales causes de douleurs neuropathiques sont : un membre amputé et plus généralement la section d'un nerf, le zona, la paraplégie ou dans un contexte de maladie cancéreuse.

Les manifestations douloureuses combinent une douleur de type brûlure continue à une composante fulgurante de type de décharges électriques et des dysesthésies (fourmillements). Ces douleurs sont habituellement insensibles aux antalgiques usuels et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les traitements médicamenteux d'action centrale sont les suivants : les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine) et les antiépileptiques (carbamazépine, clonazépam, valproate de sodium) pour la composante fulgurante. Les dérivés opioïdes et les techniques de neurostimulation sont également utilisés.

1.1.3.4 Douleurs mixtes

Elles associent les douleurs de type excès de nociception et excès de désafférentation et sont souvent impliquées dans les douleurs cancéreuses.

1.1.3.5 Douleurs psychogènes

Ces douleurs, souvent oubliées ou négligées, coexistent pourtant souvent avec les autres types évoqués ci-avant et il peut s'avérer compliqué de reconnaître l'impact des différents mécanismes les uns sur les autres. Dans un contexte douloureux en oncologie, il s'agit essentiellement d'une composante psychologique qui est associée à un autre mécanisme de douleur. La prise en charge de ce type de douleur peut nécessiter l'aide d'un psychiatre ou d'un psychologue.

1.2 Physiologie de la douleur

La douleur est un message dont le trajet à travers l'organisme permet la compréhension du mécanisme et de la physiologie du phénomène algique (figure 1).

Entre le stimulus nociceptif initial et la douleur ressentie se succèdent quatre étapes marquées par une série de réactions chimiques et électriques : la transduction, la transmission, la modulation et la perception.

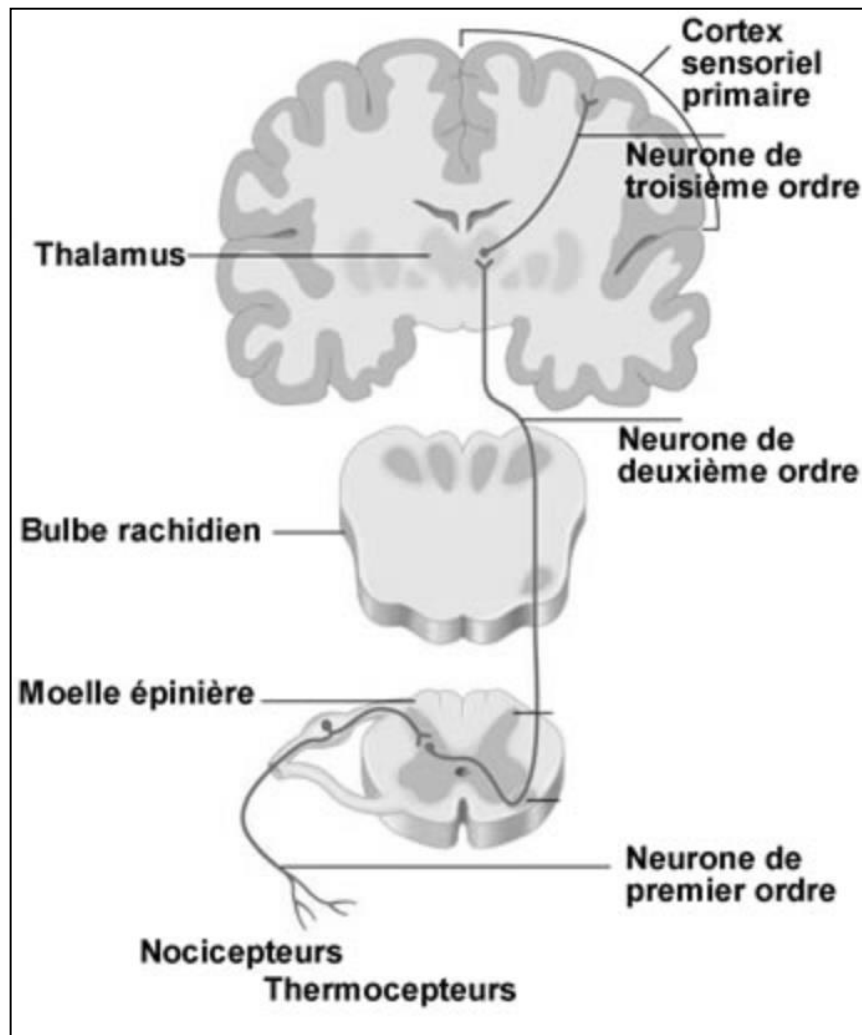


Figure 1 : Représentation simplifiée du trajet du message douloureux

1.2.1 La transduction

Ce phénomène rend compte de la transformation d'un stimulus mécanique ou thermique en énergie chimioélectrique dans les terminaisons nerveuses sensorielles spécialisées.

Un stimulus appliqué peut être ignoré par certains récepteurs mais perçu par d'autres. Les récepteurs nociceptifs (ou nocicepteurs) sensibles au stimulus le transforment, par **transduction**, en influx nerveux.

Les messages nociceptifs résultent de la mise en jeu de terminaisons nerveuses libres amyéliniques dans les tissus (cutanés, musculaires, articulaires) ainsi que dans la paroi des viscères. Ces terminaisons véhiculent le message douloureux par l'intermédiaire de fibres qui se distinguent par leur diamètre et par la présence ou non d'une gaine de myéline¹⁵. Toutes les fibres ne sont pas exclusives de la douleur et certaines d'entre elles conduisent les modalités somesthésiques classiques (température, pression)¹⁶.

Les afférences nociceptives

On distingue 3 types de fibres nerveuses (figure 2), qui diffèrent par leur calibre, leur myélinisation et la rapidité avec laquelle elles peuvent transmettre le message nerveux.

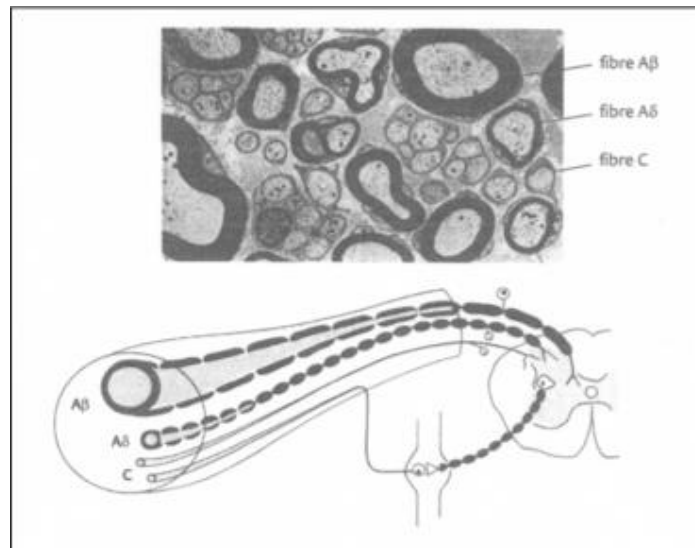


Figure 2 : Coupe d'un nerf

1.2.1.1 Les fibres A β

Les fibres A β sont myélinisées, de gros calibre (7 à 14 μm) et caractérisées par une conduction rapide (30 à 70 m/s). Elles conduisent essentiellement des informations qui ne sont pas nociceptives mais peuvent en revanche moduler l'influx nerveux douloureux. La quasi totalité des fibres A β sont des mécanorécepteurs dont le seuil de réponse est très bas (figure 3). Ces fibres ne transmettent des renseignements que sur des stimuli de faible intensité, elles ne sont pas considérées comme des récepteurs nociceptifs *stricto sensu*. Néanmoins, dans certaines conditions, les afférences des fibres A β peuvent être interprétées comme une douleur (allodynie). Elles peuvent participer à l'inhibition d'un message nociceptif (théorie du « portillon »¹⁷ ou *gate control*, évoquée dans la suite de ce travail).

1.2.1.2 Les fibres A δ

Les fibres A δ sont également myélinisées, mais de calibre plus restreint (1 à 6 μm). La conduction de l'influx nerveux y est d'une rapidité moindre que pour les fibres A β (6 à 28 m/s). Elles ont un seuil de recrutement élevé et assurent la transmission rapide et précise de l'information nociceptive (« première douleur »). Le ressenti est une douleur brève et bien localisée s'apparentant à une piqûre. On distingue deux catégories de fibres A δ :

- Les nocicepteurs mécaniques (20% des fibres A δ cutanées¹⁸), qui répondent aux stimulations mécaniques intenses.
- Les nocicepteurs mécanothermiques, qui répondent aux stimuli mécaniques et thermiques. Il en existe deux types, I et II, la réponse étant plus rapide pour les nocicepteurs mécanothermiques de type II¹⁹.

Il est à noter qu'une stimulation thermique sur les fibres A δ peut diminuer le seuil de réponse (phénomène d'hyperalgésie).

1.2.1.3 Les fibres C

Les fibres C sont de petites fibres amyéliniques (0,3 à 1,6 μm) et lentes (0,6 à 1,8 m/s). Elles sont responsables de la seconde douleur ou douleur lente, plus tardive, diffuse et s'apparentant à une brûlure. On estime que les trois quarts des fibres nerveuses périphériques sont des fibres de type C. À l'instar des fibres A δ , ces fibres ne présentent aucune activité spontanée lorsqu'elles ne sont pas stimulées¹⁹.

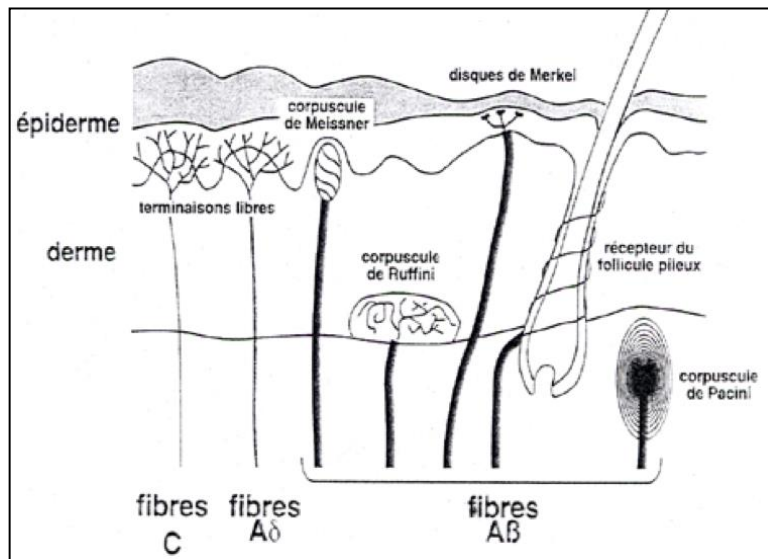


Figure 3 : Les différents types de fibres afférentes

1.2.2 L'activation et la transmission de la nociception

En théorie, le trajet de l'influx nerveux cutané vers le système nerveux central est relativement simple : activé par le stimulus et par la séquence ultérieure d'événements, le nocicepteur transmet le message douloureux à la fibre nerveuse, ce message pénètre alors le système nerveux central par la racine (postérieure, rachidienne ou crânienne) du nerf auquel il appartient. Cependant, la progression du message nociceptif se révèle bien plus complexe. En effet, les différents récepteurs, nociceptifs ou autres, sont très nombreux et leurs champs de réception se chevauchent. Un même stimulus active donc toujours, à des degrés divers, plus d'un récepteur.

1.2.2.1 Voies de la douleur

Rappel physiologique

Le système nerveux central (SNC) est le centre supérieur qui joue un rôle d'intégration et de régulation de l'information pour tout le corps. Il est formé de plusieurs structures, allant de la moelle épinière à l'encéphale.

Protégée par la colonne vertébrale, la moelle épinière est subdivisée en cinq parties (moelle cervicale, thoracique, lombaire, sacrée et coccygienne), où prennent naissance les 31 paires de nerfs rachidiens. Chaque nerf rachidien possède deux racines dans la moelle : la racine dorsale ou « sensitive », et la racine ventrale ou « motrice ».

En coupe transversale, la moelle est constituée de deux parties distinctes :

-Une partie centrale en forme de « H » appelée la substance grise. Elle contient les corps cellulaires des cellules nerveuses. Les parties situées vers l'avant sont les cornes antérieures ou ventrales et elles reçoivent les afférences motrices, alors que les parties situées à l'arrière, appelées cornes postérieures ou dorsales, reçoivent les afférences sensibles. La substance grise est subdivisée en dix lames (I à X) qui se différencient les unes des autres par l'apparence, la tailles, l'orientation et la densité de leurs neurones.

-Une partie périphérique : la substance blanche, subdivisée de chaque côté en cordons antérieur, postérieur et latéral. Elle est constituée d'axones qui montent et descendent le long de la moelle et transmettent les messages de celle-ci au cerveau et vice-versa.

Terminaisons des afférences nociceptives

Les messages nociceptifs véhiculés par les fibres périphériques gagnent, par l'intermédiaire des racines dorsales, les cornes postérieures de la moelle épinière en vue de faire un premier contact synaptique avec les neurones secondaires (ou neurones de projection ou protoneurones)²¹.

Indissociées à leur arrivée aux cornes postérieures, les fibres se séparent en deux groupes à l'approche de la moelle épinière. Les grosses fibres Aβ occupent la position dorso-médiane par rapport à la racine dorsale, alors que les fibres nociceptives Aδ et C occupent la position ventro-latérale et cheminent par la voie de Lissauer avant de pénétrer dans la corne dorsale.

Les fibres $A\delta$ et C aboutissent principalement au niveau des couches superficielles de la corne dorsale de la moelle (lames I et II) et, pour le cas des fibres afférentes provenant des viscères et des tissus profonds, au niveau des lames I et V (figure 4).

Les cornes postérieures renferment un important réseau de convergences synaptiques mettant à contribution des fibres collatérales et des interneurones. Ce réseau neuronal complexe renferme une multitude de neurotransmetteurs et une importante mosaïque de récepteurs qui peuvent moduler les afférences nociceptives avant qu'elles ne soient transmises vers les centres supérieurs. On y rencontre ainsi les neurones secondaires, qui permettent de faire transiter le message nociceptif vers les centres supérieurs, mais aussi de moduler l'information nociceptive transmise à ces centres. Ces neurones secondaires se divisent en deux groupes: les neurones de projections nociceptifs spécifiques et les neurones de projections non spécifiques ou à large gamme dynamique.

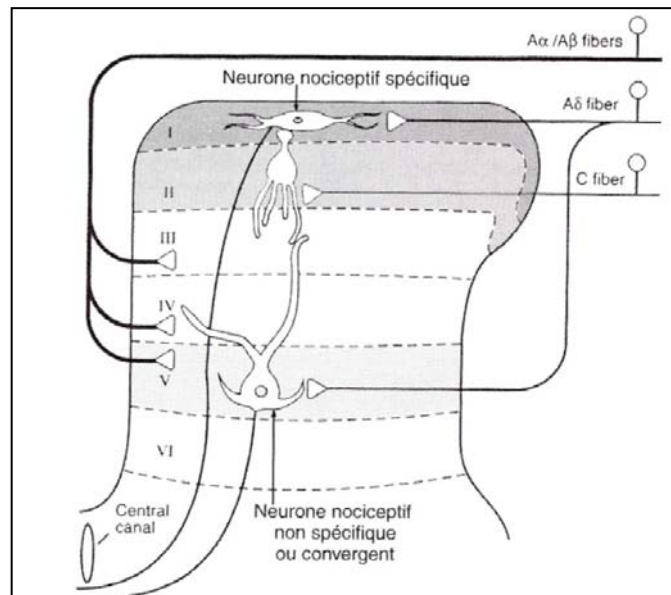


Figure 4 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle épinière²¹

1.2.2.1.1 Les faisceaux ascendants

L'influx nociceptif chemine de l'étage spinal aux centres supérieurs par l'intermédiaire de la moelle épinière, plus précisément au niveau du quadrant antéro-latéral (figure 5). Les voies nociceptives s'articulent selon 2 faisceaux :

- Le faisceau spinothalamique latéral dont les fibres ont des afférences rapides avec des champs récepteurs relativement précis qui se projettent vers le thalamus.
- Le faisceau spinoréticulaire ou médian dont les fibres ont des afférences avec des champs récepteurs plus larges, qui couvrent quelques fois l'ensemble du corps, la majorité provenant de fibres C lentes. Les projections se font vers des régions du tronc cérébral (substance grise périaqueducale : SGPA et noyau raphé magnus : NRM), du thalamus et du cortex qui jouent des rôles majeurs dans la mémoire et les émotions.

L'acheminement des informations non nociceptives en provenance des fibres $A\beta$ suit quant à lui principalement la voie des cordons postérieurs (voie lemniscale).

Néanmoins, des études ont démontré que la région médiane des cordons postérieurs joue un rôle important dans le transport des afférences viscérales, dont des afférences nociceptives²².

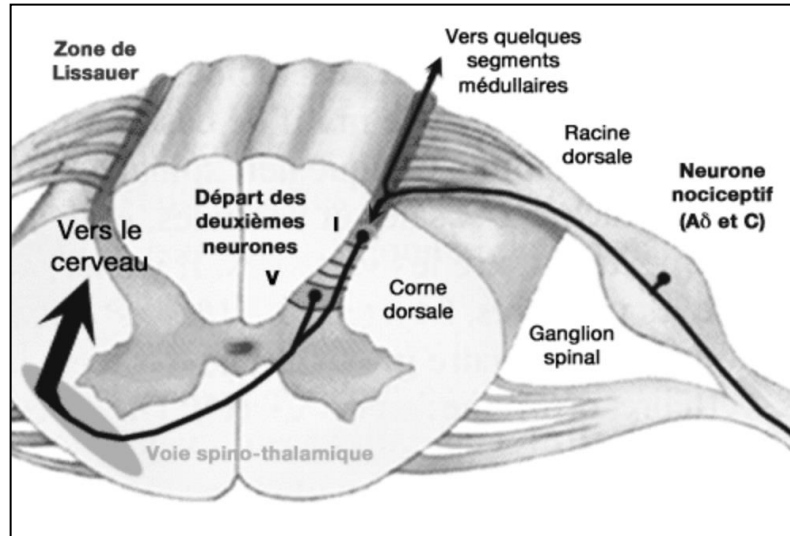


Figure 5 : Trajet spinal des fibres nerveuses nociceptives

1.2.2.1.2 Les structures supraspinales

Le thalamus

Avant d'être acheminés vers les centres supérieurs, les neurones secondaires des voies spinothalamiques et spinoréticulaires se projettent à leur tour vers les noyaux du thalamus (figure 6). Les noyaux thalamiques qui reçoivent les afférences des voies nociceptives peuvent être divisés en deux groupes :

- Les noyaux du complexe ventro-basal reçoivent principalement leurs afférences en provenance de la voie spinothalamique et se projettent à leur tour vers le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (S1 et S2). La composante sensori-discriminative de la douleur, c'est à dire l'information concernant la localisation et l'identification du stimulus douloureux (nature et intensité), est attribuée à ces projections somatosensorielles.
- Les noyaux du complexe ventro-postero-médian reçoivent principalement leurs afférences de la voie spinoréculaire et se projettent à leur tour vers le lobe frontal et le système limbique. Ces deux dernières cibles sont tenues responsables de la composante motivo-affective de la douleur, une composante associée à une sensation désagréable et au désir d'échapper à ces souffrances. Cette composante est totalement dissociée de la localisation et de la nature du stimulus²³.

Les formations réticulées

Différents éléments de cette structure sont concernés :

- Le noyau giganto-cellulaire de la formation réticulée bulbaire joue un rôle important dans l'élaboration de réactions comportementale en réponse à des stimulations nociceptives.
- La substance grise périaqueducule et certains noyaux du raphé interviennent dans la modulation et la transmission de l'information nociceptive²⁴.

Le cortex

Ce n'est qu'une fois l'information nociceptive arrivée au cortex que nous pouvons vraiment parler de douleur, puisque la douleur est une perception. Quatre structures corticales entrent en jeu : le cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2), le cortex cingulé antérieur (CCA) et le cortex insulaire (CI). Les deux premières structures (S1 et S2) sont principalement liées à la composante sensori-discriminative de la douleur, ce qui fournit des informations précises sur la localisation, l'intensité et toutes les autres caractéristiques de la stimulation nociceptive. Les deux suivantes (CCA et CI) interviennent davantage dans la composante affective et émotionnelle de la douleur.

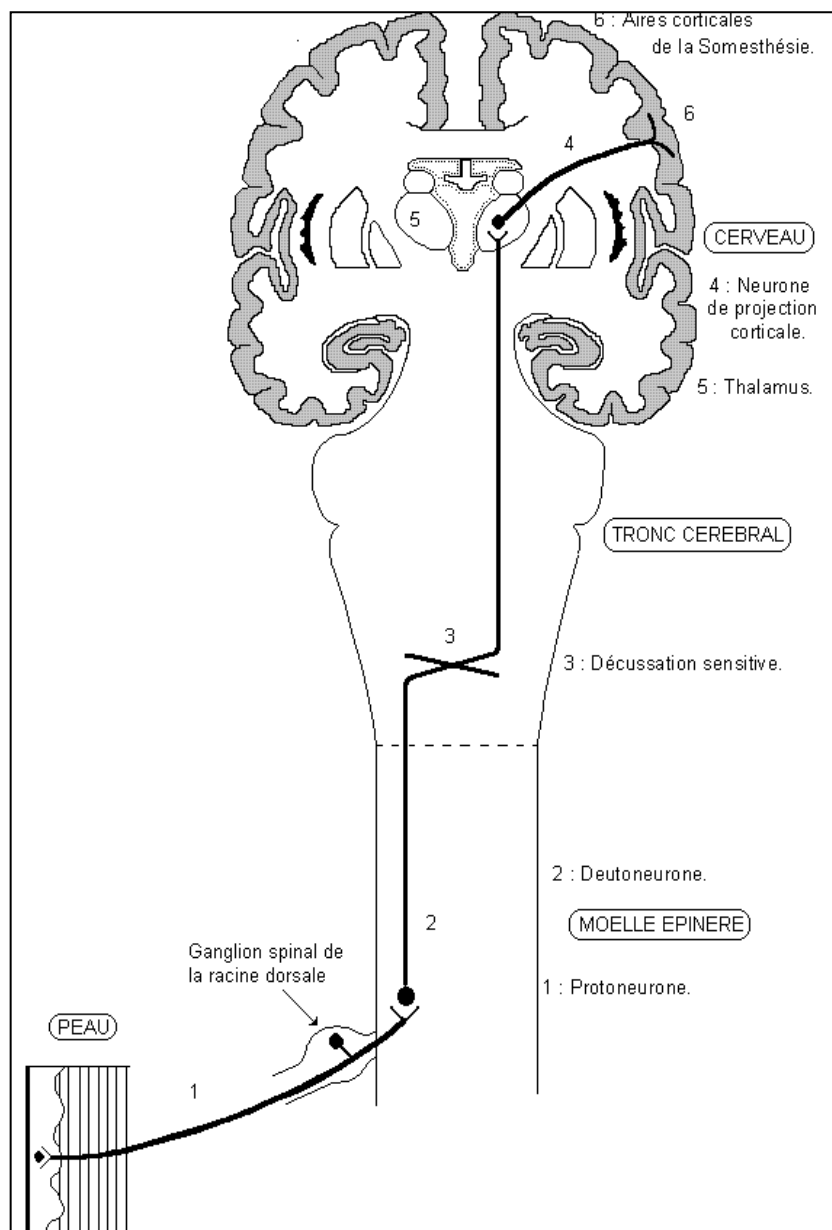


Figure 6 : Trajet des voies des sensibilités extra-lemnisciales²²

1.2.2.2 Mécanismes endogènes de modulation de la douleur

Il est fondamental d'envisager l'information nociceptive comme un signal qui peut être modulé dès son arrivée dans la moelle épinière et aux différents niveaux du SNC. Cette modulation peut être soit excitatrice et augmenter la réponse nociceptive, soit inhibitrice et produire une analgésie endogène. Des dérèglements d'un ou plusieurs de ces mécanismes endogènes de modulation peuvent être la cause de douleurs chroniques. Les douleurs persistantes n'ont donc pas uniquement comme origine une augmentation des afférences nociceptives, mais peuvent aussi résulter d'une baisse de l'inhibition ou d'une augmentation de l'excitation centrale.

1.2.2.2.1 Contrôle au niveau spinal

La théorie du « gate control »¹⁷ de Melzack et Wall a été découverte en 1965 ; elle propose un nouveau mécanisme de contrôle médullaire de la douleur : l'intégration du message douloureux s'effectue de la même façon qu'une porte qui s'ouvre et se ferme selon les fibres qui sont stimulées (figure 7). D'après cette théorie, il y a soit passage du message nociceptif vers les centres supérieurs et donc douleur, soit arrêt et blocage de ce message au niveau spinal et donc absence de douleur.

Cela s'explique par l'existence, au niveau de la substance gélatineuse de Rolando, d'interneurones inhibiteurs de la transmission entre les fibres afférentes et les neurones médullaires. En effet, les afférences

nociceptives provenant des fibres de petit calibre $A\delta$ et C bloquent ces interneurons inhibiteurs, facilitant ainsi le passage de l'influx nociceptif vers les centres supérieurs.

À l'opposé, la stimulation des afférences non nociceptives à gros calibre (fibres $A\beta$) permet de recruter les interneurons inhibiteurs susnommés et donc stopper cet influx nociceptif.

La stimulation sélective des fibres afférentes de gros calibre non nociceptives soulage donc la douleur par réduction de l'influx nerveux douloureux vers le cortex en bloquant les fibres de petit calibre $A\delta$ et C. Il faut tout de même préciser que cette inhibition est segmentaire et qu'elle n'agit que sur le territoire cutané stimulé.

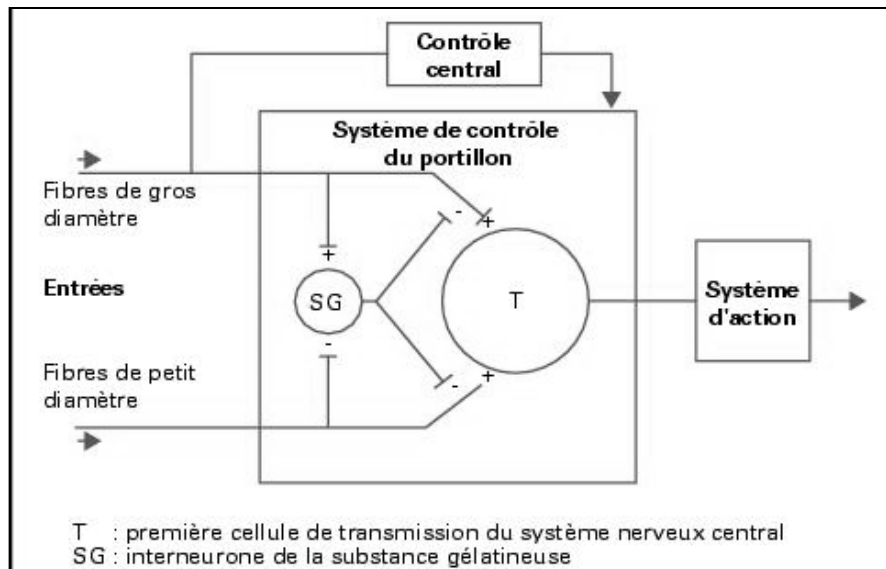


Figure 7 : Illustration de la théorie du portillon

1.2.2.2.2 Mécanismes descendants

Reynolds découvre en 1969 qu'une stimulation de la substance grise périaqueducale (SGPA) dans tronc cérébral produit un effet analgésique chez le rat.

À la fin des années 1970, Le Bars²⁵ affirme qu'une stimulation douloureuse, en plus de conduire l'information nociceptive vers les centres supérieurs par la voie spinothalamique, envoie également des afférences vers la SGPA du mésencéphale et le noyau raphé magnus (NRM) du bulbe rachidien qui eux-mêmes envoient des efférences inhibitrices vers différents segments de la moelle épinière, ce qui produit une inhibition diffuse. Il complète donc la théorie de Reynolds. Ce phénomène est nommé contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN).

Il a été montré que des régions comme la SGPA, à l'origine des voies descendantes sérotoninergiques, ou encore le NRM, à l'origine des voies noradrénergiques, étaient responsables du recrutement d'interneurones enképhalinergiques dans la moelle, à l'origine d'une action analgésique. En effet, l'action médullaire du NRM et de la SGPA est rendue possible grâce à des récepteurs noradrénergiques concentrés dans les lames supérieures de la moelle. La sérotonine, issue des neurones sérotoninergiques, agit directement au niveau post-synaptique sur les neurones de la corne dorsale pour les inhiber. Elle agit également sur des interneurons enképhalinergiques qui interviennent au niveau post-synaptique sur les cellules de la corne dorsale et produisent la réponse analgésique.

Mieux comprendre les mécanismes inhibiteurs descendants permet de mieux apprécier le potentiel analgésique de certains médicaments sérotoninergiques et noradrénergiques, comme certains antidépresseurs.

1.2.2.2.3 Contrôle au niveau des centres supérieurs

Les centres supérieurs du SNC sont d'une grande importance dans le phénomène de modulation endogène de la douleur. À partir du tronc cérébral et du thalamus, les afférences nociceptives établissent des liens, directs et indirects, vers le système limbique et le cortex frontal. Ces régions sont étroitement associées à la mémoire et aux émotions. Elles affectent la perception de la douleur et modulent surtout l'aspect désagréable de celle-ci (composante affective et émotionnelle). Ce principe est retrouvé dans des thérapeutiques dites de « techniques mentales » comme l'hypnose ou la relaxation, où la composante émotionnelle de la douleur est

significativement réduite grâce à un contexte de suggestion de douleur moins désagréable. La modulation de la douleur persiste parfois bien au-delà de la période de la pratique mentale.

1.2.2.3 Hyperalgésie primaire et secondaire

L'hyperalgésie est réponse exagérée à la suite d'un stimulus normalement douloureux. Il s'agit d'une amplification excessive de l'influx nerveux nociceptif.

On différencie arbitrairement une zone d'hyperalgésie primaire, qui se superpose à la zone de lésion tissulaire avec des mécanismes de sensibilisation essentiellement périphériques et la zone d'hyperalgésie secondaire, où prédominent les mécanismes centraux.

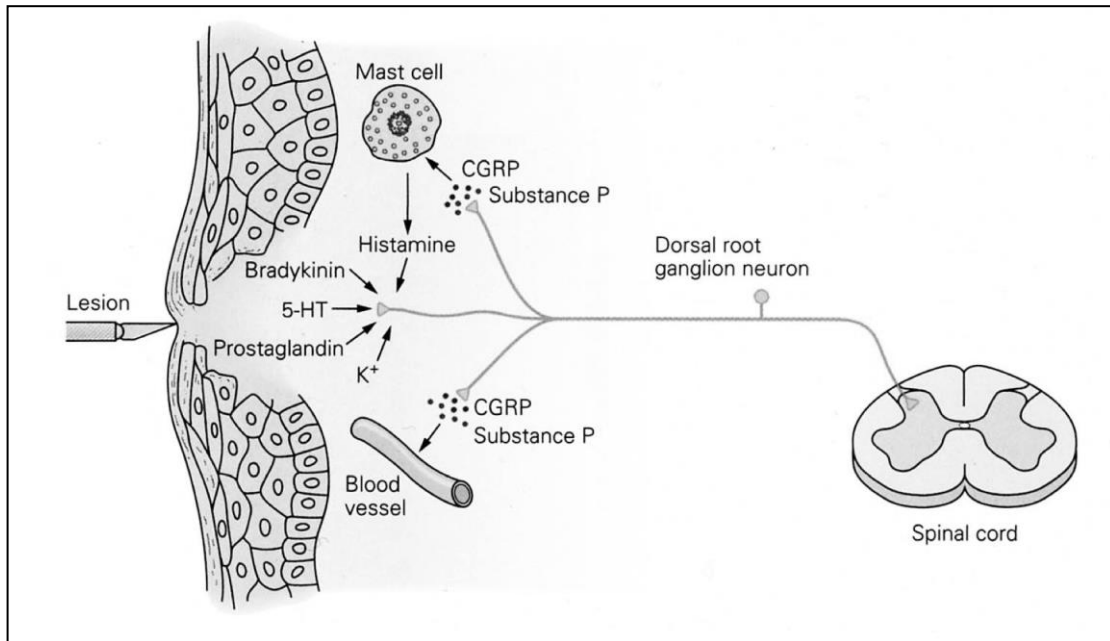


Figure 8 : Hyperalgésie primaire²⁶

L'hyperalgésie primaire concerne les tissus lésés ; les substances libérées augmentent l'inflammation au niveau lésionnel. Elle se traduit par une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs (allodynie) voire une activité spontanée (figure 8).

L'hyperalgésie secondaire concerne les tissus sains péri-lésionnels, les fibres adjacentes sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone. Cette amplification du message nociceptif joue un rôle dans le déclenchement de l'alerte et des réactions servant à la maîtriser. Le réflexe d'axone correspond à la libération en périphérie des neuropeptides algogènes (substance P, Calcitonin gen related peptid ou CGRP, neurokinine A) et d'acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate). Une fois libérés, ces acides aminés excitateurs permettent de recruter à leur tour des récepteurs post-synaptiques de type AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate) (figure 9).

Quant aux neuropeptides, ils circulent le long des fibres nociceptives activées, sont libérés au niveau du site lésionnel ainsi qu'à la périphérie de la lésion initiale où ils intéressent progressivement tous les tissus sains adjacents par leur capacité à recruter des récepteurs spécifiques : NK1, NK2. C'est une hyperalgésie en tâche d'huile ou hyperalgésie secondaire.

De plus, le recrutement répété des fibres C au niveau d'un tissu lésé a tendance à provoquer une sensibilisation des neurones de projection dans les cornes postérieures de la moelle, ce phénomène peut s'étaler sur des heures voire des jours²⁷.

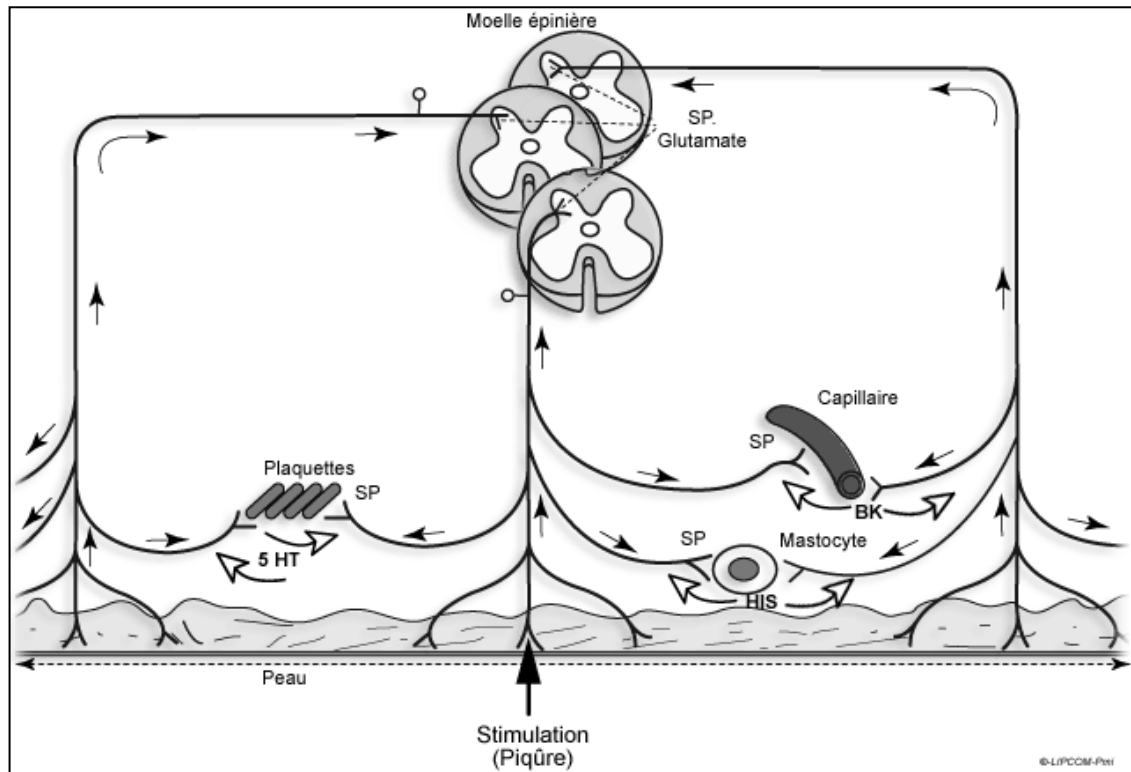


Figure 9 : Hyperalgésie secondaire²¹

1.2.2.4 Les substances chimiques et le message douloureux

Un dommage tissulaire entraîne l'apparition de nombreuses substances chimiques dans l'espace extracellulaire, ce qui modifie le degré d'activation des nocicepteurs (tableau I). On distingue trois sources à l'origine de ces substances chimiques :

- Elles s'écoulent des cellules endommagées par le stimulus.
- Elles sont synthétisées sur place à partir de substrats provenant des cellules lésées.
- Elles sont sécrétées par l'activité du nocicepteur lui-même²⁸.

Sources	Substances	Actions
Cellules endommagées	Potassium Histamine Sérotonine Bradykinine Adénosine triphosphate	Algésiogène vis à vis des polymodaux Algésiogène vis à vis des polymodaux Activation ou sensibilisation Activation ou sensibilisation Activation ou sensibilisation
Produits synthétisés sur place	Prostaglandine Leucotriène	Hyperalgésie et sensibilisation des nocicepteurs Hyperalgésie
Nocicepteurs	Substance P	Vasodilatation et production d'œdème Libération d'histamine favorisée

Tableau I : Substances chimiques périphériques²³

Certaines substances chimiques activent les nocicepteurs, d'autres les sensibilisent à divers types de stimuli (mécaniques, thermiques ou chimiques). Les substances chimiques agissant directement sur les nocicepteurs sont désignées sous le terme de « substances algogènes ou algésiogènes ». La principale substance est la bradykinine. Le potassium et l'histamine sont également tous deux reconnus comme des algésiogènes envers les récepteurs polymodaux.

De plus, la bradykinine peut être potentialisée par certaines substances qui seules n'ont pas d'effet. On parle de « substances hyperalgésiantes » car elles multiplient l'effet de la bradykinine par trois ou quatre. Il s'agit des prostaglandines (dérivés de l'acide arachidonique par l'action de la cyclo-oxygénase) qui provoquent l'hyperalgésie tout en sensibilisant les nocicepteurs aux substances algésiogènes. Il en va de même pour les leucotriènes (dérivés de la lipo-oxygénase). Ces substances agissent aussi au niveau du tissu environnant et

de la circulation locale, créant un état inflammatoire. Ainsi s'explique la triade classique qui accompagne la douleur consécutive à une lésion tissulaire : rougeur, chaleur, œdème.

D'autres substances, telles que la substance P, peuvent être libérées dans l'espace extracellulaire par le nocicepteur lui-même sous l'effet de l'activation des fibres C. La substance P est un vasodilatateur puissant à l'origine de l'œdème. En effet, elle entraîne la libération d'histamine à partir des mastocytes. L'histamine, en activant les nocicepteurs, déclenche en retour vasodilatation et œdème. Douleur et inflammation sont donc intimement liées, et cette libération rétrograde provoque l'inflammation neurogénique, soit une activation des processus inflammatoires produite par une hyperactivation des fibres nociceptives²⁹.

En plus de ces substances chimiques, les stimulations répétitives ou les lésions sensibilisent les nocicepteurs et provoquent une hyperalgésie, c'est à dire une potentialisation de la réponse lors des stimulations suivantes. Par exemple, suite à une blessure cutanée, en plus de produire la douleur vive caractéristique de la blessure, la lésion entraîne une hypersensibilité à la stimulation nociceptive, tout d'abord avoisinant la lésion initiale (hyperalgésie primaire), puis cette hypersensibilité s'étend graduellement aux tissus sains à distance de la blessure (hyperalgésie secondaire). Ces modifications des récepteurs nociceptifs jouent un rôle important dans les douleurs pathologiques (figure 10).

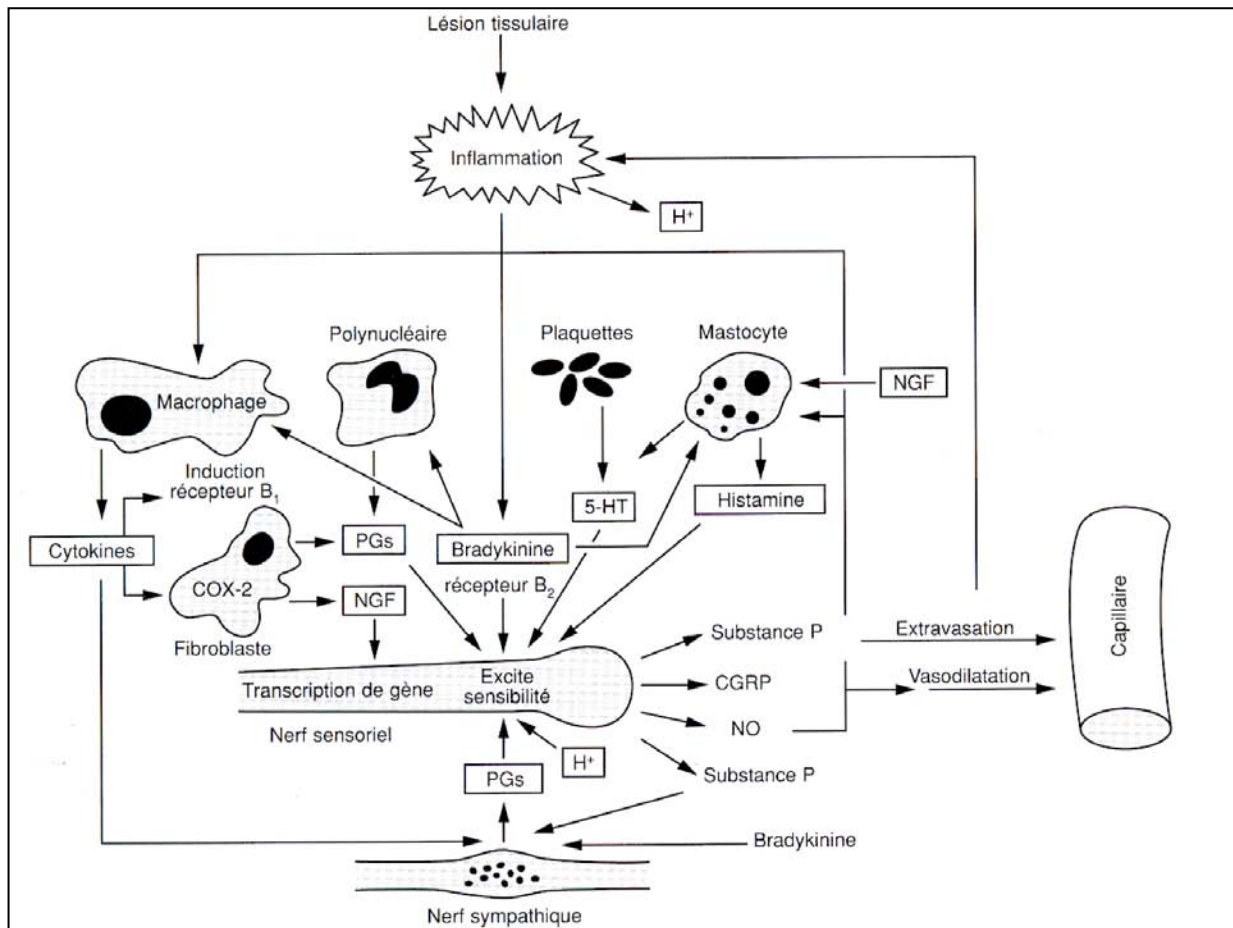


Figure 10 : Interactions entre les différentes substances libérées par les cellules immunitaires, les capillaires sanguins et les terminaisons nerveuses périphériques lors d'une lésion tissulaire³⁰

2 Evaluation de la douleur

Évaluer la douleur c'est aboutir à une quantification chiffrée reflétant l'intensité du phénomène étudié. On cherche à apprécier, estimer le critère sélectionné. En ce qui concerne le phénomène de la douleur, la difficulté provient du côté subjectif du phénomène et du fait que plusieurs niveaux d'évaluation peuvent s'envisager. La mesure globale la douleur, si elle reste utile, doit s'accompagner d'une appréciation sélective des différents facteurs physiques et psychologiques qui l'accompagnent.

Aider à diagnostiquer la cause de la douleur, à en traiter les manifestations indésirables, en suivre l'évolution et mesurer l'efficacité d'un traitement sont les objectifs de l'évaluation douloureuse.

Etant donné que la douleur est une perception, la seule personne qui est à même de l'évaluer est le patient qui souffre. L'autoévaluation est la méthode de choix d'évaluation de la douleur.

2.1 L'auscultation et l'interrogatoire³¹

L'auscultation par le biais d'un examen le plus complet possible est nécessaire afin de recueillir des renseignements utiles à la pose du diagnostic.

On cherche, par le biais d'un interrogatoire, à obtenir des informations précises et ainsi préciser les caractéristiques sémiologiques de la douleur. Cela apporte une aide précieuse dans la caractérisation de la maladie. Les points à aborder au cours de l'interrogatoire sont les suivants :

L'évolution

La caractérisation du profil évolutif du patient passe par les sujets suivants:

- L'ancienneté: s'agit-il d'une douleur chronique ou aiguë ? Les traitements sont bien évidemment différents selon le cas.
- Circonstances d'apparition: la manifestation douloureuse est-elle spontanée ou fait-elle suite à un traumatisme, une maladie ?
- Le mode d'évolution: l'intensité douloureuse est-elle constante dans le temps ou varie-t-elle à des moments particuliers?

La topographie de la douleur

Localiser le siège de la douleur maximale ne suffit pas pour établir un diagnostic ferme, même si cela fournit un indice important sur le système affecté. La topographie de la douleur consiste à déterminer le point d'origine, le trajet emprunté et les irradiations éventuelles de l'information douloureuse. Il peut s'agir d'une topographie neurologique (tronculaire ou radiculaire), régionale ou diffuse, profonde ou superficielle.

La qualité

La description des caractéristiques de la douleur telle qu'elle est ressentie est très importante. Est-elle pénétrante ? Brûlante ? Transfixiante ? Le patient ressent-il des fourmillements, des décharges électriques ? Certains termes peuvent avoir une valeur d'orientation diagnostique. Donc plus le vocabulaire est précis et fourni, plus l'orientation du diagnostic s'en trouve facilitée, et cela est particulièrement intéressant dans le cas des douleurs neuropathiques (douleurs type décharge électrique dans le cas d'accès douloureux paroxystiques, picotements dans le cas de paresthésies).

L'intensité

Cet item est particulièrement important dans l'identification des patients qui nécessitent un traitement antalgique symptomatique, car l'intensité douloureuse ressentie n'est pas proportionnelle à la gravité des lésions. Le suivi de cette intensité ressentie est également utile pour évaluer si le traitement mis en place est efficace.

Les facteurs de soulagement et d'aggravation

Certains contextes modifient-ils l'intensité de la douleur ? Y a-t-il modulation ou déclenchement de la crise douloureuse selon les circonstances ?

Il peut s'agir selon les cas, d'une posture particulière, d'un horaire, d'un point de contact ou de l'ingestion d'un repas.

Les manifestations associées

Une pathologie particulière peut s'accompagner de manifestations associées qu'il convient d'identifier : ce sont ces manifestations qui peuvent éventuellement permettre de poser un diagnostic.

L'impact sur la qualité de vie

Quelle place la douleur occupe-t-elle dans le quotidien du patient ? On ne peut se rendre compte de l'impact de la douleur et de sa gravité qu'en s'intéressant aux répercussions sur la qualité de vie : modifications sur la plan professionnel, au niveau du moral, du sommeil, de la vie sexuelle. Ces critères sont essentiels dans le cadre du bilan d'une douleur chronique (figure 11).

Le tableau ci-après illustre le type de document remis au patient, dans le but de suivre l'évolution de sa qualité de vie et quantifier la gêne occasionnée par la douleur dans son quotidien. Il peut être une base de discussion lors des consultations médicales. On peut attribuer à chaque item une note allant de 1 à 5, sachant que: 1 = Très mauvais, 2 = Médiocre, 3 = Moyen, 4 = Satisfaisant, 5 = Excellent

	Date .../.../...	Date .../.../...	Date .../.../...	Date .../.../...	Date .../.../...	Date .../.../...	Date .../.../...	Date .../.../...	Date .../.../...
Mon état de santé									
Mon moral									
Mes douleurs									
Mes capacités									
Mon couple									
Mon travail									
Mes loisirs									
Mon activité physique quotidienne									
Ma fatigue									
Mon sommeil									
Mon activité sexuelle									

Figure 11 : Échelle d'évaluation de la qualité de vie chez un patient douloureux

2.2 Les différentes échelles de mesure de la douleur

L'évaluation de la douleur s'appuie sur des échelles dont les critères sont précis (validité, fidélité et sensibilité) pour des résultats standardisés et plus facilement exploitables. On suit ainsi la réponse au traitement grâce à des dispositifs simples, d'emploi et d'interprétation rapides. Chaque échelle ayant des avantages et des inconvénients, la pertinence de la méthode employée est décidée au cas par cas. Comme nous l'avons vu précédemment, l'autoévaluation est la méthode de choix pour apprécier le ressenti douloureux. Voyons comment différents types d'échelles peuvent servir de relai de communication entre le patient et le professionnel de santé :

2.2.1 Les échelles unidimensionnelles (ou globales)

Ce type d'échelle permet d'envisager globalement l'intensité de la douleur et éventuellement de son soulagement. On ne s'intéresse ici qu'à l'aspect quantitatif du ressenti douloureux. S'agissant d'échelles d'auto-évaluation, elles sont donc utilisées directement par le patient, si tant est que celui-ci ne soit pas à un âge extrême de la vie (nourrissons, personnes âgées) et en capacité de verbaliser son ressenti. Leur emploi est simple, rapide, ce qui permet des mesures répétées, rapprochées et une meilleure adaptation posologique du traitement si besoin. L'impact sur la qualité de vie n'est pas mesuré ici, ce qui ne donne qu'une vision partielle et réductrice de l'intensité de la douleur.

Trois échelles unidimensionnelles sont couramment employées :

L'échelle verbale simple (EVS)³²

Elle se compose d'une série variable de qualificatifs parmi lesquels le patient choisit celui qu'il pense le mieux correspondre au degré de sa douleur. Classiquement, l'EVS se compose de 4 ou 5 catégories ordonnées, pour lesquels le patient peut attribuer un score de 0 à 4. Ce mode d'évaluation peut être problématique s'il comporte trop ou trop peu de catégories (figure 12).

ÉCHELLE VERBALE SIMPLE				
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

Figure 12 : Echelle verbale simple

L'échelle numérique (EN)

Le patient évalue l'intensité douloureuse par l'intermédiaire d'un chiffre, généralement de 0 (douleur absente) à 10 (douleur maximale imaginable). L'avantage de cette méthode est de ne pas nécessiter de support papier, de plus les EN sont réputées pour posséder une meilleure sensibilité que les échelles verbales. Cela en fait par conséquent un bon instrument en routine clinique (figure 13).

Echelle numérique (EN)												
Pas de Douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable

Figure 13 : Échelle numérique

L'échelle visuelle analogique (EVA)

Cette échelle se présente, au recto, sous la forme d'une ligne de 100 millimètres imprimée sur une réglette, orientée de gauche à droite ou de bas en haut (figure 14). À ses deux extrémités, des repères descriptifs antonymes, par exemple « absence de douleur » d'un côté et « douleur maximale imaginable » de l'autre. Il est demandé au patient de déplacer un curseur le long de la réglette afin de caractériser sa douleur. Au verso, la règle est graduée en millimètre, ce qui permet de mesurer exactement la position du curseur déplacé par le malade. La valeur est mesurée au millimètre près, ce qui nécessite que le patient n'ait pas de troubles moteurs des membres supérieurs (tremblements) ni de troubles de la vue.

Leur usage est extrêmement fréquent en pratique clinique grâce à leur assez bonne sensibilité, leur fiabilité et leur facilité d'emploi, d'autant plus qu'elles peuvent s'adapter aux enfants avec un système de couleurs.

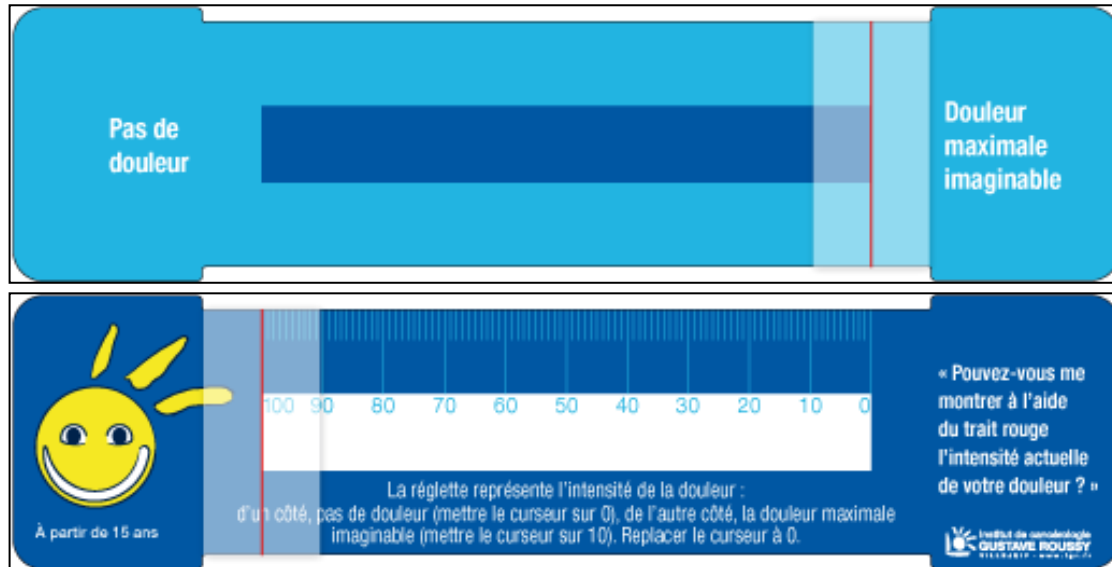


Figure 14 : Échelle visuelle analogique (EVA)

2.2.2 Les échelles multidimensionnelles

Il s'agit de questionnaires descriptifs, à la fois qualitatifs et quantitatifs, de la douleur éprouvée par le patient. Certains termes permettent d'orienter le diagnostic. La description ne se limite pas aux aspects sensoriels, mais aborde également les répercussions au niveau affectif, l'impact sur le quotidien ainsi que les composantes angoissantes, déprimantes, voire suicidaires.

Leur avantage est de comporter plusieurs termes descriptifs, ce qui aboutit à une appréciation plus complète de la douleur.

En revanche, ces questionnaires sont plus longs à traiter que les échelles présentées précédemment, et la compréhension peut ne pas être aisée²⁴.

Le Mac Gill Pain Questionnaire (MGPQ)

Il se compose de 78 termes qualificatifs divisés en 20 sous-classes qui traitent chacun un aspect de la douleur selon 4 classes : sensorielle, affective, mixte (sensorielle et affective) et évaluative.

Le Questionnaire Douleur de Saint Antoine (QDSA)

Le QDSA est une adaptation française du MGPQ (figure 15). Il s'organise autour de 61 termes qualificatifs divisés en 17 sous-classes : 9 sensorielles, 7 affectives et 1 évaluative. Le patient sélectionne le terme qui correspond le mieux dans une sous-classe et pondère son jugement grâce à une échelle de 0 à 4 ; le score est calculé en procédant à la somme des notes choisies par le patient. Il existe une version « courte » du QDSA, comportant 15 sous-classes décrivant une douleur (élancements, pénétrante, coups de poignard, en étai, tiraillement, brûlure, fourmillement, lourdeur, épuisante, angoissante, obsédante, insupportable, énervante, exaspérante, déprimante).

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	<input type="checkbox"/> Battements	H	<input type="checkbox"/> Picotements
	<input type="checkbox"/> Pulsations		<input type="checkbox"/> Fourmillements
	<input type="checkbox"/> Élançements		<input type="checkbox"/> Démangeaisons
	<input type="checkbox"/> En éclairs		<input type="checkbox"/> Engourdissement
	<input type="checkbox"/> Décharges électriques		<input type="checkbox"/> Lourdeur
	<input type="checkbox"/> Coups de marteau		<input type="checkbox"/> Sourde
B	<input type="checkbox"/> Rayonnante	J	<input type="checkbox"/> Fatigante
	<input type="checkbox"/> Irradiation		<input type="checkbox"/> Épuisante
			<input type="checkbox"/> Éreintante
C	<input type="checkbox"/> Piqûre	K	<input type="checkbox"/> Nauséuse
	<input type="checkbox"/> Coupure		<input type="checkbox"/> Suffocante
	<input type="checkbox"/> Pénétrante		<input type="checkbox"/> Syncopale
	<input type="checkbox"/> Transperçante		
	<input type="checkbox"/> Coup de poignard		
D	<input type="checkbox"/> Pincement		<input type="checkbox"/> Oppressante
	<input type="checkbox"/> Serrement		<input type="checkbox"/> Angoissante
	<input type="checkbox"/> Compression		
	<input type="checkbox"/> Écrasement	M	<input type="checkbox"/> Harcelante
	<input type="checkbox"/> En étau		<input type="checkbox"/> Obsédante
	<input type="checkbox"/> Broiement		<input type="checkbox"/> Cruelle
E	<input type="checkbox"/> Tiraillement		<input type="checkbox"/> Torturante
	<input type="checkbox"/> Étirement		<input type="checkbox"/> Supplicante
	<input type="checkbox"/> Distension	N	<input type="checkbox"/> Gênante
	<input type="checkbox"/> Déchirure		<input type="checkbox"/> Désagréable
	<input type="checkbox"/> Torsion		<input type="checkbox"/> Pénible
	<input type="checkbox"/> Arrachement		<input type="checkbox"/> Insupportable
F	<input type="checkbox"/> Chaleur	O	<input type="checkbox"/> Énervante
	<input type="checkbox"/> Brûlure		<input type="checkbox"/> Exaspérante
			<input type="checkbox"/> Horripilante
G	<input type="checkbox"/> Froid	P	<input type="checkbox"/> Déprimante
	<input type="checkbox"/> Glace		<input type="checkbox"/> Suicidaire
TOTAL			

Figure 15 : Questionnaire douleur de Saint Antoine

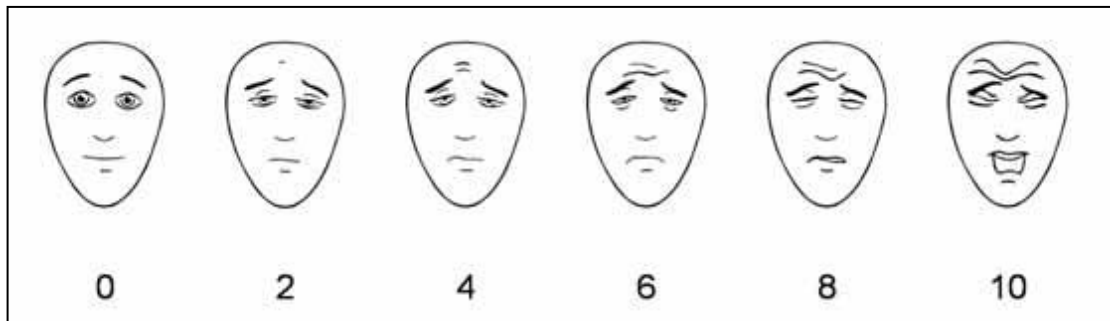
2.2.3 Les échelles comportementales (hétéro-évaluation)

Dans certains contextes cliniques ou à certains âges de la vie (jeunes enfants, âge très avancé), l'indisponibilité du rapport verbal est un obstacle de taille dans l'appréciation de la douleur. Certaines approches comportementales permettent alors de quantifier celle-ci au travers de manifestations ou de comportements interprétables. Il existe, entre autres, les échelles des visages (figure 17) : il s'agit d'une série de dessins représentant des expressions douloureuses graduelles. Ce type d'échelle est utilisé avec les jeunes enfants ou les patients qui présentent des troubles cognitifs. Il existe également des échelles spécifiques des nourrissons (échelle CHEOPS par exemple, figure 16).

ECHELLE CHEOPS : Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale élaborée et validée pour évaluer la douleur post-opératoire de l'enfant de 1 à 7 ans ou la douleur d'un soin Score de 4 (normal) à 13 (maximum), seuil de traitement 8												
												JOUR
												HEURE
PLEURS												
1 : pas de pleurs												
2 : gémissements ou pleurs												
3 : cris perçants ou hurlements												
VISAGE												
0 : sourire												
1 : visage calme, neutre												
2 : grimace												
PLAINTES VERBALES												
0 : parle de choses et d'autres sans se plaindre												
1 : ne parle pas, ou se plaint, mais pas de douleur												
2 : se plaint de douleur												
CORPS (torse)												
1 : corps (torse) calme, au repos												
2 : change de position ou s'agite, ou corps arqué ou rigide ou tremblant, ou corps redressé verticalement, ou corps attaché												
MAINS : touchent la plaie ?												
1 : n'avance pas la main vers la plaie												
2 : avance la main ou touche ou agrippe la plaie, ou mains attachées												
JAMBES												
1 : relâchées ou mouvements doux												
2 : se tordent, se tortillent, ou donnent des coups, ou jambes redressées ou relevées sur le corps, ou se lève ou s'accroupit ou s'agenouille, ou jambes attachées												
SCORE GLOBAL												

Mc Grath et al : CHEOPS : a behavioral scale for rating postoperative pain in children. *Advances in Pain Research and Therapy*, vol 9, 1985 : 395-402.
Traduction Pédiadol 2000

Figure 16 : Échelle CHEOPS

Figure 17 : Échelle de visages : *facial pain scale*, utilisée à partir de 4 ans

3 Douleur et oncologie

La douleur est une complication majeure du cancer. Elle peut se manifester à tous les stades de la maladie, qu'elle soit directement liée au cancer ou qu'elle résulte du traitement de celui-ci. Tous cancers confondus, il apparaît qu'environ 50% des patients atteints de cancer sont douloureux et ce taux est proche des 75% en phase terminale³³.

Les épisodes douloureux peuvent être transitoires ou chroniques. Les répercussions de la persistance de la douleur peuvent être non seulement physiques mais aussi psychologiques et comportementales.

L'altération de la qualité de vie est plus marquée chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses que chez les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses : des manifestations psychiques telles que l'anxiété, la peur ou les états dépressifs réactionnels ont tendance à être plus présents chez ces patients.

3.1 Les douleurs cancéreuses

Il faut souligner le fait qu'il n'y a pas une mais bien plusieurs douleurs cancéreuses, relevant de stratégies thérapeutiques différentes. Le diagnostic étiologique est primordial et permet d'établir si la douleur est causée par le cancer lui-même (70% des malades), le traitement anticancéreux (20%), ou aucune de ces deux raisons (10%) : par exemple les affections rhumatismales (arthrose).

Syndromes douloureux liés au processus tumoral	Syndromes douloureux liés aux traitements anticancéreux
<u>Envahissement tumoral des os :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Métastases crâniennes • Métastases au niveau des corps vertébraux 	<u>Syndrome douloureux post-opératoire :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs post-opératoires aiguës suites de thoracotomie • Syndrome post-mastectomie • Troubles consécutifs à un curage ganglionnaire du cou • Syndrome du membre fantôme
<u>Envahissement tumoral des viscères</u>	<u>Syndromes douloureux post-chimiothérapiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Stomatite • Spasmes vésicaux • Nécrose aseptique de la tête fémorale • Pseudorhumatisme stéroïdien • Névralgies post-herpétiques • Neuropathies périphériques
<u>Envahissement tumoral du système nerveux :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Névralgies crâniennes • Atteinte des nerfs périphériques • Névralgie intercostale • Plexopathie brachiale et lombosacrée • Radiculalgies • Métastases leptoméningées • Compression médullaire • Métastases cérébrales 	<u>Syndromes douloureux post-radiothérapiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Stomatite radique • Oesophagite radique • Brulures cutanées • Plexite post-radique brachiale et lombosacrée • Myélopathie radique • Tumeurs radio-induites

Tableau II : Syndromes douloureux chez les patients atteints de cancer

Le diagnostic physiopathologique permet de différencier les douleurs nociceptives (les plus fréquentes) des douleurs neuropathiques, secondaires aux lésions nerveuses centrales ou périphériques (tableau II). Ce diagnostic est très important sur le plan clinique car les douleurs nociceptives répondent bien aux antalgiques morphiniques, alors que les douleurs neuropathiques répondent mal à ces mêmes antalgiques mais bien aux analgésiques dits « adjuvants » (antidépresseurs et antiépileptiques).

Un même malade peut souffrir de plusieurs types de douleurs simultanément et les douleurs peuvent changer au cours du temps, d'où l'importance d'une réévaluation périodique.

Au cours de la maladie cancéreuse, on peut distinguer plusieurs stades de douleurs³⁴ :

3.1.1 Douleurs révélatrices

Elles sont relativement rares. Cependant, dans certaines localisations, une douleur persistante ne cédant pas à un traitement simple de courte durée doit alerter.

3.1.2 Douleurs au cours de la maladie

Les douleurs du traitement

- Lors du diagnostic, ce sont toutes les douleurs iatrogènes, biopsies, ou exérèses. Elles sont aiguës et doivent être gérées par une prémédication ou une analgésie péri-opératoire.
- Lors des traitements curatifs, on déplore des réactions locales consécutives à la radiothérapie (radioépithélites, mucites ORL, digestives, vaginales ou rectales). La chimiothérapie entraîne également des mucites sévères. Des neuropathies très douloureuses induites par la toxicité directe de la chimiothérapie (vincristine, cisplatine) peuvent être observées, notamment des polynévrites.
- Les séquelles chirurgicales, comme par exemple les douleurs aiguës après mastectomie ou thoracotomie sont liées à des lésions partielles ou totales de petits filets nerveux. Elles se caractérisent par des sensations de brulure, de décharges électriques.

Les rechutes et les métastases

La récurrence se révèle par le changement d'intensité, de tonalité, d'irradiations de douleurs séquentielles et par l'échappement aux traitements qui jusqu'alors étaient efficaces. Des signes généraux peuvent apparaître.

Le cancer peut, du fait de l'envahissement tumoral, entraîner des douleurs par :

- Atteinte osseuse : les lésions osseuses cancéreuses restent les premières causes de survenue des douleurs. Les plus fréquentes sont les lésions rachidiennes.
- Atteinte nerveuse : compression périphérique ou centrale (compression médullaire).
- Atteinte viscérale : envahissement des viscères creux (occlusion) ou pleins. Par exemple, douleur épigastrique par cancer du pancréas ; douleur abdominale diffuse par atteinte péritonéale ou occlusion intestinale.
- Infiltration des tissus mous : par exemple, envahissement des muscles ; lésions des muqueuses.
- Augmentation de la pression intracrânienne.

3.1.3 Les douleurs résistantes aux traitements

Elles représentent une maladie à part entière. Celle-ci associe plusieurs douleurs d'origine et de localisations différentes et des symptômes d'accompagnement : dysphagie, dyspnée, lésions nécrotiques, mucites, vomissements, saignements...

Ces douleurs nécessitent un traitement palliatif, dont l'acceptation est parfois difficile. Le traitement s'attache à assurer le bien-être en corrigeant les symptômes d'inconfort et en assurant le contrôle correct de la douleur.

3.1.4 La douleur chronique cancéreuse

C'est l'une des composantes de la douleur cancéreuse, son mécanisme et ses étiologies sont variables mais sa caractéristique principale est d'être constante et d'intensité le plus souvent stable. Ce type de douleur évolue généralement sur un minimum de 3 mois.

Il est admis que la persistance de la douleur contribue à transformer les mécanismes initiaux de la douleur. Une douleur due à une cause physique initiale peut être perpétuée par des facteurs secondaires neurophysiologiques, neuropsychologiques ou comportementaux.

Sa prise en charge nécessite un traitement à libération prolongée adapté à l'intensité de la douleur, permettant d'obtenir un minimum d'effets indésirables.

3.2 Les accès douloureux paroxystiques (ADP)

La prise en charge la douleur chronique d'origine cancéreuse implique, au delà d'un traitement antalgique de fond continu, de soulager d'éventuels pics douloureux ou accès douloureux paroxystiques (ADP). D'apparition aléatoire, ces événements douloureux sont d'autant plus compliqués à traiter et ont un impact non négligeable sur la vie des patients qui en souffrent.

3.2.1 Définition des accès douloureux paroxystiques

La notion d'ADP a été mise en avant il y a plus de vingt ans en réponse à des observations cliniques et des études mettant en évidence l'administration fréquente de puissants antidouleurs dits « doses antalgiques de secours » chez des patients par ailleurs déjà sous traitement antalgique.

Il faut avant toute chose définir précisément ce que sont les ADP, car selon la définition retenue les résultats sont différents. Les ADP sont fréquemment rencontrés chez les patients en oncologie et ils ont été principalement décrits dans ce contexte.

La majorité des études sur les ADP (ou *breakthrough pain*) caractérisent ce phénomène comme une exacerbation passagère de la douleur à un niveau d'intensité sévère ou tolérable qui dure de quelques secondes à quelques heures et qui survient sur une douleur chronique de fond contrôlée³⁵ (c'est à dire d'intensité modérée, faible ou nulle) par un traitement de fond opioïde (figure 18).

Les ADP peuvent apparaître de façon totalement anarchique, à tout moment ou a contrario être entraînés par des gestes thérapeutiques ou de diagnostic tels que la réalisation d'un pansement, le transport du patient ou un acte radiologique prolongé, ou une action du patient lui-même.

De plus, dans la majorité des études et publications, il est considéré que les douleurs survenant à la fin de la couverture antalgique du traitement de fond participent à la définition des ADP. En sont en revanche exclues les douleurs survenant chez des patients dont la douleur de fond n'est pas contrôlée.

Les ADP sont donc une exacerbation transitoire de la douleur, d'intensité sévère, spontanée ou en relation avec un facteur déclencheur, survenant chez des patients souffrant de douleurs chroniques contrôlées par un traitement de fond.

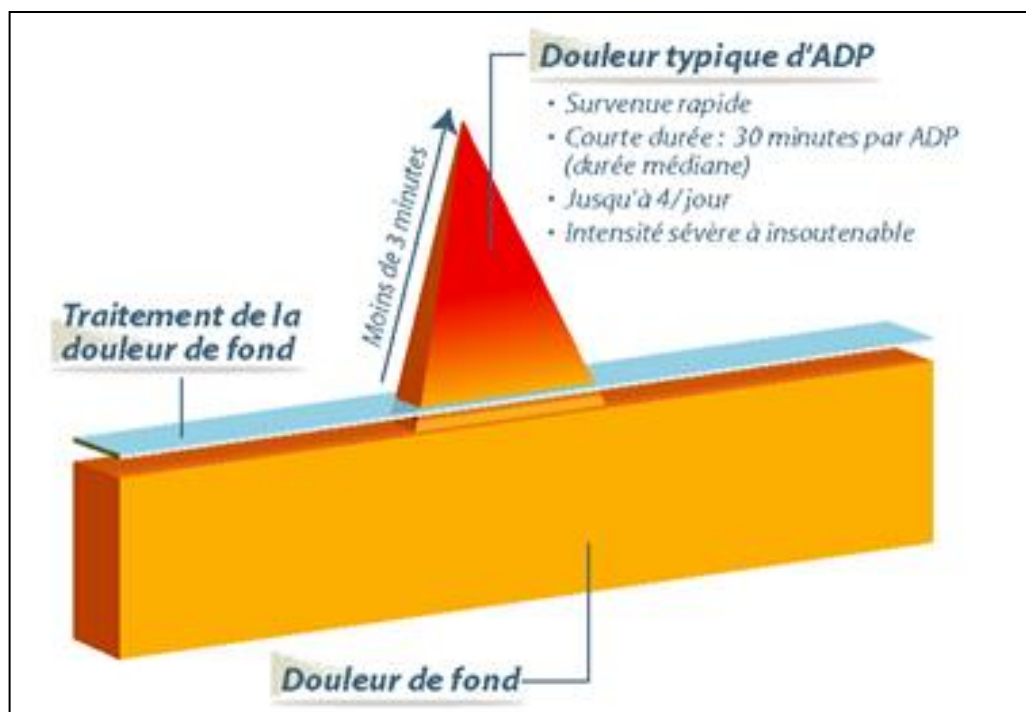


Figure 18 : Composantes de la douleur chronique

3.2.2 Prévalence et caractéristiques des accès douloureux paroxystiques³⁶

Les études sur les ADP sont peu nombreuses et souvent peu représentatives tant les variations inter et intra-individuelles sont grandes. Évaluer la prévalence et les caractéristiques des ADP peut donc s'avérer très difficile. En ce sens, la très complète étude ADEPI de 2012 sur les caractéristiques et les traitements des accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux (ADPc) s'avère être un formidable compte rendu de la prise en charge et de la singularité de ces manifestations.

Présentation de l'étude ADEPI

Cette étude s'est basée sur les résultats de questionnaires renseignés par 46 centres qui prennent en charge des patients cancéreux douloureux. Au total, 512 patients ont été questionnés au cours de consultations individuelles et certains ont eu un auto-questionnaire à remplir afin de déterminer les caractéristiques de leurs ADP. L'analyse des résultats, que nous détaillerons ci-après, permet d'évaluer la prévalence des ADP, leur fréquence, la nature des traitements, leur efficacité ainsi que la présence d'une variabilité intra-individuelle.

Cette étude met particulièrement en avant l'insuffisance et l'hétérogénéité des traitements pour les patients cancéreux souffrant d'ADP.

L'objectif principal de l'étude ADEPI est donc de décrire les caractéristiques des patients souffrant d'ADP malgré un traitement de fond opioïde adapté, les caractéristiques des ADP et le traitement pris par les patients lors de ces ADP. L'incidence des ADP, l'évaluation de l'intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique, la satisfaction de l'efficacité des traitements de l'ADP par le patient et la mise en vis-à-vis de ces résultats avec d'autres études sont les objectifs secondaires de cette enquête.

Une prévalence très élevée malgré des disparités importantes

Les ADP apparaissent dans 50% des cas à la suite d'une activité du patient, et le temps constaté entre le début et l'intensité maximale (ou acmé) de la douleur varie de 1 seconde à 30 minutes, avec un temps moyen de 3,2 minutes.

Cependant, l'incidence des ADP varie beaucoup selon les études (de 23 à 89 %), ceci peut s'expliquer par les conditions de recueil, des différences de définitions et donc de diagnostics, cela peut aussi être lié au pays où

à été menée l'étude. Toujours est-il que la fréquence des ADP est extrêmement élevée chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé (93%).

Dans le cadre de l'enquête ADEPI les résultats sont les suivants sur la période d'observation de sept jours : des épisodes d'ADP ont été observés chez 435 patients sur 512 (85,3%). Parmi eux, 145 patients (33,3 %) ont présenté moins de deux ADP par jour, 44,4 % des patients ont présenté entre deux et quatre ADP par jour et 23,3 % ont eu plus de quatre ADP par jour. Les traitements de fond étaient les suivants: fentanyl en patch (38,7 %), oxycodone (33 %), morphine (26,2 %), autre opioïde (2,1 %) ; 64,3 % des patients estimaient que leur douleur était équilibrée au cours de la semaine précédente.

Caractéristiques des accès douloureux paroxystiques

L'analyse des résultats de l'enquête ADEPI nous montre que la durée de la douleur se situe majoritairement entre 15 et 30 minutes (40,5 % des patients sont concernés). L'intensité moyenne des ADP (mesurée à l'aide d'une EVA, 0 = intensité nulle, 10 = intensité maximale) est en moyenne de $7,1 \pm 1,7$. Leur impact sur les activités quotidiennes est qualifié d'important, voire de très important pour plus de la moitié des patients.

En ce qui concerne le traitement spécifique des ADP, 33% des patients ne prenaient pas de traitement à chaque ADP au cours de l'enquête ADEPI. Parmi ceux qui prenaient un traitement, seuls 25,4% utilisaient du fentanyl, 37,3 % prenaient de la morphine et 35% de l'oxycodone. Quinze minutes après la prise du traitement, 60,9 % des patients étaient « bien » ou « totalement » soulagés. Les patients recevant du fentanyl étaient soulagés plus rapidement : en moins de 15 minutes pour 48,7 % d'entre eux (versus 28,1 % avec la morphine et 16,8 % avec l'oxycodone) (figure 19).

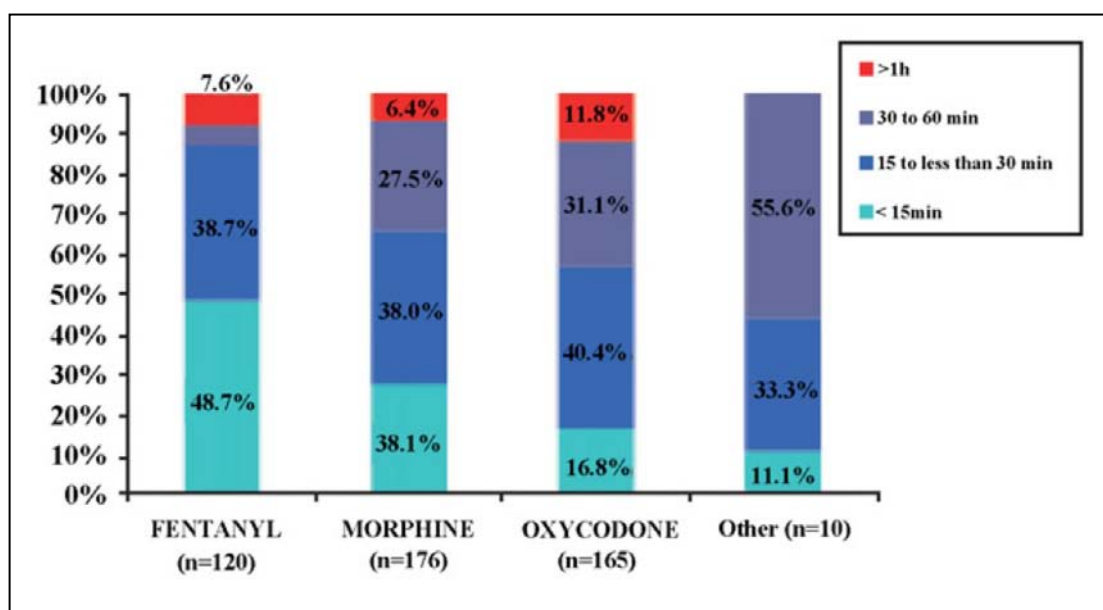


Figure 19 : Enquête ADEPI : délai du soulagement en fonction du traitement de l'accès douloureux paroxystique

Variabilité intra-individuelle des accès douloureux paroxystiques

Une des caractéristiques importantes des ADP est leur grande variabilité, qui rend leur caractérisation et leur traitement ardu. L'enquête ADEPI, par l'analyse d'auto-questionnaires, a permis d'évaluer la variabilité intra-individuelle de l'intensité douloureuse des ADP chez un même patient, en mesurant l'amplitude entre la valeur maximale et minimale de la douleur des accès (par l'intermédiaire d'une EVA graduée de 0 = pas de douleur à 100 = douleur maximale imaginable). Au total, 40 % des patients présentaient une différence d'intensité douloureuse d'un ADP à l'autre de 3,0 cm ou plus. Cette variabilité explique la difficulté de prise en charge des ADP et requiert une individualisation du traitement.

Conclusions de l'enquête ADEPI

Il ressort de cette enquête que, même si les patients sont supposés être correctement contrôlés au niveau de leur douleur par un traitement de fond opioïde, plus d'un tiers d'entre eux ne le sont pas complètement. Cela montre que la douleur cancéreuse est souvent insuffisamment prise en charge et traitée. Si 67 % des patients inclus ont systématiquement eu recours à un traitement pour chaque épisode d'ADP, seulement 60,9 % des patients étaient bien ou totalement soulagés par ce traitement.

Utiliser des formes orales à libération immédiate de morphine ou d'oxycodone est moins adapté au traitement des ADP que s'auto-administrer du fentanyl transmuqueux.

Ces formes galéniques d'opioïdes d'action rapide ne sont visiblement pas prescrites aussi souvent qu'elles le devraient. Dans l'enquête ADEPI, seulement 25,4 % des patients sont traités avec des opioïdes d'action rapide, ce qui explique les résultats décevants sur le soulagement des patients ; 33 % des patients ne se traitaient pas systématiquement à chaque ADP ce qui reflète encore un certain frein à l'utilisation des opioïdes par méconnaissance (dépendance, tolérance). Cependant, l'étude ADEPI a montré que les patients prenant du fentanyl transmuqueux étaient soulagés plus rapidement (en moins de 15 minutes) que ceux prenant de la morphine ou de l'oxycodone.

Cette enquête confirme donc la nécessité d'améliorer la prise en charge de la douleur chez les patients cancéreux. Malgré l'incidence élevée des ADP et leur impact négatif sur la vie quotidienne des patients, leur traitement reste inapproprié et l'utilisation des traitements spécifiques (opioïdes d'action rapide) insuffisante. Le succès du traitement des ADP passe donc par l'éducation du personnel soignant et des patients, une constante évaluation et réévaluation de la douleur, et la mise en œuvre des recommandations.

3.2.3 Impact

Au delà des caractéristiques spécifiques de ces manifestations douloureuses, qui interviennent par ailleurs dans un contexte pathologique de douleur de fond déjà traitée, il convient d'évaluer et d'anticiper leur impact sur la vie du patient :

Complications physiques

Il peut y avoir une aggravation des capacités physiques du patient qui devient de plus en plus sédentaire avec pour conséquences une fonte musculaire, un enraidissement des articulations, des escarres. D'autres manifestations physiques peuvent se faire ressentir : la constipation, une thrombose veineuse profonde, l'insomnie.

Complications psychologiques

Au delà de la dégradation des capacités physiques, d'autres problèmes d'ordre psychologique accompagnent les ADP : anxiété, altération de l'humeur, détresse psychologique ou dépression. Les répercussions sociales sont significatives, concomitamment à l'altération de la qualité de vie et de la capacité à travailler et à participer aux activités de la vie quotidienne et sociale.

3.2.4 Traitement des accès douloureux paroxystiques

Traiter les ADP est complexe. Le premier problème consiste à reconnaître leur existence et donc, d'interroger les patients dans ce sens. Il faut ensuite les traiter efficacement. Il n'existe actuellement aucune référence absolue pour le traitement pharmacologique symptomatique de l'ADP. Il est important de personnaliser le traitement en respectant les principes suivants :

- Instauration de traitements primaires
- Optimisation de l'analgésie programmée
- Analgésie spécifique pour l'ADP

Les recommandations actuelles préconisent que la prise en charge doit tenir compte de la douleur de fond, des caractéristiques des ADP, de leur étiologie et de leur physiopathologie. On peut par exemple administrer un simple sirop antitussif chez un patient pour qui l'ADP est déclenché par une toux réflexe. Ou bien utiliser une prothèse qui restreint certains mouvements pour un patient que certains gestes particuliers font souffrir.

Il faut également déterminer les comorbidités et des objectifs pertinents de soins. Si le patient suit déjà un traitement opioïde de fond dans le cadre de douleurs cancéreuses, il est possible d'adapter ce traitement de fond en l'augmentant. Cependant il est primordial de veiller à en limiter les effets indésirables.

Le traitement spécifique des ADP par des moyens non pharmacologiques (relaxation, massages) est assez courant également, mais la stratégie thérapeutique la plus fréquente consiste à utiliser un complément d'analgésie, également appelé « dose de secours », à base d'opioïdes à libération rapide. Pour cette dose de secours, les recommandations conseillent l'utilisation de la même molécule que celle donnée en traitement de fond, mais idéalement à demi-vie brève, effet rapide, courte durée d'action et avec une bonne tolérance. Ce produit doit pouvoir être utilisé en préventif (avant un geste thérapeutique par exemple) mais aussi au début du pic douloureux inattendu. La dose de secours administrée est fixée proportionnellement par rapport à la dose de base.

Classiquement, le traitement antalgique de secours repose sur les formulations d'opioïdes morphiniques à libération normale. Les préparations fréquemment utilisées comprennent une solution buvable de morphine (Oramorph®), des comprimés ou gélules de morphine (Sevredol®, Actiskenan®) ou de l'oxycodone (Oxynorm®).

Cependant, ces informations semblent être de moins en moins acceptées car l'arrivée de formes rapides a remis en cause des affirmations jusque là établies : la même molécule, la voie d'administration identique, la proportionnalité supposée des doses... Les nouveaux opioïdes à effet rapide bousculent ces fondements et soulignent les inconvénients couramment cités vis à vis de la morphine :

- Un délai d'action lent, avec un soulagement obtenu après 30-45 minutes
- Une dose optimale sans rapport systématique avec la dose de fond, alors qu'une proportion fixe du traitement morphinique chronique est habituellement conseillée (typiquement 10-15% de la dose quotidienne).

L'utilisation de la voie parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée) n'est pas simple chez le patient traité en ambulatoire, de même que l'utilisation de la pompe PCA (patient control analgesia) pour des questions d'accessibilité, d'éducation du patient et de son entourage, et également en raison du coût.

Bien que la voie orale soit souvent préférée pour l'antalgique de secours, les caractéristiques cliniques et dynamiques typiques de l'ADP suggèrent que la réponse à un antalgique oral peut être inadaptée.

L'intérêt potentiel d'un antalgique non-parentéral à début d'action rapide a justifié le développement du citrate de fentanyl oral transmuqueux assurant un soulagement plus rapide et possiblement plus efficace de l'ADP.

En France, depuis la mise à disposition de nouvelles formes galéniques de fentanyl transmuqueux, de nouvelles recommandations ont été émises par un groupe d'experts, sous le parrainage de trois sociétés savantes: l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (AFSOS), la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) et la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP).

PARTIE II : Les traitements de la douleur cancéreuse

1 Généralités

Un traitement antidouleur efficace répond à plusieurs critères, qui vont de la molécule utilisée à la forme galénique la plus pertinente. Le choix se fait en fonction du contexte pathologique du patient et répond à des schémas thérapeutiques proposés par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Parmi tous les antalgiques à disposition du prescripteur, les plus puissants ne sont pas d'emblée sélectionnés ; la tolérance motive en grande partie la décision d'administration du médicament.

Objectifs du traitement antalgique

Afin d'établir le meilleur schéma thérapeutique, plusieurs critères entrent en jeu :

- Anticiper la douleur : le but est de la prévenir plutôt que de la traiter. Qu'il s'agisse d'une douleur aiguë (avant un acte médical) ou chronique, on peut établir un schéma de prise en quantité mesurée en évitant un rythme « à la demande ».
- Supprimer la mémoire de la douleur : l'appréhension anxieuse du ressenti douloureux peut être diminuée par traitement efficace.
- Conserver un état de conscience et un affect normaux : la somnolence va souvent de pair avec les traitements antidouleurs, tout comme les changements d'humeur. Ainsi, permettre au patient de pouvoir rester en liaison avec son entourage tout en gardant une couverture antalgique est un réel défi qui demande une adaptation scrupuleuse des doses administrées.
- Faciliter l'administration des médicaments : la forme d'administration la plus adéquate permet au malade de garder un maximum d'indépendance et de mobilité.

Critères de choix d'un antalgique

L'OMS³⁷ préconise l'utilisation des antalgiques en fonction de la nature et de l'intensité de la douleur, selon le schéma des paliers progressifs suivant :

- Palier 1 : correspond à une douleur légère à modérée (0 à 3 sur une EVA)
- Palier 2 : correspond à une douleur modérée à sévère (4 à 6)
- Palier 3 : correspond à une douleur sévère à intense (>6)

La nature du phénomène douloureux est un facteur prédictif de la réponse au traitement, tout comme son caractère aigu ou chronique. Cette échelle de l'OMS ne concerne que le traitement des douleurs par excès de nociception. ; les douleurs néoplasiques répondent très bien aux antalgiques morphiniques, alors que les douleurs neuropathiques, par exemple, relèvent d'une autre approche thérapeutique qui fait appel aux antiépileptiques, aux antidépresseurs et à la neurostimulation.

Vis à vis de l'intensité douloureuse, les paliers de l'OMS orientent la prescription selon le score sur une EVA. Un changement de palier est nécessaire lorsque les traitements médicamenteux du palier précédent, utilisés à dose optimale, se révèlent insuffisants ou inefficaces. Cependant, des douleurs intenses peuvent justifier d'emblée l'utilisation d'antalgiques de palier 3.

Dans tous les cas, il ne sera pas nécessaire de s'attarder plus de 48 heures sur un palier qui s'avère inefficace, ce qui explique que le patient doive être vu par l'équipe de soin de façon rapprochée tant que la douleur n'est pas équilibrée.

L'association de deux antalgiques est possible si les lois pharmacologiques sont respectées. L'association de deux antalgiques de la même classe pharmacologique et avec la même cinétique (par exemple l'association d'un médicament de palier 2 et d'un autre de palier 3 est dangereuse dans la mesure où cette utilisation concomitante de deux opioïdes n'apporte aucun bénéfice thérapeutique mais décuple leurs effets indésirables). En revanche, certaines associations potentialisent les effets antalgiques (par exemple palier 1 + palier 2 ou palier 1 + palier 3).

Pluridisciplinarité

De nombreuses possibilités existent pour soulager la douleur :

- Des médicaments qui agissent directement sur la douleur.
- Les traitements du cancer, qui agissent sur la cause de la douleur lorsqu'elle est due à la tumeur.
- Des techniques physiques ou non médicales, qui complètent l'action des médicaments en améliorant le bien-être physique et moral.

Ces différents moyens sont souvent associés pour traiter la douleur de manière globale. Ils prennent en compte ses dimensions physiques (son intensité, sa cause, son mécanisme d'apparition) et ses dimensions

émotionnelles (l'anxiété, le stress, le mental, les sentiments dépressifs). Le traitement de la douleur est donc un traitement « sur mesure », choisi par l'équipe médicale en concertation avec le patient.

2 Thérapeutiques et médicaments antalgiques non opioïdes utilisés

Le traitement du cancer et de la douleur inhérente est multidisciplinaire et est effectué en fonction de la localisation de la tumeur, de son extension, mais aussi du patient. Le choix du traitement est souvent difficile et sa réalisation complexe, c'est la raison pour laquelle ce choix se fait en réunion pluridisciplinaire (RCP) rassemblant chirurgiens, radiologues et chimiothérapeutes. Voyons comment certaines thérapeutiques non médicamenteuses visant la guérison du patient permettent également de soulager la douleur du patient.

2.1 Les thérapeutiques non médicamenteuses³⁸

Les traitements du cancer sont utilisés pour soulager la douleur car ils agissent directement sur sa cause : la tumeur ou les métastases. En effet, certains actes ou gestes médicaux dont le but premier est le traitement du cancer, ont également un rôle dans le soulagement de la douleur cancéreuse. Il est possible de changer le processus de la maladie par une intervention et donc d'en réduire les symptômes douloureux. Malheureusement les traitements du cancer peuvent être eux-mêmes à l'origine de douleurs persistantes. C'est pourquoi ces thérapeutiques sont bien souvent insuffisantes dans la prise en charge du ressenti douloureux du patient et qu'il faut leur adjoindre des thérapeutiques médicamenteuses.

2.1.1 La chirurgie

Le but de la chirurgie est d'éliminer tout ou partie de la tumeur. Il est également possible de réaliser une intervention chirurgicale afin d'enlever des ganglions lymphatiques qui peuvent contenir des cellules cancéreuses. L'intervention chirurgicale est effectuée en première intention dans le traitement anticancéreux lorsque cela est possible.

La chirurgie d'exérèse peut être totale ou partielle, suivie ou non d'une chirurgie reconstructrice. Dans le cas d'une exérèse partielle, la chirurgie s'accompagne alors d'autres thérapeutiques (radiothérapie, chimiothérapie) qui multiplient les effets indésirables. C'est pourquoi les interventions chirurgicales sont anatomiquement radicales autant que faire se peut. Si la marge de sécurité anatomique le permet, l'exérèse peut être conservatrice de façon à conserver la fonctionnalité de l'organe concerné.

Une intervention chirurgicale peut être envisagée par exemple pour libérer un organe comprimé par une tumeur, pour consolider des os, limiter un risque de fracture ou la réparer (citons la cimentoplastie par exemple).

2.1.2 La radiothérapie

Ce traitement est très localisé : on cible les cellules cancéreuses que l'on irradie tout en évitant le plus possible les cellules saines. Le principe est d'utiliser les propriétés des radiations ionisantes (rayons X ou gamma, photons, électrons) qui modifient la structure des atomes ; ces rayons agissent en altérant notamment l'ADN des cellules.

Cette technique est souvent utilisée pour soulager des douleurs très localisées, comme celles provoquées par des métastases osseuses. D'une part, les rayons ont un effet antidouleur et anti-inflammatoire propre, et d'autre part, ils contribuent à soulager la douleur en réduisant la taille de la tumeur ou des métastases. L'effet antidouleur n'est pas immédiat. Les douleurs peuvent même s'accroître dans un premier temps (les jours qui suivent) avant de diminuer.

Avant une séance, le traitement antalgique doit être augmenté en prévention. Un délai de 4 à 6 semaines peut être nécessaire pour obtenir l'effet antidouleur maximal. La recrudescence temporaire des douleurs dans les jours qui suivent la radiothérapie est due à une réaction inflammatoire, et elle nécessite une adaptation posologique du traitement antalgique tant que la radiothérapie ne fait pas effet.

L'efficacité des traitements du cancer sur la douleur n'est pas immédiate : elle demande souvent plusieurs semaines pour se manifester, le temps que les douleurs intercurrentes disparaissent. Tant que l'effet antidouleur maximal n'est pas obtenu, des techniques non médicales peuvent apporter un soulagement supplémentaire au patient.

2.1.3 Les techniques physiques et non médicales

En complément des médicaments contre la douleur et des traitements du cancer, d'autres méthodes sont utilisées pour soulager la douleur: soutien psychologique, relaxation, sophrologie, hypnose, neurostimulation, kinésithérapie, massages. La place de ces méthodes est de mieux en mieux reconnue dans le traitement de la douleur. Un nombre croissant d'établissements de soins les associe aux traitements classiques. Elles ne les remplacent pas, mais permettent souvent de diminuer le dosage des médicaments antalgiques et/ou leurs secondaires. Ces méthodes ont des effets bénéfiques sur la douleur physique, sur le bien-être moral et sur la qualité de vie.

L'expérience des patients révèle qu'elles apportent une aide au quotidien pour soulager le corps, se détendre moralement, faire une pause pour reprendre des forces ou mieux contrôler certaines douleurs.

Dans l'idéal, la prise en charge de la douleur associe des moyens médicamenteux et non médicamenteux.

2.2 Les antalgiques de palier I

Les antalgiques non opioïdes, ou antalgiques périphériques, correspondent aux médicaments du premier niveau de l'OMS dont l'usage est réservé aux douleurs faibles à modérées.

Ces médicaments empêchent la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases qui interviennent dans la transformation de l'acide arachidonique.

Nous avons vu dans la partie « physiologie de la douleur », qu'à la suite d'une lésion tissulaire les prostaglandines sont libérées et interviennent sur la transmission du message douloureux. Cette transmission est d'une part périphérique, avec une sensibilisation de certains récepteurs aux substances algogènes (bradykinine, histamine). D'autre part, l'influx nociceptif est facilité au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière où les prostaglandines inhibent les voies descendantes de régulation de la douleur.

Les antalgiques de palier I comportent principalement le paracétamol, les salicylés (aspirine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La différence notable entre l'aspirine et le paracétamol est que la première agit sur les cyclo-oxygénases périphériques et centrales, tandis que le second n'agit que sur les cyclo-oxygénases centrales. D'où un faible effet du paracétamol sur les douleurs inflammatoires mais surtout des effets indésirables moindres que ceux des AINS et de l'aspirine (effets hématologiques et gastro-intestinaux) (figure 20).

Ces médicaments sont caractérisés par un effet plafond, c'est à dire qu'au delà d'un certain seuil une augmentation de la posologie n'apporte pas d'antalgie supplémentaire et peut au contraire accroître les effets secondaires.

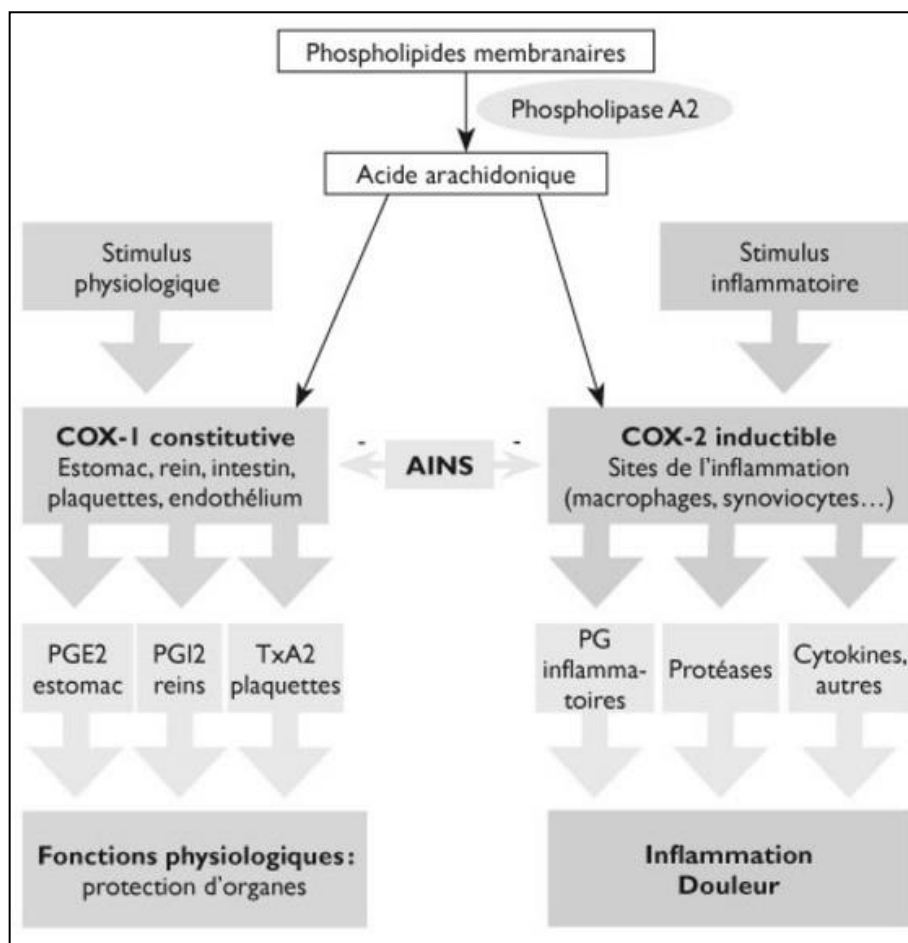


Figure 20 : Schéma de biosynthèse des prostaglandines

2.2.1 Paracétamol

Le paracétamol (ou acétaminophène) est un antalgique antipyrétique.

L'absorption du paracétamol étant plus importante au niveau de l'intestin grêle que de l'estomac, elle est donc directement dépendante du temps de vidange gastrique, et la prise alimentaire la fait diminuer.

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol possède une bonne tolérance et il présente un taux de liaison aux protéines du sang très faible.

Ces caractéristiques font du paracétamol l'antalgique de première intention dans le traitement de la douleur faible à modérée, à une posologie usuelle de 500 mg à 1 g par prise toutes les 4 à 6 h sans dépasser 4 g par 24 h selon l'AMM. La dose maximale admise par l'OMS est de 6 g par 24 h.

Parmi les spécialités disponibles sous formes orales ou rectales citons : Doliprane®, Efferalgan®, Dafalgan®, Paralyoc® ; et sous forme injectable IV : Perfalgan®.

2.2.2 Aspirine et salicylés

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) et les salicylés ont un rôle à la fois antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, à forte dose, mais aussi antiagrégant plaquettaire à faible dose.

L'aspirine simple, qui est absorbée au niveau de l'estomac et de la partie proximale du grêle, est hydrolysée en acide salicylique dans le plasma. Le salicylate obtenu est fortement lié aux protéines plasmatiques (80%). La posologie est de 500 mg à 1 g par prise orale sans dépasser 6 g par 24 h.

Les effets secondaires provoqués par l'aspirine sont liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines : troubles digestifs (ulcères gastriques, hémorragies digestives), mais aussi troubles de l'élimination de l'acide urique.

L'aspirine potentialise également les effets anticoagulants des anti-vitamine K de par sa liaison aux protéines plasmatiques.

L'aspirine est donc un traitement avec des effets indésirables gênants, ce qui rend cette thérapeutique obsolète dans le traitement de la douleur cancéreuse.

Les salicylés existent sous différentes formes orales à base d'acide acétylsalicylique : Aspirine UPSA®, ou d'acétylsalicylate de lysine : Aspégic®.

2.2.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, inhibent la synthèse des prostaglandines. Leur usage à faible dose est essentiellement dans un but antalgique et antipyrétique, tandis que l'effet anti-inflammatoire n'apparaît qu'à des doses plus importantes (1200 mg par 24h pour l'ibuprofène chez l'adulte, et 150 mg par 24h pour le kétoprofène).

L'usage des AINS est recommandé en particulier dans le traitement des douleurs osseuses, cependant un surdosage expose à un risque non négligeable d'effets indésirables, notamment digestifs (troubles du transit, ulcérations digestives), et rénaux, sans en augmenter l'efficacité. Leur action antiagrégante peut faire craindre un risque hémorragique pour le patient (hémorragie digestive).

On distingue deux classes d'AINS :

- Les inhibiteurs mixtes des cyclo-oxygénases qui dégradent l'acide arachidonique (Cox 1 et Cox 2) divisés en sept classe: les salicylés, les fénamates, les oxicams, les indoliques, les arylcarboxyliques et les pyrazolés.
- Les inhibiteurs sélectifs de la Cox 2 ou coxibs.

Quelques exemples parmi les principaux AINS commercialisés en France : l'ibuprofène (Advil®, Brufen®), le kétoprofène (Bi Profénid®, Toprec®, Ketum®), le diclofénac (Voltarene®), le flurbiprofène (Antadys®), le naproxène (Apranax®).

2.2.4 Autres

Il existe d'autres antalgiques d'usage moins courant qui, aux doses thérapeutiques, ont propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires extrêmement faibles voire nulles:

- La Floctafénine (Idarac® 200 mg) est un analgésique périphérique pur avec une bonne tolérance mais son activité est très fluctuante et imprévisible d'un individu à l'autre. Ce médicament a pour principal inconvénient le risque allergique et est formellement contre-indiqué avec les beta bloquants qui réduisent les réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc à la floctafénine. Les alternatives du palier I et II font de la floctafénine un traitement de deuxième intention dans le traitement de la douleur cancéreuse.
- Le Néfopam (Acupan®) est analgésique non morphinique d'action centrale qui agit en empêchant la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Son effet antalgique est de 4 à 5h et il n'existe que sous forme injectable, ce qui n'en fait pas un traitement de choix pour le soulagement de la douleur chronique cancéreuse.

2.3 Autres thérapeutiques médicamenteuses : les co-antalgiques

Les co-antalgiques sont des médicaments pour lesquels l'antalgie n'est pas l'indication première mais qui, en association avec les traitements antalgiques classiques, ont la capacité d'en accroître l'efficacité. Cette association s'avère utile pour soulager des douleurs très présentes dans la pathologie cancéreuse : les douleurs neuropathiques en particulier.

Les antidépresseurs et les anticonvulsivants représentent les deux classes thérapeutiques utilisées en première intention dans cette approche spécifique du phénomène douloureux.

2.3.1 Antidépresseurs

Ces traitements permettent habituellement de diminuer les doses quotidiennes d'antalgiques. Les antidépresseurs sont indiqués ici pour les douleurs neuropathiques caractérisées par des brûlures et/ou des fourmillements permanents. Il s'agit de symptômes retrouvés dans des pathologies comme les névralgies faciales, les douleurs post-zostériennes, les algodystrophies, les migraines et les algies rebelles d'origine neurologique ou cancéreuse.

Les molécules classiquement employées sont celles de la classe thérapeutique des antidépresseurs tricycliques : l'imipramine (Tofranil®), l'amitriptiline (Laroxyl®) et la clomipramine (Anafranil®).

L'efficacité de cette approche thérapeutique doit cependant être nuancée. En effet, avec une efficacité de l'ordre de 30 à 50% dans le soulagement des douleurs chroniques rebelles aux antalgiques classiques et des effets secondaires gênants, leur intérêt reste relatif. Citons parmi ces effets indésirables : somnolence, hypotension orthostatique, des effets anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, tremblements fins des extrémités...).

L'action antalgique des antidépresseurs survient dans les 10 jours suivant le début du traitement avec un pic d'efficacité entre la 4ème et la 6ème semaine. La posologie (de 40 à 75 mg par jour) est inférieure à la dose nécessaire à l'action antidépressive.

2.3.2 Antiépileptiques

Les antiépileptiques atténuent l'information douloureuse tout d'abord par une diminution de l'influx nerveux en bloquant les canaux sodiques, mais aussi par un renforcement de la transmission GABAergique, une réduction de la libération d'acides aminés excitateurs (dont le glutamate) et un blocage des canaux calciques. Les anticonvulsivants généralement prescrits dans le traitement des douleurs neuropathiques sont les suivants: la carbamazépine (Tégrétol®), la gabapentine (Neurontin®), la prégabaline (Lyrica®), et le clonazépam (Rivotril®).

2.3.3 Autres traitements

- Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire.
- Les anesthésiques locaux (Emla® : lidocaïne + prilocaïne) provoquent un soulagement en cas de geste médical invasif.
- Les biphosphonates sont employés dans des cas de douleurs osseuses, et de métastases.

3 Les antalgiques opioïdes utilisés

3.1 Les antalgiques opioïdes faibles (palier 2)

Ce sont des agonistes purs des récepteurs opioïdes μ médullaires et supramédullaires. Les antalgiques opioïdes faibles sont utilisés dans les douleurs d'intensité modérée, seuls ou en association avec une molécule antalgique de palier I, ce qui potentialise l'effet analgésique. Ils sont couramment prescrits dans le cadre du soulagement de la douleur, qu'elle soit d'origine cancéreuse ou non. Ce deuxième palier est représenté par trois molécules: la codéine, la dihydrocodéine, et le tramadol.

3.1.1 Codéine et dihydrocodéine

La codéine est un alcaloïde contenu dans une plante : le pavot (*Papaver somniferum*). Son nom provient d'ailleurs du nom en grec de la tête de pavot : *kôdé*. Ce dérivé de la morphine a pour autre dénomination méthylmorphine (figures 21 et 22).

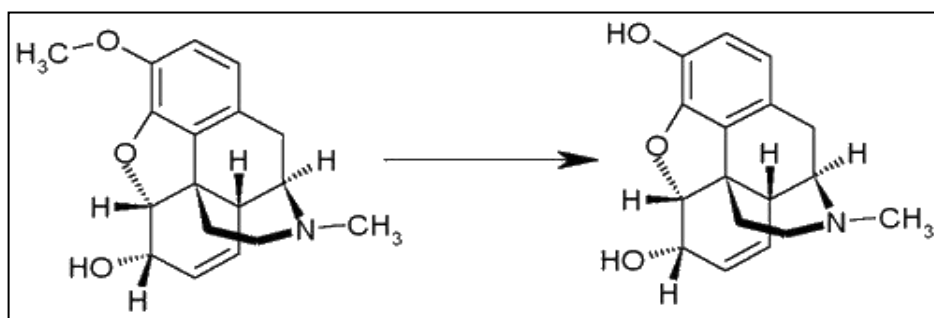


Figure 21 : Analogie structurale entre l'architecture moléculaire de la codéine (à gauche) et de la morphine (à droite)

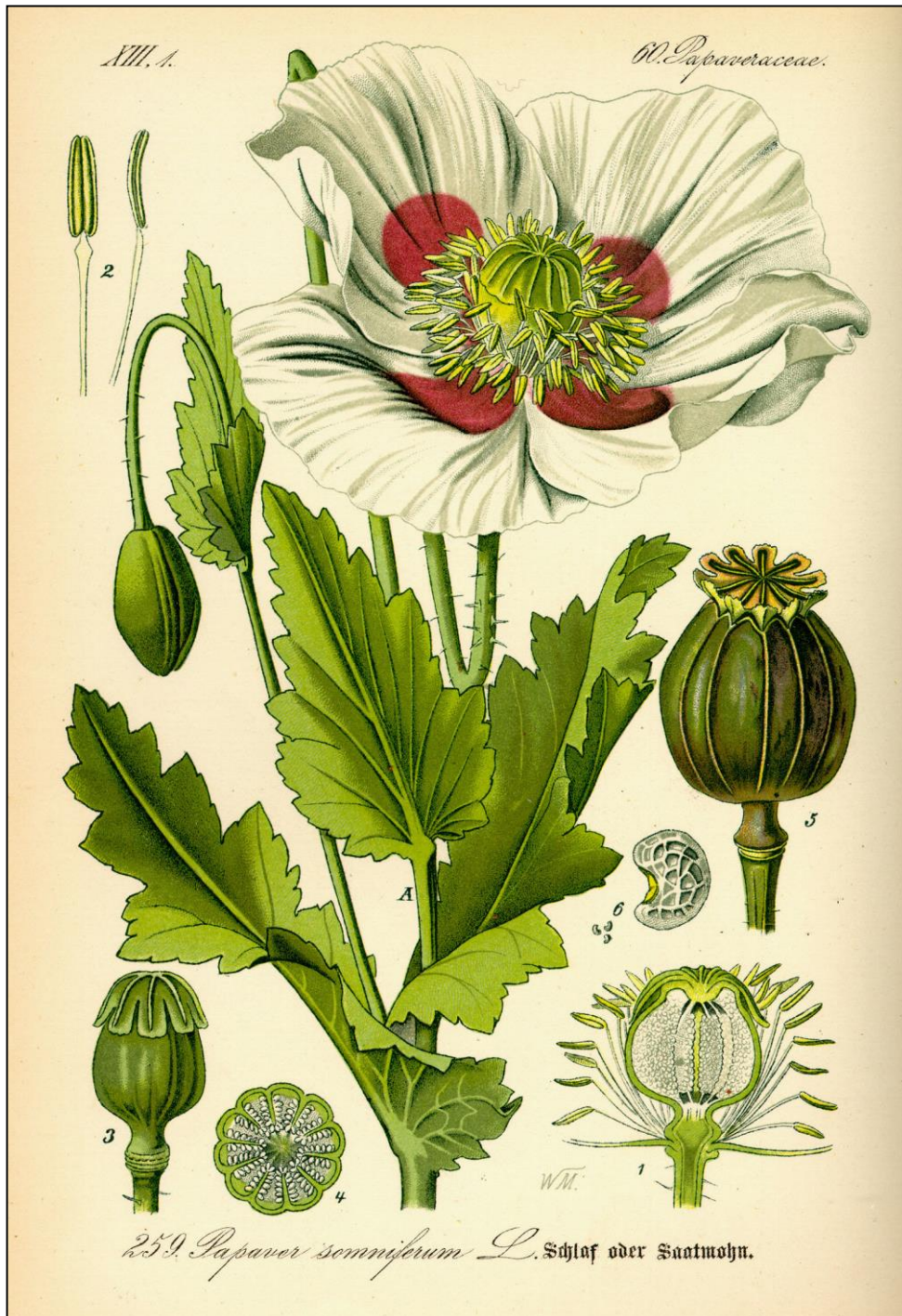


Figure 22 : Présentation du pavot : *Papaver somniferum*

La codéine a des propriétés analogues à celles de la morphine, bien que plus faibles : sa demi-vie est de 3 heures, pour une durée d'action est en moyenne de 5 heures. Son effet antalgique est 5 à 10 fois plus faible que celui de la morphine. Sa métabolisation est hépatique ; or certains patients (10% des individus) ont un déficit en enzyme spécifique à l'oxydation dans le foie de la codéine en morphine, avec pour conséquence une inefficacité du produit.

La codéine est dans la majorité des cas prescrite en association avec le paracétamol (antalgique de palier I). Ce choix se justifie par le fait que les deux principes actifs ont une cinétique et une absorption similaires et non modifiées par leur administration concomitante. De plus, l'efficacité de l'association est nettement supérieure à celle de chacun des composants pris isolément : il y a donc synergie entre les deux molécules.

L'association avec du paracétamol apparaît dans de nombreuses spécialités dont : Codoliprane® comprimé sécable (dosé à 400 mg de paracétamol et 20 mg de codéine), ou Klipal Codéine® (300 mg/25 mg ou 600 mg/50 mg).

3.1.2 Tramadol

L'action antidouleur du tramadol est liée à la fois à un effet monoaminergique central en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine et également à une activité agoniste des récepteurs μ . Sa puissance antalgique est de l'ordre du 1/10^{ème} de la puissance de la morphine.

Le tramadol nécessite une précaution d'emploi dans le cas d'une association avec certains antidépresseurs (risque de syndrome sérotoninergique) et il ne doit pas être administré en même temps que les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Les traitements commercialisés se présentent soit sous forme de chlorhydrate de tramadol (per os : en formes à LI à 50mg ou LP dosées à 100, 150 ou 200mg ; sous forme injectable par voie IV lente) soit en association avec du paracétamol dans Ixprim® par exemple (37,5 mg de tramadol et 325 mg de paracétamol).

3.2 Les antalgiques opioïdes forts (palier 3)

Les antalgiques de palier III sont indiqués dans le traitement des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveaux plus faibles, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse. Leur association avec des antalgiques du palier I et/ou des co-antalgiques est possible. En revanche l'association d'antalgiques de palier III et de palier II n'est pas recommandée dans la mesure où il peut y avoir compétition au niveau des sites d'action et aggravation des effets indésirables.

L'évolution et la progression de la maladie cancéreuse imposent malheureusement l'emploi de ces traitements à un stade plus ou moins précoce.

Précédemment, nous avons détaillé les différents mécanismes de contrôle du message douloureux dans l'organisme. Un de ces mécanismes fait intervenir les opioïdes endogènes : les endorphines et les enképhalines, qui sont des ligands naturels pour les récepteurs opioïdes.

Ici, la morphine se lie sur les récepteurs aux opiacés présents dans le système nerveux central :

- Les récepteurs μ des endorphines et des enképhalines (dont le meilleur ligand est la morphine).
- Les récepteurs κ des endorphines.
- Les récepteurs δ des enképhalines seules.

La morphine prend la place de ces peptides opioïdes endogènes au niveau des récepteurs pré-synaptiques (tableau III). Cette liaison inhibe la libération de substance P (qui facilite la transmission de l'influx nociceptif).

	Oeil	Analgésie	Comportement	Ventilation
Récepteur μ	Myosis	Supraspinale++	Euphorie	Dépression
Récepteur κ	Myosis	Spinale ++	Sédation	Dépression
Récepteur δ	Mydriase	+/-	Dysphorie	Stimulation

Tableau III : Effets engendrés par la liaison aux récepteurs aux opiacés

Les opioïdes atténuent ou abolissent les douleurs par excès de nociception sans perte de conscience (ce qui les différencie des anesthésiques). Ces opioïdes se fixent sur ces mêmes récepteurs médullaires et supramédullaires et miment l'action des médiateurs endogènes. La morphine, molécule de référence des antalgiques du palier 3, a la particularité d'avoir une action périphérique en cas d'inflammation tissulaire.

Nous pouvons classer les opioïdes exogènes selon leurs actions sur les récepteurs en trois catégories :

- **Les agonistes purs (ou morphinomimétiques)** dont font partie la morphine, l'hydromorphone, la péthidine, la méthadone, l'oxycodone et le fentanyl. Ces molécules activent totalement les récepteurs médullaires et supramédullaires μ . Ils sont caractérisés par l'absence d'effet plafond : l'efficacité est proportionnelle à la dose. La posologie n'est limitée que par l'apparition d'effets secondaires indésirables, que nous détaillerons plus loin.
- **Les agonistes partiels/antagonistes** activent partiellement les récepteurs μ tout en étant antagonistes des récepteurs κ . Il s'agit de la buprénorphine. De par son caractère agoniste partiel, cette molécule a un effet antalgique limité (effet plafond). Sa co-prescription avec des agonistes purs (palier 2 et 3) est une contre-indication : cette molécule restreint les effets des morphinomimétiques et augmente le risque de syndrome de sevrage chez les dépendants aux opiacés.

- **Les agonistes/antagonistes** activent les récepteurs κ et sont des antagonistes des récepteurs μ . Il s'agit de la nalbuphine. Comme la buprénorphine, cette molécule diminue l'effet des agonistes purs administrés de façon concomitante. L'efficacité antalgique subit également un effet plafond.

Les récepteurs morphiniques sont repartis dans tout l'organisme mais ils se concentrent particulièrement au niveau de la moelle. Au niveau du tronc cérébral, les récepteurs μ sont présents dans la substance grise périaqueducale. On les retrouve dans le thalamus (région médiane) et dans le système limbique.

3.2.1 Morphine

La morphine est un alcaloïde dérivé de l'opium découvert en 1952.

Ses propriétés antalgiques sont dues à sa sélectivité pour les récepteurs μ dans la corne postérieure de la moelle épinière, pour lesquels la morphine est un puissant agoniste. L'activation de ces récepteurs permet une baisse de la libération de neurotransmetteurs impliqués dans la douleur tels que la substance P, ce qui empêche la transmission de l'influx nerveux produit aux extrémités périphériques des fibres C et A δ . On comprend dès lors la pertinence de l'association morphine/antalgique périphérique : la diminution de l'activation des voies centrales d'une part et la réduction de la sensibilité des nerfs périphériques d'autre part sont deux phénomènes complémentaires dont résulte une puissante antalgie (figure 23).

La morphine demeure l'opiacé de référence, très majoritairement employé comme opioïde de première intention dans la prise en charge des douleurs sévères, bien que de nouveaux opioïdes présents sur le marché prennent une place accrue dans cette indication.

La morphine est disponible en différentes formes injectables : voie sous-cutanée, intraveineuse, périurale, intrathécale et intraventriculaire (la voie intramusculaire, trop douloureuse est évitée). Cette molécule existe également sous forme de solution buvable, de gélules ou de comprimés pour la voie orale, soit à libération immédiate, soit à libération prolongée :

- Les formes à libération immédiate : délai d'action de 25 minutes avec une durée d'action d'environ 4 heures. On peut citer parmi ce groupe les spécialités suivantes : Sevredol® (comprimé), Actiskan® (gélules), Oramorph® (solution buvable).
- Les formes à libération prolongée : délai d'action de 2 à 3 heures et une durée d'activité différente selon les spécialités : Moscontin® (comprimés) et Skenan® (gélules) ont une durée d'action de 12 heures environ.

Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour traiter des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les patients disposant au préalable d'un traitement de fond par opioïdes. Les formes à libération immédiate (LI) sont dosées à 5, 10, 20 ou 30 mg. La dose initiale recommandée est de 10 mg par prise toutes les 4 h (60 mg par 24h). Un échec thérapeutique constaté après 2 demi-vies (soit environ 8 heures). En cas d'inefficacité (évaluation après 2 demi-vies, soit 8 heures), la posologie initiale peut être augmentée de 25 à 50% jusqu'à la posologie efficace.

Chez les sujets équilibrés sous morphine à LI depuis environ 48 heures, il est recommandé d'administrer une morphine à libération prolongée (LP) dont la dose par 24 heures est répartie en une prise toutes les 12 heures. La morphine à LI associée au traitement sert à prévenir les ADP prévisibles ou non : on parle d'interdose. Le dosage de l'interdose correspond à environ 10% de la dose journalière.

Le traitement morphinique peut être initié par de la morphine LP d'emblée (30 mg matin et soir). Les traitements au long cours peuvent nécessiter une augmentation de la dose de morphine au fil de la maladie. Il est à noter qu'il n'y a pas de limite maximale aux doses de morphine, tant que les effets indésirables sont circonscrits.

Les morphiniques sont également à l'origine d'un grand nombre d'effets indésirables. Leur action agoniste sur les récepteurs μ expose à une toxicité respiratoire ainsi qu'à un effet sédatif. La dépression respiratoire est modérée aux doses thérapeutiques mais peut s'avérer sévère en cas de surdosage. L'intoxication aiguë par les morphiniques se reconnaît à ces trois signes : dépression respiratoire, myosis et coma.

La morphine agit également sur le centre du vomissement, d'où l'apparition fréquente de nausées et vomissements consécutifs au traitement. Il est donc impératif de prévenir le patient des effets secondaires liés au traitement antalgique par morphiniques : constipation (prévenue de façon systématique par des mesures hygiéno-diététiques si cela est possible, et par l'administration de laxatifs), nausées, somnolence.

La morphine et ses dérivés exposent à un risque de tolérance qui rend obligatoire l'augmentation de la posologie. Un état de dépendance peut également faire son apparition, provoquant chez le sujet traité l'apparition d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du morphinique ou de prescription d'un antagoniste. Les symptômes sont alors les suivants : anxiété, sudation, frissons, mydriase, bouffées de chaleurs, nausées et vomissements. Le traitement par opioïdes ne doit donc jamais être interrompu brutalement ; la diminution se réalise de façon progressive, c'est-à-dire qu'elle doit s'étaler sur environ 7 jours.

3.2.2 Hydromorphone

Ce dérivé semi-synthétique de la morphine possède une puissance équivalente à environ 7,5 fois celle de la morphine. L'hydromorphone est commercialisée sous forme de gélules à libération prolongée : Sophidone® LP dosée à 4, 8 16 et 24 mg. Avec un délai d'action de 2 heures et une durée d'action de 12 heures, cet antalgique opioïde autorise 2 prises par 24 heures.

L'indication de l'hydromorphone est « le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (trouble cognitifs, somnolence, hallucinations) ».

3.2.3 Péthidine

Cet agoniste pur dispose d'une analgésie dix fois inférieure à celle de la morphine. Ce produit possède des propriétés spasmolytiques qui peuvent trouver un intérêt dans le soulagement de certaines douleurs viscérales. L'apparition de nouveaux opioïdes de synthèse a rendu la péthidine obsolète.

3.2.4 Methadone

En France, la méthadone est réservée au traitement de substitution des addictions aux opioïdes, sous forme de sirop en récipient unidose et de gélules. En revanche, dans les pays anglo-saxons, elle est employée dans le traitement des douleurs mal soulagées par la morphine (même à haute dose) et/ou lorsque cette dernière induit trop d'effets indésirables. Elle n'a pas d'AMM en France pour le traitement de la douleur malgré des recommandations d'usage en deuxième intention. Sa prescription se fait donc hors AMM dans le traitement des douleurs cancéreuses.

L'antalgie induite par ce produit est similaire à celle de la morphine, mais de plus longue durée (4 à 8 heures). Son utilisation est parfois délicate du fait de la grande variabilité de la demi-vie plasmatique qui est en moyenne de 25 heures, mais peut être de 13 à 55 heures.

3.2.5 Buprénorphine

La buprénorphine est un puissant analgésique (25 à 30 fois plus puissant que la morphine), qui agit en tant qu'agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ . Commercialisée sous le nom de Temgésic® (en comprimé sublingual ou en ampoule injectable), la buprénorphine est soumise à un « effet plafond ». La voie sublinguale est avantageuse car elle évite l'important effet de premier passage hépatique, ce qui lui confère une pharmacocinétique proche de la voie parentérale.

Cependant, sa compétitivité avec la morphine au niveau des sites de fixation contre-indique l'administration concomitante de buprénorphine et d'opiacés agonistes purs.

La buprénorphine est également utilisée dans le traitement de substitution des opiacés (Subutex®).

3.2.6 Nalbuphine

La puissance antalgique de la nalbuphine est équivalente à celle de la morphine. Cette molécule est agoniste des récepteurs κ et antagoniste des récepteurs μ . La pharmacodynamique de cet opioïdes lui confère un « effet plafond » et son association avec les autres morphiniques est contre-indiquée.

La nalbuphine n'existe que sous forme injectable (sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse). Sa durée d'action relativement courte (3 à 6 heures) n'est pas adaptée pour traiter les douleurs chroniques.

3.2.7 Oxycodone

L'oxycodone est antalgique dérivé de la codéine, deux fois plus puissant que la morphine. Sa métabolisation, au niveau hépatique, donne plusieurs métabolites dont l'oxymorphone (un antalgique puissant). En tant que morphinomimétique, l'oxycodone est alternative orale aux autres agonistes purs (morphine, hydromorphone, péthidine et fentanyl)

L'oxycodone est majoritairement administrée par voie orale. La forme à libération prolongée, Oxycontin LP®, se présente sous les dosages 10, 20, 40, et 80 mg. Son délai d'action est de 2 heures avec une action antalgique qui s'étale sur 12 heures. Les formes à libération immédiate, Oxynorm® et Oxynormoro®, sont dosées à 5, 10 et 20 mg (Oxynorm® se présente également sous forme de solution buvable et en injectable) et disposent d'un délai d'action de 30 minutes.

3.2.8 Fentanyl

La molécule de fentanyl est un morphinomimétique (ou agoniste pur des récepteurs μ) de synthèse, dont le pouvoir analgésique est 100 fois supérieur à celui de la morphine.

Les formes galéniques les plus couramment dispensées sont des dispositifs transcutanés (Durogésic® et Matrifen®). La voie transdermique permet la libération du principe actif en continu sur 72h, avec un délai d'action de 12 heures.

L'AMM spécifie que les patchs de fentanyl sont indiqués pour « le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées par des analgésiques opioïdes ».

Il est à savoir que le fentanyl existe sous forme injectable (voie intraveineuse et péridurale) mais son usage est réservé à l'anesthésie en situation opératoire ou dans un but d'analgésie péridurale obstétricale.

Le fentanyl est également commercialisé sous différentes formes orales transmuqueuses :

- Comprimés avec dispositif pour application buccale (Actiq®)
- Comprimés sublinguaux (Abstral®)
- Comprimés gingivaux (Effentora®)
- Films oro-dispersibles (Breakyl®)
- Solutions pour pulvérisation nasale (Instanyl®, Pecfent®)

Ces formes ont une indication dans « le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant préalablement un traitement de fond opioïde afin de soulager des douleurs chroniques cancéreuses ». Nous aborderons en détails ces dispositifs particuliers dans la partie suivante

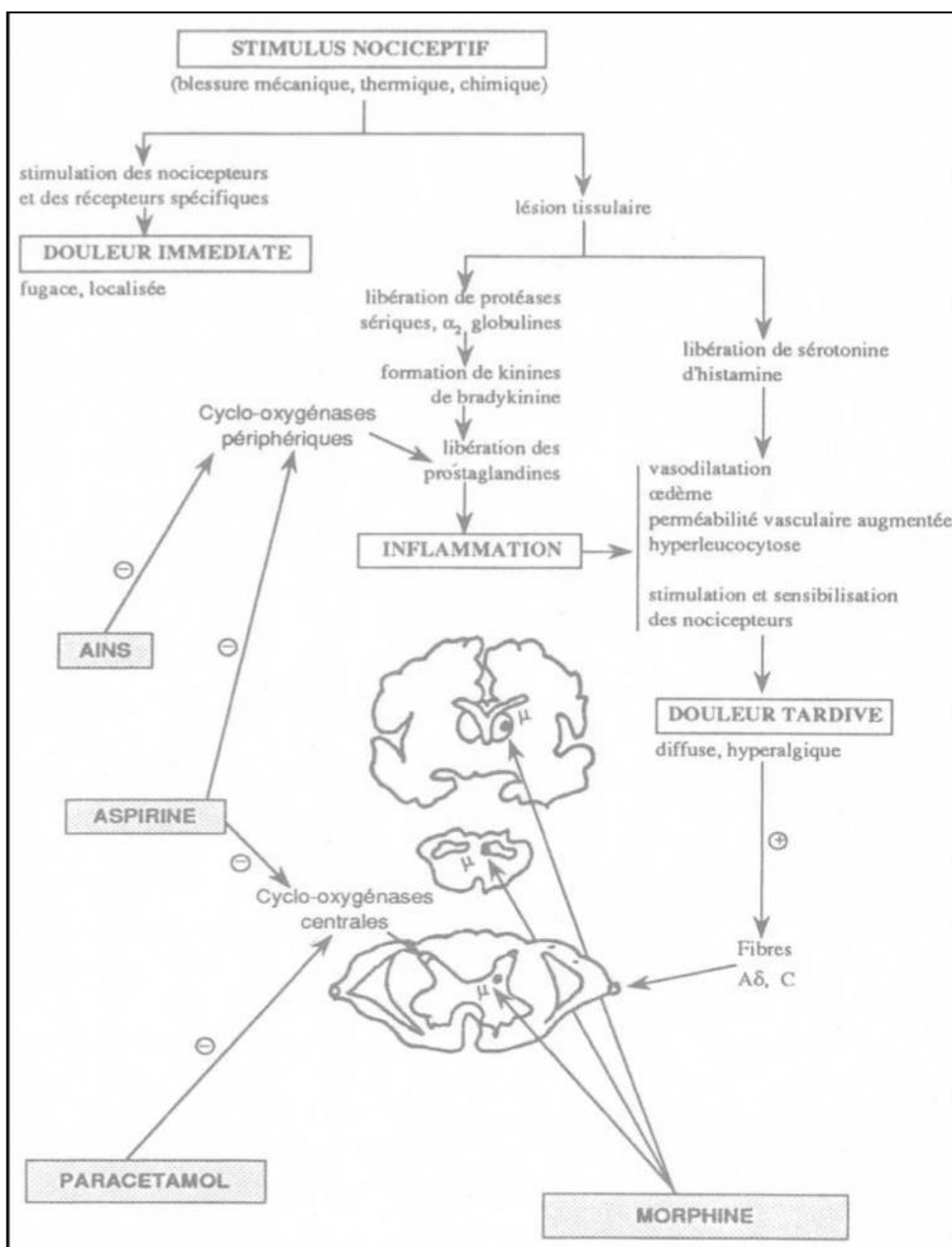


Figure 23 : Récapitulatif des sites d'action des antalgiques

3.3 La rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes consiste à remplacer un opioïde par un autre lorsque le ratio bénéfice/risque baisse au cours du traitement antalgique. La survenue d'effets indésirables rebelles comme des troubles des fonctions cognitives, hallucinations, myoclonies (contractions musculaires rapides et involontaires), malgré un traitement adapté, font diminuer ce ratio. En effet, théoriquement les antalgiques opiacés ont des effets indésirables similaires, mais il existe de grandes variabilités inter et intra-individuelles dans la tolérance de ces traitements.

La rotation peut être liée à la survenue d'un phénomène de résistance : dans ce cas l'opioïde n'a aucune efficacité et on constate une inexistence d'effets indésirables malgré une augmentation importante des doses. La rotation des opioïdes peut se faire par un changement de voie d'administration ou par un changement de molécule parmi les morphinomimétiques (morphine, hydromorphone, oxycodone et fentanyl), en ce cas les critères de choix se basent sur les précautions d'emploi et les contre-indications de chacun. Il existe alors des tableaux d'équivalence équi-analgésiques pour définir la posologie du nouvel antalgique à administrer (tableau IV).

On considère que les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine orale par jour, ou au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, ou au moins 30 mg d'oxycodone par jour, ou encore au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour.

Tableau IV: Tableau référence de doses équi-analgésiques :

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale)											
<small>1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais action approximatifs de morphine U : Per os : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn. 1 morphine orale = 1/2 à 4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale. 1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC. 1 oxycodone orale = 1/2 hydromorphone SC ou IV en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle.</small>											
Morphine en mg						Oxycodone en mg					
PO	SC	IV	PO	SC	IV	PO	SC	IV	PO	SC	IV
Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose du bolus**	Dose du bolus**	Dose du bolus**	Dose du bolus**	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose du bolus**	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose du bolus**
Moscontin cp LP Stélan gel LP 10 - 30 - 50 100 - 200 mg	Actikéran gel LI 5 - 10 - 20 - 30 mg Sévrodel cp LI 10 - 20 mg Chémorphi sol buvis unidose LI 10 - 30 - 100 mg/5ml	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg	Doxycortin cp LP 5 - 10 - 20 - 40 - 80 - 120 mg Terginact* médoronal cp LP 50 - 100 - 200 300 - 400 mg	OxyNorm gel LI 5 - 10 - 20 mg OxyNormARO cp orodispersible LI 5 - 10 - 20 mg	OxyNorm sol inj amp 10 - 20 50 - 200 mg	Sigphidone gel LP 4 - 8 - 16 - 24 mg	Duragesic Fentanyl Radopharm Fentanyl Sandoz Fentanyl Winthrop Maktrien patch 12 - 25 - 50 75 - 100 µg/h	Abstral cp sublingual 100 - 200 - 300 - 400 - 600 - 800 µg	Actiq appl. buccal 200 - 400 - 600 - 800 - 1200 - 1600 µg		
20	2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1	12		
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	25		
60	6	10	30	3	5	20	2	3	50		
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	75		
120	12	20	60	6	10	40	4	7	100		
160	16	27	80	8	13	53	5	9	125		
180	18	30	90	9	15	60	6	10	150		
200	20	33	100	10	17	67	7	11	175		
240	24	40	120	12	20	80	8	13	200		
280	28	47	140	14	23	93	9	16	225		
300	30	50	150	15	25	100	10	17	250		
360	36	60	180	18	30	120	12	20	300		
400	40	67	200	20	33	133	13	22	333		
480	48	80	240	24	40	160	16	27	400		
540	54	90	270	27	45	180	18	30	450		
600	60	100	300	30	50	200	20	33	500		
720	72	120	360	36	60	240	24	40	600		
900	90	150	450	45	75	300	30	50	750		
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	833		

* A partir de : ** Dose du soulagement = 1/3 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par le même voie. LP = Libération prolongée = durée d'action 12 h. U = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6 h.
A l'absence d'effet de 80 mg par 24h, l'augmentation de la posologie se fait en accordant l'oxydorphine à l'opioïde.

Version 5 - Janvier 2010
Rédaction soins de support - soins palliatifs - CHU de Grenoble
coordination:suppordochu-grenoble.fr - enseignement:suppordochu-grenoble.fr

PARTIE III : Le fentanyl : des spécialités aux voies d'administration innovantes et leur intérêt

1 Rappel sur les présentations galéniques classiques des antalgiques de palier III

Avant d'aborder en détail les caractéristiques de la molécule de fentanyl et ses applications sous des formes galéniques innovantes et pertinentes dans la prise en charge des ADP, rappelons succinctement sous quels formes galéniques dites classiques se présentent les antalgiques de palier III :

1.1 La voie per os

Formes orales à libération immédiate :

- Solution buvable : morphine (Oramorph®), oxycodone (Oxynorm® solution buvable)
- Comprimés sécables : morphine (Sevredol®)
- Gélules : morphine (Actiskenan®), oxycodone (Oxynorm®)
- Comprimés orodispersibles : oxycodone (Oxynormo®)

Formes orales à libération prolongée

- Comprimés : morphine (Moscontin®), oxycodone (Oxycontin®), oxycodone et naloxone (Targinact®)
- Gélules : morphine (Skenan®), hydromorphone (Sophidone®)

1.2 La voie intraveineuse

Chlorhydrate de morphine, sulfate de morphine, oxycodone (Oxynorm® solution injectable)

2 Médicaments à base de fentanyl : des formes galéniques innovantes

2.1 Le citrate de fentanyl

2.1.1 Historique

Le fentanyl est un morphinique semi-synthétique dont la puissance équivaut à environ 100 fois celle de la morphine parentérale et il est 1000 fois plus lipophile. C'est en Belgique, dans les années 1950, que le fentanyl a été synthétisé pour la première fois ; son usage était alors réservé à l'anesthésie par voie parentérale. Des analogues du fentanyl furent synthétisés par la suite : l'alfentanyl (Alfenta®), un analgésique à très brève durée d'action (5 à 10 minutes) et le sufentanil (Sufenta®), un très puissant analgésique (5 à 10 fois plus puissant que le fentanyl) en chirurgie cardiaque.

Ainsi l'usage du fentanyl n'a pas été d'emblée à des fins antalgiques, et son administration jusqu'à peu ne se faisait que par voie intraveineuse ou en perfusion.

C'est en 1998 qu'est mise sur le marché la première forme antalgique à base de fentanyl : Durogésic®, un dispositif transdermique indiqué dans le traitement des douleurs chroniques cancéreuses. Suivirent différentes formes orales ou nasales transmuqueuses : l'Actiq® en 2002, l'Abstral® en 2009, l'Effentora® et l'Instanyl® en 2010, le Pecfent® et le Breakyl® en 2012.

Il s'agit bien là d'une révolution dans le traitement des accès douloureux paroxystiques. En effet, avant la mise sur le marché de ces produits innovants, le soulagement des ADP s'est toujours effectué avec de la morphine à libération normale ou tout autre produit d'action rapide, avec un traitement de fond à bases d'opioïde à libération prolongée. Mais la difficulté à maîtriser le délai d'apparition et la durée d'efficacité de l'antalgique est un inconvénient majeur de cette thérapeutique. Ces contraintes ont donc amené à la mise sur le marché de nouvelles présentations galéniques et de nouveaux protocoles dans la lutte contre les ADP et la douleur chronique cancéreuse, avec pour aboutissement les formes transmuqueuses et transcutanées du fentanyl.

Pourquoi avoir alors retenu les muqueuses buccale et nasale comme voies d'administration privilégiées pour le traitement des ADP ? Leurs avantages sont nombreux : une vascularisation importante, grande perméabilité aux produits lipophiles et ionisés (ce qui est le cas du fentanyl) et une surface relativement importante qui permet un passage transmuqueux optimal. Le métabolisme du premier passage hépatique est

ainsi évité et l'action du médicament est donc plus rapide, avec un délai d'action proche de celui observé pour la voie IV. On parle alors d'**OTFC** (oral transmucosal fentanyl citrate) dont la conception est une réponse à tout accès douloureux voire toute douleur récurrente répondant aux opioïdes.

Le citrate de fentanyl a pour dénomination chimique : N-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilide citrate. Sa formule moléculaire est : $C_{22}H_{28}N_2O - C_6H_8O_7$ (figure 24).

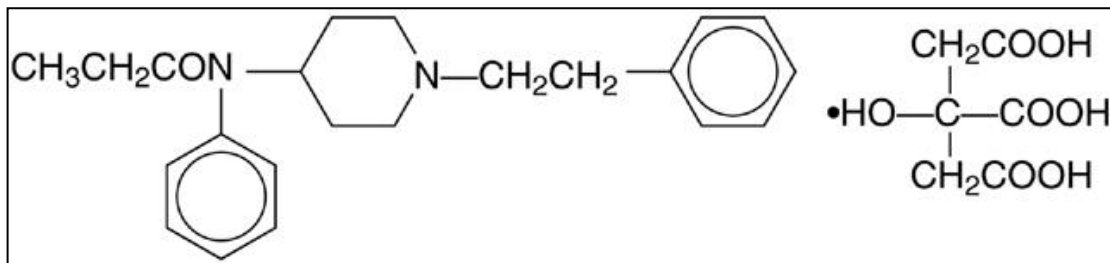


Figure 24 : Formule chimique du citrate de fentanyl

2.1.2 Caractéristiques pharmacologiques

2.1.2.1 Pharmacodynamique

Le citrate de fentanyl est défini comme un morphinique de synthèse caractérisé par des propriétés analgésiques et sédatives. Cela s'explique par son action en tant qu'agoniste morphinique pur : les récepteurs μ sur lesquels il agit principalement se localisent principalement dans les muscles lisses, la moelle épinière (corne postérieure) et le cerveau (l'amygdale, le thalamus, le striatum et les couches superficielles du cortex cérébral) ; d'où des manifestations thérapeutiques au niveau du système nerveux central. Bien que le fentanyl possède une affinité hautement sélective pour les récepteurs μ , il agit également, mais dans une moindre mesure, sur les récepteurs κ et δ .

L'activité antalgique du fentanyl est 100 fois plus puissante que celle de la morphine. Il ne favorise que très faiblement la libération d'histamine, et entraîne donc moins d'effets dépresseurs circulatoires que la morphine.

Les propriétés pharmacodynamiques générales du fentanyl et de la morphine sont analogues, cependant le fentanyl est hautement plus liposoluble, ce qui entraîne des différences notables au niveau de la pharmacocinétique. En effet, le potentiel de pénétration de cette molécule dans le système nerveux central est 156 fois plus élevé³⁹ que celui de la morphine, ce qui facilite son passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Cette sur cette propriété importante que reposent les formes galéniques innovantes à base de fentanyl, comme nous le verrons par la suite. La solubilité du fentanyl est d'ailleurs augmentée par son association avec de l'acide citrique. Du fait de sa haute lipophilie, cette molécule est très soluble dans les solvants organiques mais peu soluble dans l'eau ; d'où un stockage important dans les graisses.

Cette distribution importante au niveau des tissus adipeux pourrait expliquer la faible durée d'action du fentanyl et sa demi-vie d'élimination relativement longue, en comparaison avec les autres dérivés morphiniques. Ces caractéristiques témoignent donc d'un stockage du fentanyl par les tissus adipeux, avec une libération lente même après l'arrêt de l'administration du traitement et un risque potentiel d'apparition d'effets indésirables post-traitement.

2.1.2.2 Organes cibles

Système nerveux central

L'effet pharmacologique obtenu à ce niveau est l'analgésie (pour une concentration sanguine de fentanyl de l'ordre de 0,3 à 1,2 ng/mL) ; une concentration sanguine plus élevée (de l'ordre de 10 à 20 ng/mL) produit un effet anesthésique et une dépression respiratoire importante. Ces effets, liés à la fixation du fentanyl sur les récepteurs μ , sont donc liés à la quantité de fentanyl dans le sang (effets dose-dépendants). A forte dose, le centre du vomissement est stimulé et des effets hypnotiques peuvent apparaître, ainsi qu'un myosis.

Système respiratoire

Les morphinomimétiques, de par leur effet agoniste sur les récepteurs μ , ont un effet dépressur respiratoire. L'effet étant dose-dépendant, on s'attend à une profonde dépression respiratoire aux fortes posologies. Les

variations interindividuelles sont importantes, d'où une difficulté à prévoir les effets d'un traitement à base de fentanyl sur le système respiratoire. Cependant, le risque est faible chez les patients recevant un traitement morphinique de fond par effet de tolérance.

Le fentanyl provoque une bronchoconstriction, une hausse de la rigidité thoracique et il possède un effet antitussif. Ces manifestations sont plus marquées qu'avec la morphine⁴⁰.

Système cardiovasculaire

Le fentanyl a des faibles effets parasympathomimétiques sur le système cardiovasculaire. Ces effets sont bien plus marqués avec la morphine. Le fentanyl n'induit en général pas de chute de tension à l'instauration du traitement car contrairement à la morphine, il ne provoque pas de libération d'histamine aux effets hypotenseurs.

Système digestif et urinaire

Au niveau digestif, le fentanyl provoque une augmentation du tonus et une baisse des contractions péristaltiques des muscles lisses du tractus gastro-intestinal. Le transit intestinal s'en trouve allongé et il en résulte une constipation très couramment observée au cours des traitements par morphiniques. Cet effet est moins marqué pour le fentanyl que pour la morphine.

Au niveau urinaire, les opioïdes augmentent généralement la tonicité du muscle lisse urétral mais les effets qui en résultent sont variables (dysurie, besoin impérieux d'uriner).

2.1.3 Données cliniques^{41, 42, 43, 44, 45, 46}

Les données cliniques abordées ci-après sont communes aux différentes spécialités à bases de fentanyl oral indiquées dans le traitement des ADP (Actiq®, Abstral®, Effentora®, Breakyl®, Instanyl®, Pecfent®).

Les spécialités à base de fentanyl destiné au passage transcutané, indiquées pour le traitement de fond des douleurs chroniques sévères (Durogésic® et Matrifen®), ne sont quant à elles pas indiquées pour les ADP à proprement parler, mais leur présentation galénique originale et leur complémentarité avec les traitements des ADP nous poussent à étudier ces produits et à analyser leur intérêt dans la stratégie thérapeutique destinée à soulager la douleur cancéreuse. Les dispositifs transdermiques seront donc présentés en détail plus loin.

2.1.3.1 Indication thérapeutique

Le fentanyl à passage transmuqueux ou OTFC est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant préalablement un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Il ne peut être administré qu'aux patients qui tolèrent le traitement morphinique de fond (soit les patients qui reçoivent au moins 60 mg de morphine per os quotidiennement, ou 25 µg par heure de fentanyl transdermique ou une dose équianalgésique d'un autre morphinique depuis au moins une semaine).

Cette thérapeutique est obligatoirement instaurée et suivie par un médecin expérimenté dans la prise en charge douloureuse en oncologie.

2.1.3.2 Posologie

2.1.3.2.1 Titrage de la dose

Nous avons abordé précédemment l'établissement de la posologie des dispositifs transdermiques à base de fentanyl, basé sur une équivalence des doses avec le traitement morphinique administré antérieurement. Nous étudions donc ici le principe du titrage de dose pour les médicaments destinés à traiter les ADP.

Comme vu précédemment, les effets antalgiques du fentanyl sont dose-dépendants, et l'apparition éventuelle d'une tolérance aux morphiniques va généralement de pair avec une hausse parallèle des doses efficace et toxique de la molécule en question.

Malheureusement, une relation entre la dose du traitement morphinique chronique et la dose de l'OTFC n'a jamais pu être établie.

Il est donc nécessaire d'effectuer un titrage (ou « titration ») individuellement pour chaque patient afin de déterminer la dose efficace de fentanyl per os. Ce procédé correspond à l'établissement de la dose qui produit l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables.

Ce procédé s'effectue en milieu hospitalier, sous surveillance médicale stricte. La communication et le dialogue entre le patient et les professionnels de santé sont fondamentaux pour évaluer au mieux l'efficacité du produit et de son dosage.

Les critères à prendre en compte dans cette évaluation sont les suivants : la réaction au dosage du médicament à chaque ADP, la tolérance au médicament et à ses effets secondaires, le niveau de satisfaction, les changements éventuels d'intensité et de durée des ADP.

En cas d'inefficacité, une réévaluation et un examen du patient s'imposent avant de modifier le traitement.

Chez les patients recevant du fentanyl pour la première fois, les conditions pré-requises sont les suivantes : l'existence d'un traitement de fond à base de morphinique qui contrôle les douleurs chroniques, et un nombre d'ADP inférieur ou égal à 4 par jour. Au delà de 4 ADP quotidiens, le traitement de fond doit être réévalué. Le titrage est initié avec le dosage le plus faible de la spécialité choisie, avec une augmentation graduelle de la posologie si besoin. Les schémas de titrage spécifiques à chaque spécialité seront abordés par la suite.

Les patients pour lesquels il est nécessaire de passer d'une spécialité OTFC à une autre sont soumis à un nouveau titrage. Les absorptions et les biodisponibilités de ces produits sont différentes et il n'y a pas d'équivalence directe entre les différentes spécialités à base de fentanyl.

2.1.3.2 Réajustement et arrêt du traitement

Une altération de la réponse attendue par le traitement au fentanyl transmuqueux (effets indésirables, analgésie modifiée) requiert une adaptation de la dose. La dose d'entretien doit être augmentée si le traitement de plusieurs ADP consécutifs nécessite plus d'une dose de la spécialité par crise. Au delà de 4 ADP quotidiens pendant plus de 4 jours consécutifs, il peut être nécessaire de réajuster le traitement morphinique de fond. En cas de modification de ce morphinique ou de sa posologie, la dose d'OTFC doit être réévaluée et éventuellement réadaptée afin de garantir l'utilisation d'une dose optimale.

Pour la dose de réajustement, les mêmes principes que ceux du titrage s'appliquent, en redémarrant le protocole par le dosage le plus faible.

Lorsque le traitement des ADP n'est plus nécessaire mais que le traitement de fond par opiacé est maintenu, la thérapeutique par fentanyl transmuqueux peut être interrompue sans délai ni adaptation posologique du traitement de fond.

En revanche, lorsque le traitement de fond par morphinique est modifié ou interrompu, la dose d'OTFC est prise en compte avant toute réduction, dans le but de minimiser un potentiel syndrome de sevrage.

2.1.3.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Patients non traités par un traitement de fond morphinique, pour cause de risque accru de dépression respiratoire pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction des voies aériennes.

2.1.3.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Il est impératif d'informer les patients que les spécialités d'OTFC contiennent une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant. Par conséquent, tous les comprimés doivent être conservés hors de portée et de la vue des enfants.

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl.

Le nombre d'unités remises au patient doit être réduit à la plus faible quantité possible afin d'éviter les mésusages et les surdosages. Cependant, et nous le verrons par la suite, ce principe de précaution est parfois difficile à respecter lorsque la présentation galénique ne laisse pas le choix du nombre d'unités remises au patient (par exemple Instanyl® sous forme de flacon contenant dix doses).

L'administration du fentanyl peut être problématique dans certains cas où des lésions ou des mucites nasales ou buccales sont présentes. L'absorption du principe actif peut alors être modifiée. De plus, certains patients dont l'état général est altéré (asthénie, invalidité, troubles cognitifs) risquent de ne pas absorber pas la totalité du produit ou au contraire de prendre des doses superflues.

Étudions quelles catégories de patients ou quelles situations nécessitent une attention particulière et des précautions d'emploi⁴⁷ :

-Enfants et adolescents : le fentanyl ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité dans cette population.

-Sujets âgés : la dose efficace tend à être moins élevée chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. La phase de titrage requiert donc une vigilance accrue chez ces patients, et la survenue d'effets indésirables précoces doit conduire à envisager une nouvelle stratégie thérapeutique.

-Pathologie pulmonaire : comme tous les morphiniques, l'utilisation du fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire. Les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou toute autre pathologie prédisposant à une dépression respiratoire doivent bénéficier d'une surveillance renforcée lors de la phase de titrage.

-Insuffisance hépatique ou rénale : lorsqu'il est administré par voie IV, le fentanyl voit sa clairance métabolique altérée et sa liaison aux protéines plasmatiques modifiée par une insuffisance hépatique ou rénale. En ce qui concerne le fentanyl transmuqueux, l'insuffisance hépatique ou rénale peut augmenter sa biodisponibilité et diminuer sa clairance systémique, avec comme risque des effets morphiniques accrus et prolongés.

-Effets sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines : tous les morphiniques altèrent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses. Il est donc recommandé aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou un trouble visuel pendant le traitement par OTFC.

-Grossesse et allaitement : l'innocuité du fentanyl durant la grossesse n'a pas été démontrée. Des études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du fentanyl lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, le fentanyl doit être utilisé au cours de la grossesse uniquement en cas de nécessité absolue. De plus, un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement, car il franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus ou le nouveau-né.

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, sauf si les bénéfices attendus pour la mère dépassent clairement les risques potentiels pour la mère et l'enfant. L'allaitement ne doit pas être repris avant au moins 24 heures après la dernière administration de fentanyl.

2.1.3.5 Interactions médicamenteuses

-Inhibiteurs du CYP3A4 : le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Les inhibiteurs de l'activité de cette isoenzyme tels que les macrolides (l'érythromycine, la josamycine entre autres), les antifongiques imidazolés (le kétoconazole, l'itraconazole), certains antirétroviraux inhibiteurs de la protéase (le ritonavir par exemple) ainsi que le jus de pamplemousse peuvent accroître la biodisponibilité du fentanyl par diminution de sa métabolisation, d'où un accroissement ou une prolongation des effets morphiniques et un risque d'effets indésirables graves.

-Agonistes-antagonistes morphiniques : ces substances (la buprénorphine et la nalbuphine par exemple) ont une forte affinité pour les récepteurs morphiniques mais leur activité intrinsèque est relativement faible. Ainsi ils antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl quand ils sont administré en même temps que celui-ci et ils peuvent entraîner un syndrome de sevrage.

-Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : une potentialisation sévère des effets des analgésiques morphiniques par les IMAO (antidépresseurs, antiparkinsoniens) ayant été rapportée, le fentanyl est donc contre-indiqué chez les patients ayant reçu des IMAO sélectifs ou non : moclobémide (Mocloamine®), iproniazide (Marsilid®), sélégiline (Déprényl®, Otrassel®) ou rasagiline (Azilect®) dans les 14 jours précédant la prise de fentanyl.

-Dépresseurs du système nerveux central : le fentanyl est un dépresseur du SNC dont les effets peuvent être majorés par l'administration concomitante d'autres médicaments ou substances aux propriétés analogues pour le SNC. Citons parmi ces produits : les morphiniques (analgésiques ou antitussifs), les anesthésiques généraux, les myorelaxants, les sédatifs ou hypnotiques, les neuroleptiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H1 sédatifs ou encore l'alcool. L'apparition d'une dépression respiratoire, d'une hypotension et d'une sédation est à craindre avec ces produits.

Résumé des interactions :

- Associations contre-indiquées : agonistes-antagonistes morphiniques (diminution de l'effet antalgique et risque d'apparition d'un syndrome de sevrage), IMAO sélectifs ou non (risque de potentialisation sévère et imprévisible des effets morphiniques).
- Associations déconseillées : alcool (majoration de l'effet sédatif).
- associations à prendre en compte : autres morphiniques (risque de dépression respiratoire), autres dépresseurs du système nerveux central (risque de dépression centrale accrue).

2.1.3.6 Effets indésirables

Les effets indésirables attendus avec Actiq®, Abstral®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent® et Breakyl® sont ceux que l'on rencontre typiquement avec les morphiniques. La poursuite du traitement doit généralement mener à une disparition de ces effets secondaires et à une meilleure tolérance du traitement. Les réactions les plus à craindre sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc. Plus fréquents et moins alarmants, on peut citer les effets indésirables suivants: nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements.

Cependant, les recommandations d'usage des spécialités Actiq®, Abstral®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent® ou Breakyl établissent la nécessité de la mise en place préalable d'un traitement de fond à base de morphinique pour le traitement des douleurs de fond ; ainsi il est difficile d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par OTFC.

L'usage répété de spécialités à base de fentanyl peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique. Des symptômes de sevrage morphinique, bien que rares, sont à surveiller (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons).

Ci-après (tableau IV), nous retrouvons un classement des effets indésirables possiblement liés au traitement selon les études cliniques. Ils sont organisés en fonction de leur niveau d'action et de leur fréquence (très fréquent $\geq 1/10$, fréquent de $1/100$ à $1/10$, peu fréquent de $1/1000$ à $1/100$) ; la fréquence peut varier selon les spécialités envisagées. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Vertiges, somnolence, céphalées	Insomnie, dysgueusie, hypoesthésie	Trouble de l'attention, trouble de l'équilibre, amnésie, tremblements
Affections oculaires			Troubles de la vision
Affections cardiovasculaires		Hypotension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur	Bradycardie, tachycardie, hypertension
Affections respiratoires		Dyspnée, pharyngite	Dépression respiratoire, hypoventilation, asthme
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissement	Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, sécheresse buccale	Ulcération buccale, douleur gingivale, affections linguales, flatulences
Affections psychiatriques		Dépression, anorexie, état confusionnel, anxiété	Euphorie, nervosité, hallucinations, agitation, dépersonnalisation, dépendance
Affections du rein et des voies biliaires			Rétention urinaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, sueurs	Œdème facial, prurit généralisé
Troubles généraux	Fatigue	Asthénie, frissons	Malaise, soif

Tableau V : Principaux effets indésirables de l'OTFC

2.1.3.7 Surdosage

Savoir reconnaître un état de surdosage et ses manifestations est important. L'effet indésirable le plus grave est la dépression respiratoire, qui peut par la suite mener à un arrêt respiratoire. Une trop forte dose de fentanyl peut également provoquer une altération des facultés mentales, une perte de conscience, un myosis et une hypotension.

Conduite d'urgence : si le cas de surdosage est avéré (somnolence extrême, respiration peu profonde) il faut immédiatement retirer l'unité thérapeutique de la bouche du patient si elle s'y trouve encore (pour Actiq®, Abstral®, Effentora® et Breakyl®), dégager au maximum les voies respiratoires, stimuler physiquement et verbalement le patient et déterminer son niveau de conscience. Le fentanyl peut être à l'origine d'une rigidité musculaire inhibant la respiration et nécessitant une intubation endotrachéale, l'instauration d'une ventilation assistée et l'administration d'un antagoniste morphinique ainsi que d'un curarisant. Une température corporelle adéquate doit être maintenue. Une hypotension sévère doit être prise en charge par un apport liquidien par voie parentérale.

Le traitement du surdosage : l'absorption de fentanyl pour quelqu'un qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle) nécessite d'administrer par IV de la naloxone, selon l'état clinique. Il est parfois nécessaire de réitérer l'injection de l'antidote car la durée de la dépression respiratoire peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique. La naloxone, antagoniste morphinique pur, possède

un délai d'action de 30 secondes à 2 minutes en IV et une durée d'action de 20 à 45 minutes. En cas d'impossibilité de poser une voie intraveineuse, la naloxone peut être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Pour les surdosages intervenant chez des patients tolérants aux morphiniques, les antagonistes morphiniques doivent être utilisés avec prudence. En effet, l'emploi de doses trop importantes d'antagonistes chez les sujets en état de dépendance aux opiacés peut déclencher un syndrome de sevrage aigu.

2.2 Les dispositifs transdermiques^{48, 49, 50}

Un dispositif transdermique est « un système thérapeutique qui est maintenu sur la peau par un adhésif et qui permet d'administrer un principe actif sur une surface délimitée, en continu pendant plusieurs jours, à une vitesse constante et assurant un taux plasmatique efficace stable sur la durée d'utilisation » (Pharmacopée Européenne).

Rappelons que nous étudions ici les dispositifs transcutanés à base de fentanyl pour leur place en tant que traitement de fond dans la douleur cancéreuse, et leur complémentarité aux spécialités à base d'OTFC dans le soulagement des ADP. Ce traitement de fond se présentant sous une forme galénique spécifique, il semble pertinent d'en analyser le fonctionnement, la cinétique et bien entendu d'en expliquer l'emploi afin d'éviter tout mésusage. Les dispositifs transdermiques sont bien moins récents que les autres spécialités à base de fentanyl, et la voie cutanée est synonyme de libération contrôlée depuis le milieu des années 1980. Cette voie d'abord permet d'administrer un principe actif de façon systémique, d'une manière continue et prolongée, tout en gardant un contrôle sur la diffusion de la molécule choisie. On évite ainsi un effet de premier passage hépatique ou une malabsorption inhérents à d'autres voies d'administration.

2.2.1 Rappels anatomiques et physiologiques sur la peau

La peau est un organe aux proportions particulières. Chez l'adulte, elle couvre une surface d'environ 2 m² et pèse 5 kg en moyenne. En tant que barrière réactive entre l'organisme et le milieu extérieur, elle joue différents rôles primordiaux dans le maintien de l'intégrité de l'organisme.

En premier lieu, la peau permet le maintien de la température corporelle : c'est la thermorégulation. Ensuite, elle constitue une barrière physique qui protège les tissus sous-jacents (protection mécanique, physique et biologique) tout en permettant l'excrétion d'eau, de sels et de composés organiques par le phénomène de sudation. En outre, la peau représente un important réservoir sanguin, constitué par un considérable réseau de vaisseaux sanguins. La peau est également un organe capable de synthétiser de la vitamine D à partir des rayons ultraviolets.

La peau se compose de trois parties : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 25). L'épiderme est la première couche de notre peau, avec pour fonction la protection et l'étanchéité. Elle est constituée d'une couche protectrice faite de cellules mortes (stratum corneum) et une couche sous-jacente constituée de cellules vivantes, les kératinocytes, synthétisés par la membrane basale à la jonction entre l'épiderme et le derme. Le derme est une couche vivante de la peau. C'est un tissu conjonctif riche en fibres (collagène, fibres élastiques) qui confère à la peau élasticité et solidité. De plus, son importante vascularisation apporte oxygène et nutriments à la membrane basale de l'épiderme. Le derme contient de nombreuses terminaisons nerveuses (thermorécepteurs, récepteurs tactiles) et différents corps cellulaires (fibroblastes, macrophages, lymphocytes). La jonction dermo-épidermique se comporte comme un filtre de diffusion entre les deux tissus, et les invaginations du derme dans l'épiderme en font une surface d'échange privilégiée : l'imbrication est renforcée et les échanges optimisés. Enfin, l'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Il s'agit d'un tissu cellulo-grasieux avec un rôle de glissement, de transition et de stockage (de l'eau et de la graisse). L'hypoderme est parcouru des nerfs et des vaisseaux qui alimentent la peau.

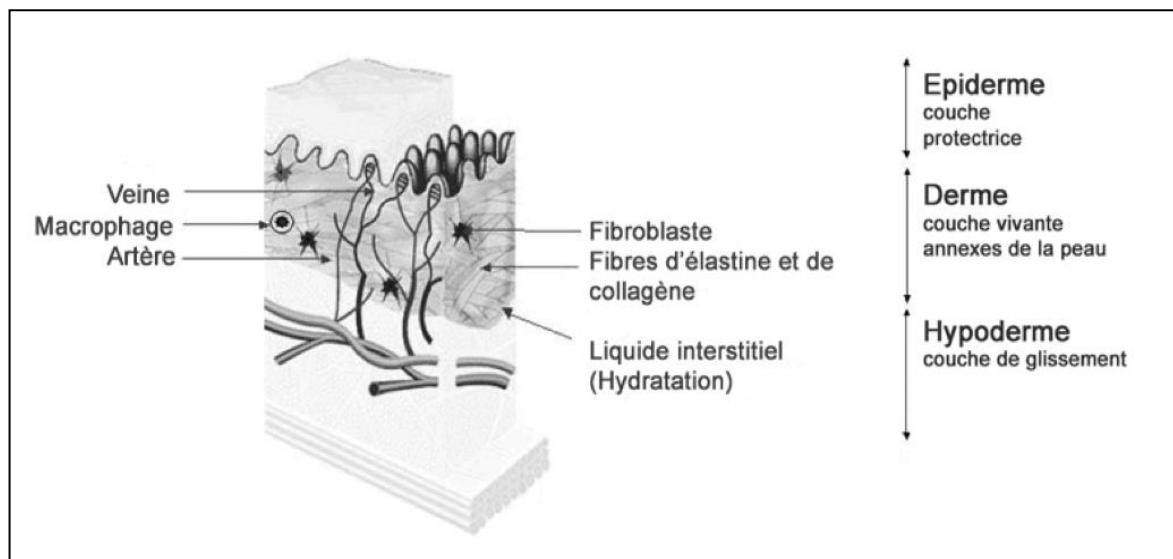


Figure 25 : Schéma d'une coupe de peau, avec mise en évidence de l'organisation du derme

2.2.2 Pharmacodynamique et modulation du passage transcutané

La mise en place d'un dispositif transdermique sur la peau provoque la libération du principe actif associé à l'élément qui contrôle sa libération (ou véhicule). Au niveau du site d'application, la molécule libérée entre en contact avec les éléments de constitution de la partie la plus externe de la peau : eau, sébum ou bactéries. Le principe actif dissous passe dans le stratum corneum mais ce transfert est modulé par des critères aussi variés que la taille de la molécule, l'épaisseur de la peau ou encore la présence de lésions cutanées, comme le détaille le tableau récapitulatif qui suit (tableau VI).

Le fondement du passage transdermique réside dans la capacité du principe actif à passer dans les couches cellulaires lipophiles du stratum corneum de l'épiderme, et à accéder aux couches hydrophiles plus profondes (couche basale de l'épiderme et derme). Le passage transcutané se fait donc à travers des milieux lipophiles et hydrophiles, ce qui requiert que le principe actif soit une molécule amphiphile pour un transfert facilité.

<i>Facteurs</i>	Absorption élevée	Absorption faible
<i>Produits</i>	Petites molécules Amphiphilie Point de fusion faible Dose importante/surface Temps de contact important Promoteur d'absorption	Poids moléculaire élevé Hydrophilie, lipophilie Point de fusion élevé Fixation aux protéines de la peau
<i>Physiologiques</i>	Jeune enfant, sujet âgé Faible épaisseur de peau Lésions cutanées Hydratation Flux sanguin élevé Température	Peau épaisse (paume, plante des pieds) Sécheresse Vasoconstriction

Tableau VI : Facteurs de modulation de l'absorption cutanée d'un principe actif

2.2.3 Dispositifs transdermiques passifs : Durogésic®

2.2.3.1 Description de la forme pharmaceutique

2.2.3.1.1 Présentation de l'unité de Durogésic®

La première autorisation de mise sur le marché du Durogésic® date de 1997. L'indication de ce dispositif était alors la suivante : « traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux

autres antalgiques, en cas de douleurs stables ». L'indication est étendue en 2008 au « traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. » Les constituants d'un dispositif transdermique sont les suivants:

- Un feuillet externe imperméable.
- Un compartiment qui contient le principe actif associé à un élément de contrôle de libération.
- Un adhésif qui fixe le dispositif à la peau.
- Une protection amovible à retirer lors de l'application.

La structure qui contrôle la libération du fentanyl est un polymère qui, par son architecture moléculaire, limite la diffusion passive du principe actif. Il s'agit d'un système matriciel : le fentanyl est dispersé dans une matrice polymérique et sa libération dépend de son pouvoir de diffusion entre les chaînes de polymères. Il n'y a pas d'interface spécifique entre la matrice polymérique et la peau : c'est cette dernière qui régule la pénétration du fentanyl.

L'adhésif présent sur le Durogésic® recouvre la totalité du dispositif, il joue un rôle dans la biodisponibilité du principe actif. En effet, il fait partie intégrante de la matrice (on parle de système « adhésif actif »). Ce système présente l'avantage d'avoir une faible épaisseur et une grande souplesse, donc plus confortable pour le patient



Figure 26 : Présentation de Durogésic® 50 µg/h

Le Durogésic® sous sa forme originelle commercialisée en 1997 se présentait comme un dispositif transdermique à réservoir (et non pas matriciel comme nous venons de l'exposer). Cette forme galénique plus archaïque que la forme matricielle a disparu en 2005, remplacée par le Durogésic® D-Trans (dispositif transcutané). Par abus de langage le terme Durogésic® désigne désormais le Durogésic® D-Trans (figure 26).

2.2.3.1.2 Composition qualitative et quantitative

Durogésic® est disponible sous différents dosages : 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h, pour des tailles respectives de 10.5, 21, 31.5 et 42 cm²

Composition du dispositif transdermique de Durogésic® :

- Feuillet externe : polyester siliconé
- Adhésif : polyacrylate
- Matrice : film de polyéthylène téréphtalate et d'acétate d'éthyle vinyle

2.2.3.2 Posologie et mode d'administration

2.2.3.2.1 Mode et voie d'administration

Les avantages de cette forme galénique vis à vis de l'administration per os sont nombreux : facilité d'emploi, absence d'un effet de premier passage hépatique et réduction de la fréquence des prises. En revanche, il est important d'accompagner le patient à l'instauration du traitement et de lui prodiguer les conseils adéquats afin d'éviter tout mésusage.

Des règles de bases doivent être appliquées. Tout d'abord, les dispositifs transdermiques ne doivent être ni pliés ni coupés ou leur structure endommagée (ne pas écrire sur le patch la date d'application, au risque de modifier la diffusion du fentanyl). Pour le site d'application, on choisit une zone glabre du haut du corps. Si tel n'est pas le cas, couper les poils avant application mais ne pas les raser (risque de microcoupures qui modifieraient l'absorption du fentanyl). Si le site d'application doit être nettoyé avant application, le faire à l'eau claire, sans savon ni lotion ou tout autre produit risquant d'irriter la peau ou d'en modifier les caractéristiques, avant de sécher parfaitement la peau. L'application se fait par une pression légère de la paume de la main pendant 30 secondes. Le site d'application doit être changé à chaque nouvelle pose. Chez l'enfant, on applique préférentiellement le dispositif au niveau de la partie supérieure du dos.

2.2.3.2.2 Posologie et usage dans la rotation des opiacés

Il est possible d'instaurer un traitement antalgique par fentanyl transdermique à 12µg/h si la douleur est stable, sans paroxysme fréquent et sans douleurs intenses justifiant une voie injectable, dans certaines situations:

- Voie orale impossible (nausées et vomissements rebelles aux traitements).
- Risque d'occlusion.
- Malabsorption digestive.
- Insuffisance rénale chronique modérée.
- Polymédication orale.

En dehors de ces situations particulières, l'instauration d'un traitement antalgique par fentanyl transdermique n'est pas recommandée. En effet, l'adaptation fine des posologies est plus délicate avec ces dispositifs transdermiques (plateau plasmatique en 24 à 72 heures).

Le dosage de fentanyl à administrer au patient se fait en extrapolant les doses de morphine orale nécessaires à l'obtention d'un effet antalgique stable lors des 24 heures précédentes. Il existe pour cela des tableaux d'équivalence (tableau VII) utilisés pour que le relai des traitements s'effectue au mieux :

<u>Morphine per os (mg par 24 h)</u>	<u>Durogésic®</u>
30 à 60	12 µg/h
61 à 90	25 µg/h
91 à 150	50 µg/h
151 à 210	75 µg/h
211 à 270	100 µg/h

Tableau VII : Équivalences entre morphine et Durogésic®

Si besoin, l'augmentation posologique peut s'effectuer par paliers de 25 µg toutes les 72 heures jusqu'à détermination de la dose optimale.

2.2.3.2.3 Conditions de conservation et d'élimination

Ces dispositifs transdermiques peuvent être conservés pendant 2 ans.

Le retrait et l'élimination de Durogésic suivent un schéma bien précis:

Avant tout, retirer le dispositif usagé de la peau, le plier immédiatement en deux, (face collante vers l'intérieur), soulever le rabat autocollant du système de récupération situé dans l'étiquette au dos du sachet,

placer le dispositif usagé replié au centre de la face collante du rabat du système de récupération et enfin refermer le rabat.

Le sachet contenant le dispositif usagé doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants en attendant de le rapporter à la pharmacie.

2.2.3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables du Durogésic sont ceux attendus au cours d'un traitement par morphinique et évoqués précédemment. L'attention doit être portée sur la fonction respiratoire, la constipation et l'état général (nausées, vertiges, sédation marquée).

2.2.4 Matrifen®

Matrifen® est un dispositif transdermique matriciel, tout comme le Durogésic®. Cette spécialité est rattaché au groupe des génériques du Durogésic®, bien que sa composition ne soit pas strictement identique à la spécialité originelle (tableau VIII). En effet, la mise au point de Matrifen® se base sur la démonstration de bioéquivalence avec Durogésic®. Il en résulte que Matrifen® dispose d'effets et d'un emploi rigoureusement identiques à ceux de Durogésic® malgré une composition différente : ce bioéquivalent présente une surface plus faible et nécessite une quantité moindre de fentanyl par dispositif, ce qui est un avantage. La diffusion du fentanyl en percutané est inchangée mais les risques de surdosages sont mieux contrôlés.

L'ANSM accompagne cependant l'inscription au répertoire des génériques de ces spécialités d'une mise en garde sur la substitution d'un dispositif transdermique à base de fentanyl par un autre. Elle y rappelle que « le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. » Y sont ajoutées les informations suivantes : « des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi, les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes ; les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active. »

L'ANSM rappelle également que des variations inter-individuelles sont fréquentes chez les patients âgés ou les enfants, et qu'une surveillance attentive est nécessaire chez ces patients (risque de sous- ou surdosage), particulièrement en cas de changement de spécialité à base de fentanyl.

Dosage (en µg/heure)	Durogésic® (quantité de fentanyl et taille du dispositif)	Matrifen® (quantité de fentanyl et taille du dispositif)
12	2,1 mg pour 5,25 cm ²	1,38 mg pour 4,2 cm ²
25	4,2 mg pour 10,5 cm ²	2,75 mg pour 8,4 cm ²
50	8,4 mg pour 21 cm ²	5,50 mg pour 16,8 cm ²
75	12,6 mg pour 31,5 cm ²	8,25 mg pour 25,2 cm ²
100	16,8 mg pour 42 cm ²	11 mg pour 33,6 cm ²

Tableau VIII : Tableau comparatif des caractéristiques des différents dosages de Durogésic® et de Matrifen®

2.3 Formes galéniques destinées à la voie buccale⁵¹

Tout comme la peau, les muqueuses représentent des zones d'applications thérapeutiques très intéressantes : leur perméabilité, la possibilité de s'affranchir de l'effet de premier passage hépatique et la facilité d'accès

sont des avantages certains qui font écho à la fulgurance des accès douloureux paroxystiques. Le passage systémique semble donc aisé par l'abord muqueux, ce qui rend l'élaboration de thérapeutiques empruntant cette voie très pertinente. Nous étudierons d'abord la muqueuse buccale, dont la surface accessible a permis la mise sur le marché de spécialités médicamenteuses variées et innovantes, et qui exploitent les caractéristiques si particulières de cette zone.

2.3.1 Rappels anatomiques et physiologiques sur la muqueuse buccale

La muqueuse buccale est recouverte d'un épithélium malpighien (c'est à dire pavimenteux et stratifié) non kératinisé. Il se compose d'une couche basale de cellules cubiques, une couche intermédiaire de cellules polyédriques qui tendent à s'aplatir et enfin une couche superficielle de cellules pavimenteuses (figure 27). On note donc que contrairement à ce que l'on a pu voir dans l'histologie de la peau précédemment, cet épithélium n'est pas kératinisé dans sa globalité. Cependant, selon la région de la muqueuse buccale étudiée, l'épaisseur du tissu épithélial et sa kératinisation peuvent varier. Cet épithélium est séparé du tissu conjonctif sous-jacent par un complexe basal.

Le tissu conjonctif est relié aux structures internes par une sous-muqueuse, sauf au niveau de l'épithélium de la gencive et du palais, où l'insertion se fait directement sur le tissu osseux.

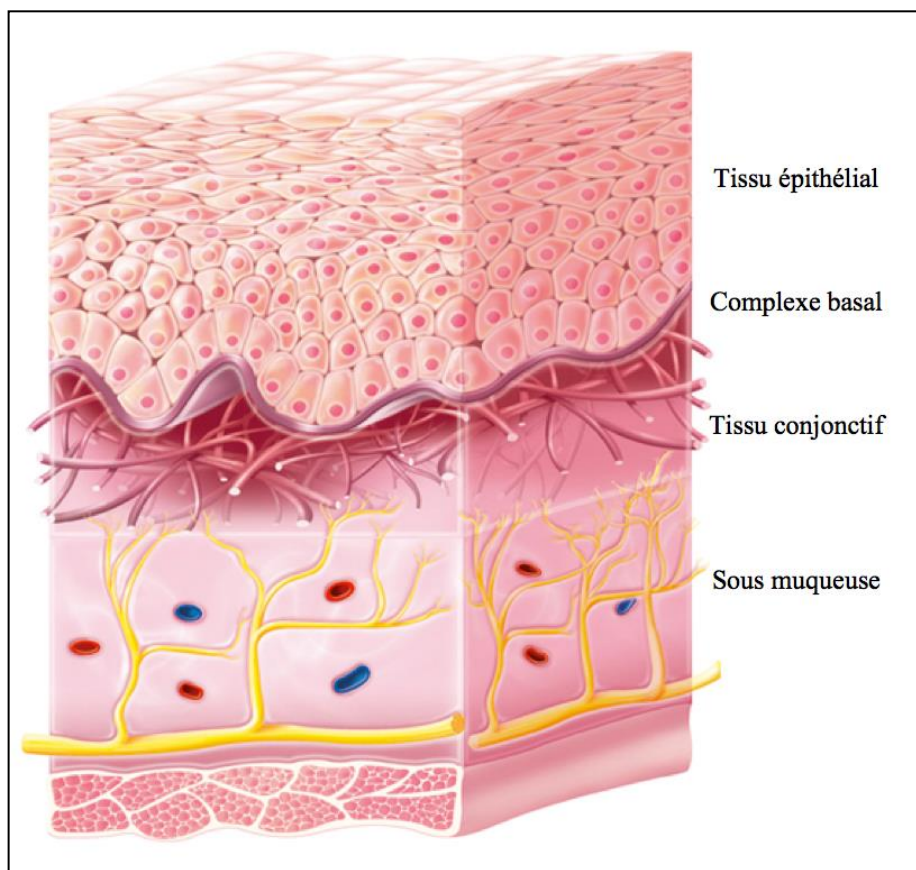


Figure 27 : Schéma d'une coupe de la muqueuse buccale

En fonction des zones de la muqueuse buccale étudiées, on distingue trois types histologiques différents⁵²:

- La muqueuse masticatrice, rencontrée au niveau gingival et palatin et qui représente 25% de la superficie de la muqueuse buccale. Inextensible et kératinisée en surface, elle pour fonction l'aide à la compression mécanique des aliments. Elle s'insère directement dans le tissu osseux du palais et de l'os alvéolaire. Elle constitue 24% de la surface de la muqueuse buccale.
- La muqueuse bordante, qui représente 60% de la muqueuse buccale, et que l'on retrouve au niveau des joues, du palais mou, de la partie ventrale de la langue, et la partie muqueuse des lèvres. Sa flexibilité et l'absence de kératinisation en surface font qu'elle est extensible et déformable par les aliments.
- La muqueuse spécialisée est une particularité du dos de la langue (soit 15% de la totalité de cette muqueuse), et elle se distingue par une kératinisation et la présence de papilles gustatives.

Outre ces particularités histologiques, la muqueuse buccale se distingue par sa capacité à produire de la salive grâce aux glandes salivaires réparties dans tous ses tissus. Ainsi cette cavité reste humidifiée en permanence.

Concernant son irrigation sanguine, la muqueuse de la bouche reçoit les ramifications terminales de l'artère carotide externe. Les joues et les gencives jouissent d'un débit sanguin légèrement plus élevé que le plancher buccal et la zone palatine⁴⁰. Le passage direct d'un principe actif dans la circulation est donc possible par son absorption dans la muqueuse buccale.

2.3.2 Pharmacodynamique et modulation de l'absorption buccale

Mécanismes de transfert^{51, 53}

Le passage d'un principe actif à travers une membrane biologique se fait par diffusion passive selon un gradient de concentration. Une membrane biologique est définie comme une bicouche lipidique fluide où s'insèrent des pores protéiques. Il existe deux types de mécanismes de passage à travers la muqueuse buccale : la voie transcellulaire et la voie paracellulaire

- La voie transcellulaire: le principe actif passe au travers des membranes cellulaires.
- La voie paracellulaire : le principe actif passe entre les cellules par des jonctions intercellulaires.

Les propriétés chimiques et structurales d'un principe actif favorisent l'une ou l'autre des 2 voies ; les composés lipophiles (tel le fentanyl) empruntent préférentiellement la voie transcellulaire ; à l'inverse, les composés hydrophiles traversent la muqueuse par la voie paracellulaire.

La perméabilité de la muqueuse buccale est inversement proportionnelle à son degré de kératinisation et à son épaisseur.

Facteurs influençant l'absorption buccale

- propriétés biologiques de la muqueuse : surface, épaisseur, flux salivaire, structure et composition.
- Propriétés du principe actif : liposolubilité, taille, demi-vie d'élimination, stabilité, goût, et potentiel allergisant ou irritant pour la muqueuse. L'ionisation du principe actif entre également en compte : la forme ionisée de la molécule au pH de la salive n'est pas favorable à son absorption. L'absorption du fentanyl est donc passive et liée à sa lipophilie (certaines boissons acides comme les sodas ou le café peuvent abaisser le pH buccal et augmenter la fraction de principe actif ionisé, ce qui entraîne une réduction de son absorption).
- Propriétés de la forme galénique : libération aisée du principe actif, choix des excipients, taille, texture et forme.
- Le temps de contact avec la muqueuse : l'absorption optimale du principe actif au niveau de la muqueuse buccale nécessite un contact prolongé avec celle-ci. Si les modalités d'administration ne sont pas respectées (médicament mâché ou avalé), la modification du temps de contact avec la muqueuse buccale entraîne un pic de concentration plasmatique plus faible et donc une biodisponibilité réduite.
- Les mycoses buccales : souvent favorisées par les traitements anticancéreux, les mycoses buccales sévères peuvent raccourcir le délai d'action du fentanyl par voie buccale.
- Les boissons chaudes et le tabac : l'action de certains vasoactifs comme les boissons chaudes (vasodilatatrices) ou le tabac (vasoconstricteur) modifie l'absorption du fentanyl au niveau buccal.

2.3.3 Pharmacocinétique

Absorption

Une partie de la dose administrée est absorbée très rapidement par la muqueuse buccale et le reste est dégluti et absorbé plus lentement par le tractus gastro-intestinal.

Le fentanyl dégluti subit un important métabolisme par effets de premier passage hépatique et intestinal ; ses métabolites sont inactifs.

La fraction rapidement absorbée par la muqueuse buccale est rapidement disponible sur le plan systémique. Ainsi la biodisponibilité de l'OTFC (allant de 50 à 70 % selon ses différentes formes) est bien supérieure à celle du fentanyl administré par voie orale (30 %). Les effets analgésiques du fentanyl sont en relation directe avec sa concentration sanguine.

Distribution :

Le fentanyl, par sa lipophilie, présente une bonne distribution extravasculaire. Son volume de distribution à l'état d'équilibre est élevé (de 3 à 6 L/kg).

Après administration buccale, le fentanyl subit une distribution initiale rapide : s'installe un équilibre entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.

La diffusion des morphiniques de part et d'autre de la barrière hémato-encéphalique est passive, elle répond au gradient de concentration transmembranaire et s'effectue d'autant plus rapidement que la molécule est lipophile. Ainsi, dans le cas du fentanyl, la diffusion transmembranaire est importante et l'équilibre de concentration est rapidement atteint entre le plasma et les récepteurs morphiniques dans le SNC.

En comparaison, la morphine administrée en IV est absorbée plus rapidement mais le temps de transfert vers l'organe cible est assez lent car la morphine est hydrophile. Les 2 voies d'administration fournissent donc un soulagement de la douleur à la même vitesse⁵⁴.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %, et il diminue avec l'augmentation de l'ionisation du principe actif. Ainsi des variations de pH peuvent modifier la distribution du fentanyl entre le plasma et le SNC : une acidose peut augmenter la fraction libre de fentanyl.

Métabolisme

Le fentanyl est métabolisé au niveau du foie et de la muqueuse intestinale par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 en plusieurs métabolites pharmacologiquement inactifs. La voie de métabolisation majoritaire est la N-désalkylation du fentanyl en norfentanyl. Les voies de métabolisation secondaire produisent des métabolites inactifs. Le fentanyl contenu dans la circulation systémique subit un métabolisme hépatique de façon majoritaire. La fraction de fentanyl avalée subit l'effet de premier passage hépatique.

Élimination

Après administration IV de fentanyl, plus de 90 % de la dose administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire (de l'ordre de 80 %), l'excrétion fécale représente environ 9 % de la dose. Moins de 7 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et 1 % dans les selles.

La clairance plasmatique totale du fentanyl est d'environ 0,5 L/h/kg. Cette clairance est réduite chez les patients âgés ou affaiblis.

La phase terminale d'élimination du fentanyl est lente, elle résulte de la redistribution entre le plasma et un compartiment tissulaire profond. Par voie orale, la demi-vie d'élimination terminale du fentanyl est d'environ 20 heures.

Ces processus de distribution, de métabolisation et d'élimination restent similaires entre les différentes spécialités d'OTFC, et seront abordés de façon plus succincte dans l'étude des autres présentations galéniques à base de fentanyl.

2.3.4 Comprimés pour application buccale : Actiq®^{41, 55}**2.3.4.1 Description de la forme pharmaceutique****2.3.4.1.1 Présentation de l'unité d'Actiq®**

Cette spécialité du laboratoire Cephalon a obtenu une AMM en France le 14 mars 2002. D'abord réservé aux pharmacies à usage intérieur (PUI), il faut attendre 2004 pour qu'Actiq® puisse être délivré en officine.

Le dispositif se compose d'un comprimé hémisphérique constitué d'une poudre blanche avec un arôme de baie, fixé par une colle alimentaire sur un bâtonnet applicateur plastifié, incassable et radio-opaque (figure 28). Le dosage de la spécialité est inscrit sur l'applicateur. Actiq® est commercialisé en boîte de 3 comprimés, chacun étant isolé dans une barquette thermoformée, auxquels s'ajoute un container en plastique blanc qui sert à éliminer les unités usagées.

On parle souvent, pas abus de langage, de « sucette », de par la présentation générale du produit. Cependant, comme nous le verrons par la suite, cette appellation peut induire le patient en erreur quant à l'usage d'Actiq® et conduire à des mésusages graves. Bien connaître la forme galénique du produit et les bonnes conditions de son emploi est donc primordial dans la prise en charge des ADP et la limitations des effets indésirables liés au fentanyl transmuqueux.



Figure 28 : Présentation d'une unité d'Actiq® dosée à 400 µg

2.3.4.1.2 Composition qualitative et quantitative

Actiq® est disponible en 6 dosages (tableau IX) qui se distinguent les uns des autres par des couleurs d'emballage différentes (la couleur de chaque spécialité se retrouve sur l'applicateur buccal une fois le produit déconditionné):

Fentanyl (en µg par comprimé)	200	400	600	800	1200	1600
Citrate de fentanyl (en µg par comprimé)	314,2	628,4	942,6	1256,8	1885,2	2513,6
Couleur	gris	bleu	orange	violet	vert	bordeaux

Tableau IX : Couleur et composition des différents dosages d'Actiq®

2.3.4.2 Posologie et mode d'administration

2.3.4.2.1 Mode et voie d'administration

Le blister dans lequel chaque unité est enfermée et scellée ne doit pas être ouvert avant l'usage d'Actiq®. L'emploi de ce dispositif exclut toute prise alimentaire ou de boissons de façon concomitante. Soulignons l'importance d'accompagner le patient dans sa prise du médicament et de lui demander explicitement comment il l'utilise afin de s'assurer qu'il n'y a pas de mésusage. La technique d'administration est simple : le comprimé à l'extrémité de l'applicateur doit être mis en contact avec la face interne de la joue (et non avec la langue comme pour le laisser supposer le terme « sucette ») (figure 29). La substance active doit être frottée contre la muqueuse de la joue afin d'optimiser le contact entre cette zone et le médicament. La mise en contact avec la muqueuse humectée fait fondre le comprimé. Il est primordial d'expliquer au patient qu'il ne doit ni sucer, ni mâcher, ni croquer ce comprimé, au risque de changer la biodisponibilité de la substance active.

Boire un peu d'eau avant la prise d'Actiq® peut aider à humidifier la muqueuse buccale. L'unité d'Actiq® doit être consommée en 15 minutes. Si des signes de surdosage apparaissent avant la fin de l'administration de la spécialité, celle-ci doit immédiatement être retirée de la bouche du patient et il faut envisager de réduire les doses ultérieures.

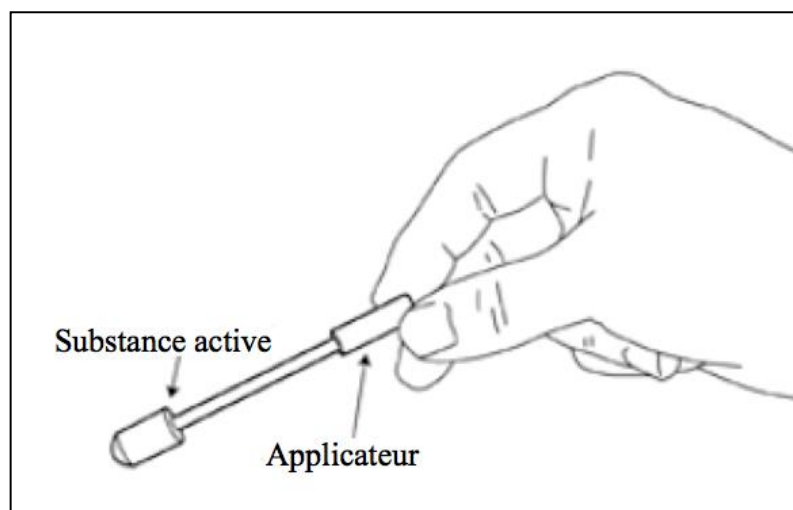


Figure 29 : Schéma de la prise en main de l'unité d'Actiq®

2.3.4.2.2 Schéma de titrage⁴¹

En raison d'importantes variabilités interindividuelles, le titrage de la dose est nécessaire afin de déterminer la posologie optimale d'Actiq®, c'est-à-dire le dosage qui produit l'effet antalgique recherché avec un minimum d'effets indésirables, lorsqu'une seule unité d'Actiq® est administrée par ADP. On parle alors de dose efficace (tableau X).

La première dose administrée est toujours la spécialité Actiq® 200 µg (indépendamment du dosage du traitement de fond par morphinique). Une augmentation de la posologie est ensuite envisageable. L'évaluation de la douleur s'effectue 30 minutes après le début de l'application du produit : si le soulagement est effectif et satisfaisant, la dose efficace est déterminée ; en revanche si l'ADP n'est pas soulagé, il faut administrer une seconde unité. Dans tous les cas, il ne faut jamais administrer plus de deux unités d'Actiq® pour traiter un même ADP.

Si plusieurs ADP consécutifs requièrent l'administration de plus d'une unité d'Actiq® chacun, les recommandations préconisent de passer au dosage immédiatement supérieur. La dose efficace, une fois atteinte, ne doit pas être employée plus de quatre fois par 24 heures.

Instaurer le traitement par une unité à 200 µg	
↓ 1. Laisser fondre le dispositif dans la bouche jusqu'à dissolution totale (15 minutes) 2. Attendre 15 minutes supplémentaires 3. Si besoin, administrer une seconde unité 4. Attendre au moins 4 heures avant d'utiliser de nouveau Actiq® pour traiter un ADP ↓	
Le soulagement est-il satisfaisant avec une seule unité ? (tester Actiq® 200 µg au cours de plusieurs ADP)	
OUI	NON
Dose efficace atteinte	Administrer le dosage d'Actiq® immédiatement supérieur

Tableau X : Schéma de titrage d'Actiq®

2.3.4.2.3 Conditions de conservation et d'élimination

Compte tenu de la présentation d'Actiq® et de son goût de baies rouges, il est à craindre que ce produit attire l'attention des enfants ; ce danger potentiel est à présenter au patient et à son entourage afin de les sensibiliser aux conditions de conservation de ce type de médicaments, toujours hors de portée des enfants. Actiq® peut se conserver 3 ans, à une température inférieure à 30°C. Si le blister est endommagé, le dispositif ne doit pas être utilisé.

L'élimination d'Actiq® doit se faire par le biais du container fourni dans l'emballage, une fois le comprimé consommé. Si le médicament n'a pas été totalement consommé, le reste du comprimé au bout de l'applicateur buccal doit être dissous sous l'eau chaude avant d'être stocké dans le container.

2.3.4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Le fentanyl est rapidement absorbé après l'emploi d'Actiq® et sa biodisponibilité absolue est d'environ 50%.

Une fois le dispositif appliqué, le fentanyl est absorbé selon une cinétique qui associe à la fois une absorption initiale rapide par la muqueuse buccale et une absorption plus prolongée par le tractus gastro-intestinal du principe actif dégluti.

Environ 25 % de la dose totale d'Actiq® sont rapidement absorbés par la muqueuse buccale et sont disponibles au niveau sanguin. Le reste de la dose (environ 75%) est dégluti avec la salive et lentement absorbé lors du processus de digestion. Environ 33% de la dose déglutie (soit 25% de la dose totale) n'est pas éliminée lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Ainsi, la biodisponibilité absolue de 50 % (25 % + 25 %) se répartit de façon égale entre l'absorption rapide au niveau transmuqueux et l'absorption plus lente du tractus gastro-intestinal.

La concentration plasmatique maximale de fentanyl (C_{max}) est atteinte en moyenne en 20 à 40 minutes (T_{max}) après le début de la prise d'Actiq®. En pratique, le délai de soulagement des ADP est bien plus court (entre 5 et 10 minutes).

2.3.4.4 Effets indésirables

Des effets indésirables liés à la forme galénique sont souvent observés au niveau de la sphère buccale : des cas d'ulcérations et de sécheresses buccales, de chéilite (inflammation des lèvres), de gingivite et de dysgueusie sont à noter.

Les effets indésirables observés habituellement avec les morphiniques apparaissent également lors de l'usage d'Actiq® ; les plus graves sont : la dépression respiratoire, la dépression circulatoire, l'hypotension et le choc.

2.3.4.5 Avis de la commission de transparence

Service médical rendu

Les douleurs intenses qui accompagnent les cancers entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie. Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

Actiq® est un traitement efficace des ADP, chez les patients déjà équilibrés par de la morphine orale ou tout autre opioïde de palier III de l'OMS. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Par conséquent, le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est jugé important.

Amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements préexistants. La commission de transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le 04/09/2002, l'ASMR d'Actiq® a été évaluée au niveau III « versus la prise en charge actuelle des accès douloureux paroxystiques chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».

Chez les malades stabilisés par un traitement de fond morphinique, Actiq® permet un soulagement légèrement supérieur de la douleur paroxystique que la morphine à libération immédiate.

2.3.5 Comprimés sublinguaux : **Abstral®**⁴²

2.3.5.1 Description de la forme pharmaceutique

2.3.5.1.1 Présentation de l'unité d'Abstral®

Abstral® est une spécialité du laboratoire ProStrakan qui a obtenue une autorisation française de mise sur le marché en février 2009 (figure 30). Ce comprimé sublingual bénéficie d'une forme galénique innovante basée sur une technologie brevetée dénommée FAST (Fast Acting Sublingual Technology). Cette technologie fonctionne sur le principe de particules hydrosolubles de mannitol, transporteuses de citrate de fentanyl micronisé et qui adhèrent à la muqueuse sublinguale grâce à un composant bioadhésif : la croscarmellose.

Abstral® est une spécialité se présentant sous la forme d'un petit comprimé blanc à placer directement sous la langue avant de se désintégrer totalement en environ 15 secondes, le composant bioadhésif permettant d'optimiser l'absorption du principe actif : le fentanyl passe donc plus facilement et rapidement au niveau systémique sans être dégluti⁵⁶.



Figure 30 : Présentation de la spécialité Abstral®

2.3.5.1.2 Composition qualitative et quantitative

Abstral® est disponible en six dosages (100, 200, 300, 400, 600 et 800 µg), qui se distinguent les uns des autres par la couleur des emballages et la forme des comprimés (tableau XI).







Fentanyl citrate (µg)	100	200	300	400	600	800
Forme du comprimé	rond	ovale	triangulaire	losange	« D »	oblong
Couleur de l'emballage	bleu	orange	marron	violet	vert	bleu marine
						
	100 mcg	200 mcg	300 mcg	400 mcg	600 mcg	800 mcg

Tableau XI : Tableau comparatif des caractéristiques des différents dosages d'Abstral®

Les excipients présents dans la spécialité contribuent à la particularité de son administration:

- Le mannitol est la molécule porteuse.
- La cellulose microcristalline silicifiée est le liant.
- La croscarmellose sodique est la molécule désintégrante bioadhésive.
- Le stéarate de magnésium fait office de lubrifiant.

2.3.5.2 Posologie et mode d'administration

2.3.5.2.1 Mode et voie d'administration

L'usage d'un comprimé d'Abstral® doit se faire selon un protocole précis, qui débute dès l'extraction du produit, comme nous le montrons sur le schéma ci-après. Chaque alvéole contenant un comprimé est détachable du reste de la plaquette. Pour ce faire, il faut plier le blister en suivant les pointillés perforés. L'opercule se retire ensuite de l'alvéole afin d'extraire le comprimé. Le patient ne doit surtout pas pousser le comprimé pour l'extraire de l'alvéole, au risque de l'écraser contre l'opercule (figure 31).

Administré en début d'ADP, le comprimé est placé directement sous la langue, aussi loin que possible afin qu'il se dissolve totalement. Il ne doit pas être avalé, ni mâché, ni sucé. Il est important de ne pas manger ni boire avant la dissolution complète du comprimé. En cas de sécheresse buccale, le patient peut boire un verre d'eau en vue d'humidifier la muqueuse buccale avant la prise d'Abstral®.

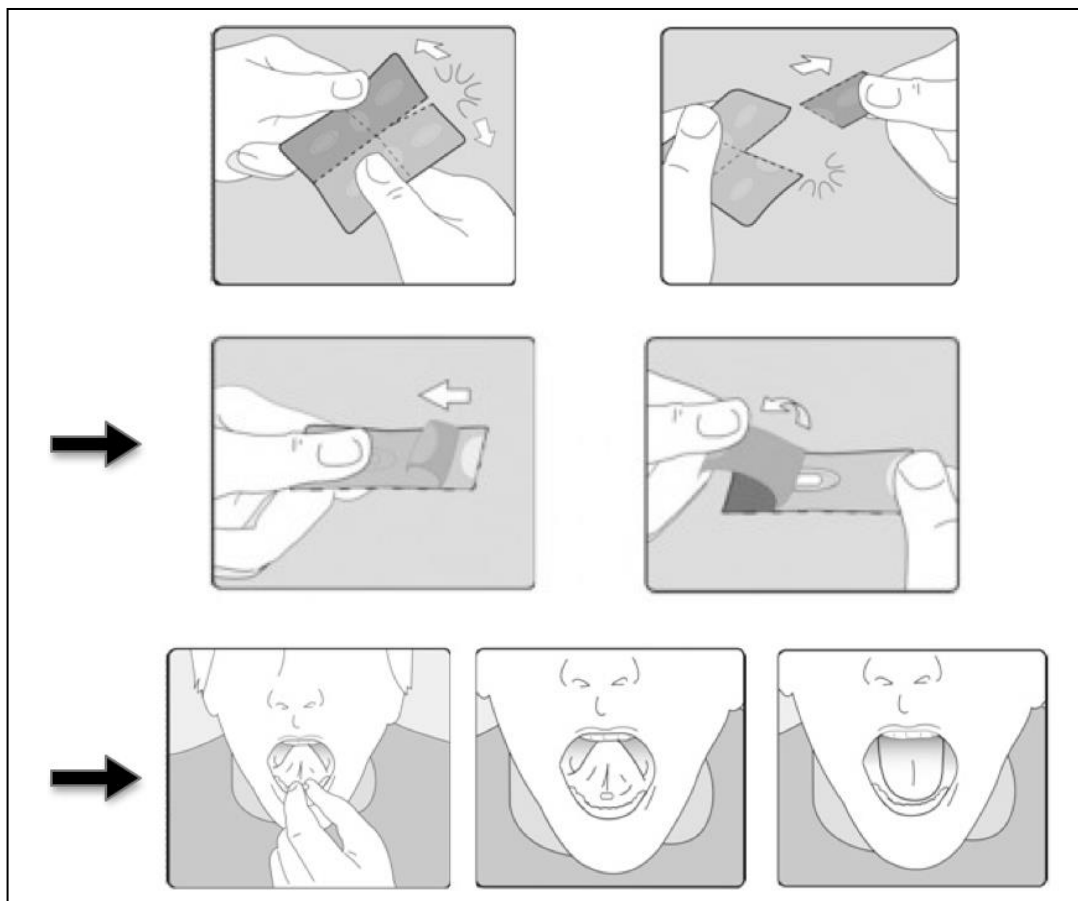


Figure 31 : Modalités de prise de la spécialité Abstral®

2.3.5.2.2 Schéma de titrage

La titration progressive est nécessaire à la détermination de la dose optimale d'Abstral® pour chaque patient. Le traitement doit être initié pour tous les patients par un comprimé d'Abstral® dosé à 100 µg. À la suite de la première administration, si une analgésie adéquate n'est pas constatée dans les 15 à 30 minutes suivantes, un second comprimé d'Abstral 100 µg peut être administré. Dans le cas contraire, la dose efficace est alors déterminée.

Si la prise des deux comprimés sublinguaux dosés à 100 µg ne s'avère pas suffisante, le passage au dosage immédiatement supérieur est envisageable pour le traitement de l'ADP suivant. Cette augmentation de la posologie prend fin lorsque une analgésie suffisante est atteinte (figure 32).

Le schéma d'adaptation posologique est le suivant : administration d'un comprimé d'Abstral®, puis d'un second 15 à 30 minutes plus tard si un soulagement adéquat de la douleur n'a pas été obtenu (le dosage du second comprimé est fonction de celui du premier, comme indiqué dans le tableau accompagnant le schéma de titration ci-après). Au dosage de 400 µg et au delà, le comprimé sublingual supplémentaire de 100 µg est

remplacé par un comprimé de 200 µg. Pendant la phase d'adaptation, le nombre maximal de comprimés sublinguaux administrés par ADP ne doit pas être supérieur à deux. Dans tous les cas, la posologie journalière ne peut dépasser 4 doses (chaque dose comprenant 1 ou 2 comprimés) (tableau XII)

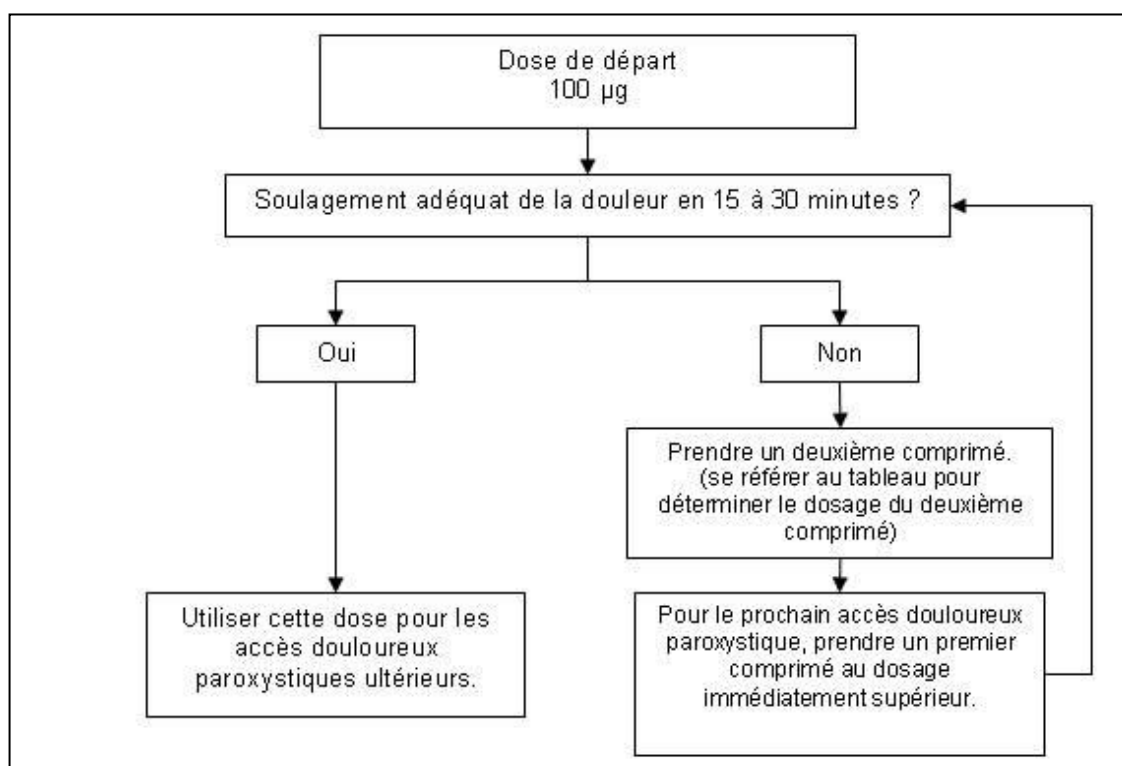


Figure 32 : Schéma de titrage d'Abstral®

1 ^{er} comprimé	2 ^{ème} comprimé	Dose totale
100 µg	100 µg	200 µg
200 µg	100 µg	300 µg
300 µg	100 µg	400 µg
400 µg	200 µg	600 µg
600 µg	200 µg	800 µg
800 µg	-	800 µg

Tableau XII : Tableau des dosages complémentaires d'Abstral® au cours de l'adaptation posologique

2.3.5.2.3 Conditions de conservation et d'élimination

La spécialité Abstral® se conserve à une température inférieure à 25°C pour une durée maximale de 2 ans. Le produit doit impérativement être mis hors de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé.

Les unités non utilisées ou périmées doivent être retournées à la pharmacie en raison de la dose de fentanyl potentiellement mortelle (surtout pour les enfants) contenue dans celles-ci.

2.3.5.3 Propriétés pharmacocinétiques

Le fentanyl, de par sa lipophilie, est très rapidement absorbé par la muqueuse buccale et, dans une moindre mesure, par le tractus gastro-intestinal. Son profil pharmacocinétique montre qu'après son absorption à travers la muqueuse buccale, il est détectable dans le plasma entre 5 et 15 minutes après l'administration et un pic de concentration plasmatique apparaît après 30 à 75 minutes. Environ 70 % de la dose sont absorbés par voie sublinguale.

2.3.5.4 Avis de la commission de transparence

Service médical rendu

Abstral® est un traitement efficace des ADP, chez les patients cancéreux, en complément d'un traitement opioïde de fond.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important. Les effets indésirables observés avec Abstral® sont typiques des morphiniques et aucun effet indésirable nouveau ou inattendu n'a été notifié dans les études cliniques. Le service médical rendu pour cette spécialité est donc important.

Amélioration du service médical rendu

Les spécialités Abstral® n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux morphiniques d'action rapide dans la prise en charge des ADP chez les patient adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

2.3.6 Comprimés gingivaux : **Effentora®**⁴³

2.3.6.1 Description de la forme pharmaceutique

2.3.6.1.1 Présentation de l'unité d'Effentora®



Figure 33 : Présentation de la spécialité Effentora®

Effentora® ou « fentanyl oravescent » est un dispositif du laboratoire Cephalon qui se présente sous la forme d'un comprimé gingival effervescent et qui a la propriété de se dissoudre rapidement et ainsi de permettre au fentanyl d'être absorbé directement au niveau de la voie buccale. Cette spécialité a obtenu son AMM en 2008 avant d'être commercialisée en France en 2010 (figure 33). Les comprimés sont blancs, plats et arrondis et portent d'un côté l'inscription « C » tandis que l'autre face est marquée d'un chiffre (1, 2, 4, 6 ou 8) en fonction du dosage de la spécialité.

2.3.6.1.2 Composition qualitative et quantitative

Effentora® est disponible en cinq dosages différents selon la concentration en citrate de fentanyl : 100, 200, 400, 600 et 800 µg.

Liste des excipients :

Mannitol, glycolate d'amidon sodique, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, acide citrique anhydre et stéarate de magnésium.

Il est à noter que la teneur en sodium est de 8 mg par comprimé de 100 µg et de 16 mg pour les dosages supérieurs d'Effentora®, ce qui doit être pris en compte dans le cadre d'un régime hyposodé.

2.3.6.2 Posologie et mode d'administration

2.3.6.2.1 Mode et voie d'administration

Avant tout usage d'Effentora®, le patient doit être prévenu que ce dispositif utilise une réaction effervescente en présence d'humidité pour libérer le principe actif. Par conséquent la plaquette thermoformée ne doit être ouverte que lorsque le patient est prêt à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Tout comme la spécialité Abstral®, il faut éviter de pousser le comprimé contre la paroi du blister lors de l'ouverture, sous peine de l'endommager. De la même manière, chaque alvéole de la plaquette thermoformée doit être détachée en découpant selon les perforations, et l'opercule retiré afin de laisser apparaître le comprimé.

Le comprimé ne doit être ni écrasé, ni coupé et ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée : l'intégrité du comprimé ne saurait être garantie dans ces conditions, outre le risque supplémentaire d'exposition accidentelle au produit.

L'administration du produit est particulière et doit être détaillée au patient selon les recommandations du laboratoire : « une fois le comprimé retiré de la plaquette, il doit être directement placé dans la partie supérieure de la cavité buccale, près d'une molaire entre la joue et la gencive (ou éventuellement sous la langue). Le comprimé ne doit être ni sucé, ni mâché, ni avalé, au risque d'en amoindrir la biodisponibilité. Effentora® doit demeurer en place suffisamment longtemps pour permettre sa désintégration totale, soit en moyenne 14 à 25 minutes. Après 30 minutes, si des morceaux de comprimé sont toujours présents, il est possible de les avaler avec un peu d'eau. Lors de l'administration d'Effentora®, les patients ne doivent ni boire ni manger. »

Chez les personnes atteintes de xérostomie il est conseillé de boire un verre d'eau avant l'administration d'Effentora® afin d'humidifier la cavité buccale.

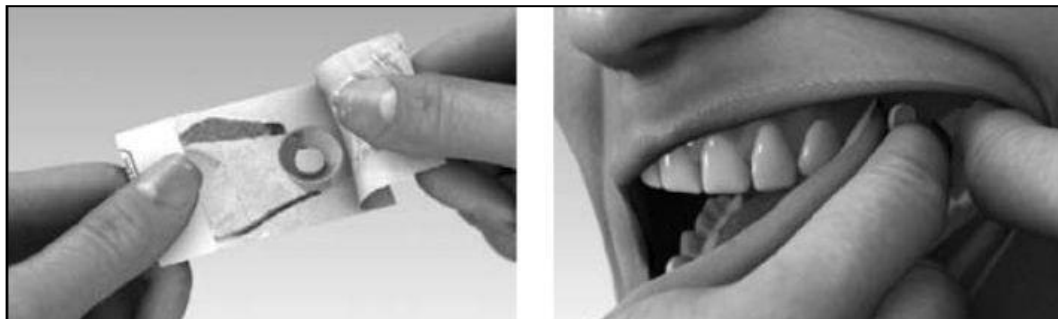


Figure 34 : Ouverture et mode d'administration de l'unité d'Effentora®

2.3.6.2.2 Schéma de titrage

Tout comme les autres spécialités à base d'OTFC, la détermination de la dose optimale est individuelle et s'établit par le processus du titrage (toujours sous étroite surveillance médicale).

La dose initiale d'Effentora® est de 100 µg, avec augmentation progressive de la posologie si nécessaire. Le titrage ne se fait qu'en utilisant des comprimés de 100 et de 200 µg.

Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes qui suivent l'administration du premier comprimé, un second comprimé du même dosage peut être utilisé. Si le traitement de l'ADP requiert plus d'un comprimé, il faut envisager de passer au dosage immédiatement supérieur.

Jusqu'à 4 comprimés de 100 µg ou 200 µg peuvent être administrés lors de la phase de titrage pour traiter un même ADP selon le schéma suivant :

- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 µg n'est pas efficace, l'ADP suivant est traité à l'aide de 2 comprimés de 100 µg, en plaçant un comprimé de chaque côté de la bouche. Si la dose efficace est atteinte, le traitement des accès ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200 µg.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200 µg (ou 2 comprimés de 100 µg) ne suffit pas, le patient doit prendre 2 comprimés de 200 µg (ou 4 comprimés de 100 µg) lors du prochain accès. Si cette dose est optimale, les prochains ADP sont traités avec un seul comprimé de 400 µg d'Effentora®. Il ne faut pas utiliser plus de 2 comprimés (espacés de 30 minutes) pour traiter un même ADP. De plus, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un nouvel accès par Effentora®.

2.3.6.2.3 Conditions de conservation et d'élimination

Les unités d'Effentora non utilisées ou périmées doivent impérativement être retournées à la pharmacie, en raison du risque d'ingestion accidentelle par un enfant. La conservation peut se faire pendant 3 ans, dans l'emballage d'origine dans un endroit fermé à clé et à l'abri de l'humidité.

2.3.6.3 Propriétés pharmacocinétiques

La réaction d'effervescence spécifique de cette spécialité permet de délivrer le fentanyl et d'en accroître la proportion absorbée au niveau de la muqueuse gingivale.

Cette réaction s'accompagne d'une modification transitoire du pH améliorant la dissolution du principe actif (à un pH plus faible) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).

Le fentanyl est rapidement absorbé après l'administration d'Effentora® et sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de 65%.

À la suite de l'application d'Effentora®, le fentanyl est absorbé selon une cinétique qui associe à la fois une absorption initiale rapide par la muqueuse buccale et une absorption plus prolongée par le tractus gastro-intestinal du principe actif dégluti.

Environ 50 % de la dose totale d'Effentora® sont rapidement absorbés par la muqueuse buccale et sont disponibles au niveau sanguin. Le reste de la dose (environ 50%) est dégluti avec la salive et lentement absorbé lors du processus de digestion. Une quantité de principe actif de l'ordre de 30 % de la dose ingérée (soit 15 % de la dose totale initiale) n'est pas éliminée lors du premier passage hépatique, et devient disponible sur le plan systémique. Ainsi, la biodisponibilité absolue est de 65 % (50 % + 15 %).

2.3.6.4 Avis de la commission de transparence

SMR

Effentora® représente une alternative aux autres morphiniques d'action rapide utilisés dans les ADP, sans avoir démontré d'avantage clinique. Il s'agit d'un médicament de première intention chez les patients cancéreux dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes. Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Le service médical rendu par Effentora® est donc important.

ASMR

Effentora® n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des ADP chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

2.3.7 Films oro-dispersibles : **Breakyl®**⁴⁴

2.3.7.1 Description de la forme pharmaceutique

2.3.7.1.1 Présentation de l'unité de Breakyl®



Figure 35 : Présentation de la spécialité Breakyl®

Cette spécialité est un film orodispersible soluble, rectangulaire, plat et souple à deux faces, l'une rose et l'autre blanche, conçu pour permettre un passage direct de fentanyl dans la circulation sanguine. La face rose contient la substance active (fentanyl). La face blanche permet de minimiser la libération du fentanyl dans la salive afin d'éviter la déglutition de la substance active.

Les schémas suivants montrent les tailles des dosages disponibles (figure 36):

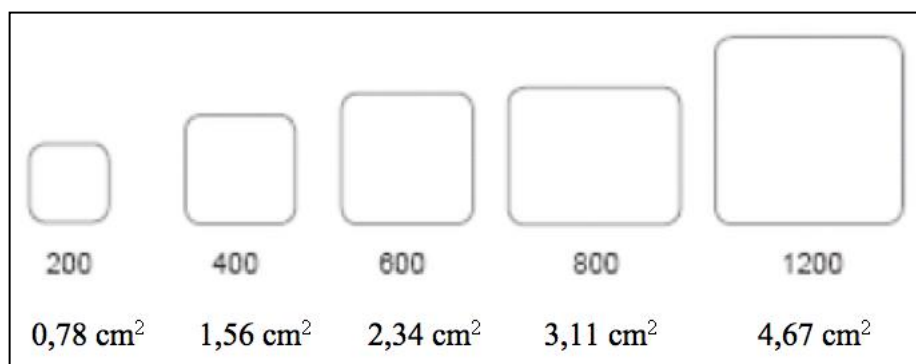


Figure 36 : Différents dosages (en µg) et tailles de Breakyl®

Chaque film orodispersible est scellé individuellement dans un sachet avec sécurité enfant.

2.3.7.1.2 Composition qualitative et quantitative

Un film orodispersible contient de 200 à 1200 µg de fentanyl (sous forme de citrate).

La couche active contient les excipients suivants : propylèneglycol, benzoate de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

2.3.7.2 Posologie et mode d'administration

2.3.7.2.1 Mode et voie d'administration

Le sachet qui contient le dispositif Breakyl® ne doit être ouvert qu'au moment de l'emploi du produit et non en avance. Avant de placer le film orodispersible, la zone d'application doit être humidifiée : le patient peut donc se rincer la bouche à l'eau ou utiliser sa langue contre l'intérieur de sa joue afin de l'humecter. Breakyl® doit être saisi entre le pouce et l'index (en s'assurant que les mains sont propres et sèches), le pouce du côté rose du produit. C'est cette face rose qui doit venir en contact avec la muqueuse interne de la joue et il faut qu'elle soit maintenue en appuyant au moins 5 secondes jusqu'à adhésion totale et ferme. À la suite de cette manipulation, Breakyl® reste en place de lui-même et le patient peut éventuellement boire 5 minutes après avoir appliqué le dispositif.

Le film est généralement dissous au bout de 15 à 30 minutes. Le patient doit éviter de toucher le dispositif et s'abstenir de manger jusqu'à dissolution totale de Breakyl®. Si jamais le produit venait à être mâché et/ou dégluti, la biodisponibilité du produit serait modifiée et amoindrie par rapport à un usage optimal de la spécialité.

Breakyl® ne doit pas être utilisé si le sachet a été endommagé avant son ouverture.

2.3.7.2.2 Schéma de titrage

La titration permet de déterminer la dose efficace de Breakyl® permettant de traiter efficacement un ADP. Ce processus s'impose car il est impossible de déterminer à l'avance le dosage adéquat en fonction du traitement de fond opioïde ou en fonction d'un autre médicament administré précédemment pour soulager les ADP.

Que le patient soit déjà traité par une spécialité à base d'OTFC ou non, la titration de la dose de Breakyl® est toujours nécessaire et de façon indépendante vis à vis des autres traitements puisque leurs biodisponibilités sont significativement différentes, comme nous l'avons vu précédemment avec les autres spécialités d'OTFC.

La dose initiale de Breakyl® doit être de 200 µg, avec augmentation progressive du dosage si nécessaire. La dose qui produit un effet analgésique suffisant tout en minimisant les effets indésirables, après administration d'une seule unité, est définie comme la dose efficace. Les prises de Breakyl® doivent être espacées d'au moins quatre heures.

Il existe deux présentations de Breakyl® pour effectuer le titrage: Breakyl Start®, qui contient des dispositifs dosés à 200, 400, 600 et 800 µg, et Breakyl® 200 µg. Cette dernière spécialité permet d'obtenir des doses plus élevées par application simultanée de plusieurs films dosés à 200 µg

Si le soulagement des douleurs n'est pas adéquat dans les 30 minutes suivant l'application d'un film orodispersible, le patient doit prendre la dose immédiatement supérieure lors du prochain ADP (sous réserve que la dose précédente soit bien supportée). Dans le cas où le dosage à 800 µg de Breakyl Start® ou l'application simultanée de quatre dispositifs de 200 µg (soit 800 µg) ne procurerait pas un effet thérapeutique suffisant, la spécialité Breakyl® 1200 µg (le dosage le plus élevé) est envisageable (figure 37). L'emploi de plusieurs films orodispersibles de façon simultanée ne doit jamais dépasser la dose totale cumulée de 1200 µg.

Quand la dose efficace est déterminée, l'administration de Breakyl® se limite à quatre fois par jour, en séparant les prises d'au moins quatre heures. Un ADP ne peut être traité qu'avec une seule unité de Breakyl®.

Dose initiale de Breakyl® 200 µg	
Augmenter progressivement la posologie avec la dose immédiatement supérieure jusqu'à obtenir une analgésie adéquate et des effets indésirables restreints	
La dose efficace est-elle atteinte ?	
OUI	NON
Traiter les ADP suivants avec la dose identifiée	Si un soulagement adéquat des ADP n'est pas atteint dans les 30 minutes suivant l'application du film orodispersible, utiliser la dose immédiatement supérieure pour traiter le prochain ADP

Figure 37 : Schéma de titrage avec Breakyl®

2.3.7.2.3 Conditions de conservation et d'élimination

Le dispositif doit être conservé au maximum pendant 2 ans, à une température ne dépassant pas 30°C. Breakyl® ne doit pas être mis au réfrigérateur ni sorti de son emballage extérieur d'origine. Le dispositif (utilisé ou non) doit être éliminé en le rapportant à la pharmacie.

2.3.7.3 Propriétés pharmacocinétiques

Le fentanyl est rapidement absorbé après l'application de Breakyl® et sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de 71%.

À la suite de l'application de Breakyl®, le fentanyl est absorbé selon une cinétique qui associe à la fois une absorption initiale rapide par la muqueuse buccale et une absorption plus prolongée par le tractus gastro-intestinal du principe actif dégluti.

Environ 51 % de la dose totale de Breakyl® sont rapidement absorbés par la muqueuse buccale et sont disponibles au niveau sanguin. Le reste de la dose (environ 49%) est dégluti avec la salive et lentement absorbé lors du processus de digestion. Une quantité de principe actif de l'ordre de 20 % de la dose totale n'est pas éliminée lors du premier passage hépatique, et devient disponible sur le plan systémique. Ainsi, la biodisponibilité absolue est de 71 % (51 % + 20 %).

La demi-vie du fentanyl après administration de Breakyl® est d'environ sept heures et la demi-vie terminale d'élimination d'environ 14 heures.

2.3.7.4 Effets indésirables

Les effets indésirables attendus avec Breakyl® sont ceux habituellement observés avec les traitements opioïdes. Le plus souvent, ces effets cessent ou diminuent d'intensité avec la poursuite du traitement avec la dose efficace. Cependant, les effets indésirables les plus graves associés à tous les opioïdes sont la dépression respiratoire, la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc.

La titration doit être effectuée avec prudence chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique.

2.3.7.5 Avis de la commission de transparence

SMR

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse constitue un besoin de santé publique s'inscrit dans le cadre de priorités établies par le Groupe Technique National de Définition des Objectifs 2 (ou GTNDO 2) sur la prise en charge de la douleur, et par le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 - 2010. Concernant Breakyl®, le rapport efficacité/effets indésirables dans le soulagement des ADP est important. Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la douleur et la qualité de vie pour la spécialité Breakyl® et le service médical rendu par cette spécialité est important.

ASMR

Breakyl® n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux morphiniques transmuqueux d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

2.4 Formes galéniques destinées à la voie nasale

La muqueuse nasale est une voie d'abord peu courante, mais offrant pourtant une alternative intéressante vis à vis des autres voies d'administration étudiées précédemment (orale, transdermique, buccale). En effet, les voies buccale et/ou orale sont fréquemment inaccessibles dans un contexte oncologique (impossibilité de déglutir, vomissements, chirurgie invasive), et la voie nasale permet à la fois une absorption très rapide du fentanyl mais aussi d'éviter un effet de premier passage hépatique. Cependant, comme toute forme galénique innovante, les spécialités empruntant cette voie d'abord s'administrent avec grande précaution et selon un schéma bien précis.

2.4.1 Rappels physiologiques sur la muqueuse nasale

La cavité nasale est séparée par un septum en deux parties : les fosses nasales. Elles constituent l'étage supérieur des voies respiratoires. Cette zone établit le lien entre le milieu extérieur et l'organisme par son organisation avec double ouverture : vers les narines et vers le pharynx. La présence de trois cornets osseux donne une forme irrégulière aux fosses nasales (cornet nasal supérieur, moyen et inférieur), qui communiquent par l'intermédiaire de petits orifices avec les sinus des os adjacents (sinus frontal, sphénoïde, ethmoïde et maxillaire).

Au total, la cavité nasale représente une surface d'environ 150 cm² avec un volume de 20 mL en moyenne. La muqueuse qui tapisse les fosses nasales est riche en vaisseaux sanguins, d'où sa couleur rose. La vascularisation s'effectue grâce aux branches de la carotide externe et de la carotide interne qui présentent des anastomoses entre elles.

La cavité nasale renferme de nombreuses glandes à mucus qui la maintiennent constamment humide. Cette muqueuse réchauffe, humidifie et filtre partiellement l'air inspiré. A la muqueuse rose s'oppose la muqueuse jaune, à rôle sensoriel. Celle-ci forme sur le cornet supérieur une tache de l'ordre du centimètre carré.

La zone respiratoire constitue le principal site d'absorption dans la circulation systémique en raison de sa surface importante.

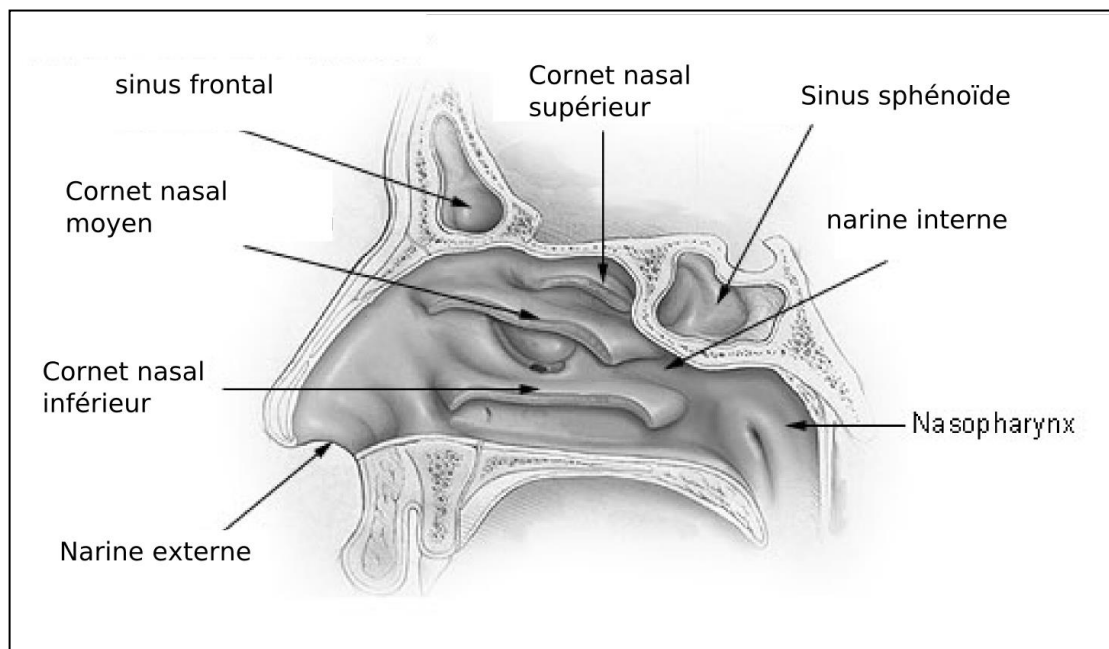


Figure 38 : Schéma de la cavité nasale

2.4.2 Pharmacodynamique et modulation de l'absorption au niveau nasal

Nous l'avons vu avec l'analyse de l'épithélium buccal, l'absorption d'un principe actif s'effectue selon deux modes en fonction des caractéristiques de la molécule étudiée : la voie paracellulaire empruntée par les molécules hydrophiles et la voie transcellulaire caractéristique des molécules lipophiles (comme le fentanyl). Il en va de même au niveau de l'épithélium nasal.

Les facteurs qui influencent l'absorption au niveau de cette muqueuse sont nombreux :

- propriétés biologiques de la muqueuse : surface, présence de mucus
- Propriétés du principe actif : liposolubilité, taille, demi-vie d'élimination, ionisation du principe actif et potentiel irritant pour la muqueuse.
- Propriétés de la forme galénique : force du jet libérateur du principe actif, choix des excipients, texture, temps de contact avec la muqueuse.
- L'obstruction nasale: qu'elle soit liée à la pathologie cancéreuse elle-même, à une affection des voies aériennes supérieures (« nez bouché »), ou à un épistaxis, un obstacle mécanique ou une surproduction de mucus, ces cas d'obstruction peuvent empêcher l'absorption optimale du principe actif. Une congestion nasale traitée par un vasoconstricteur local entraîne un risque de diminution de la biodisponibilité du principe actif.
- Contexte pathologique : le contexte oncologique qui indique ici les traitements que nous abordons est à prendre en compte ; en effet l'emploi de spécialités à base de fentanyl destinées à la voie nasale est contre-indiqué en cas de radiothérapie de la face.

Les formes galéniques destinées à la muqueuse nasale imposent des contraintes vis à vis de l'administration et du principe actif. En effet, chaque dose administrée représente un volume de 50 à 150 μL , volume au delà duquel le produit est entraîné au dehors de la cavité nasale et est exposé à une inactivation par la déglutition et l'effet de premier passage hépatique qui s'ensuit. Ainsi, la molécule administrée doit disposer de caractéristiques de solubilité et d'une vitesse de dissolution adéquates afin d'en permettre la présence dans un très faible volume et de disposer d'un effet thérapeutique satisfaisant en une seule prise.

Il est à souligner que contrairement à la plupart des spécialités à base de fentanyl destinées à la voie buccale, celles destinées à la voie nasale ne permettent pas de moduler la dose administrée : toute dose appliquée l'est irrémédiablement, à l'inverse d'un comprimé qui peut être retiré de la bouche en cas d'effets indésirables importants par exemple.

La pertinence des spécialités que nous allons évoquer dans cette partie réside dans leur capacité à présenter une alternative efficace aux spécialités buccales en cas de pathologies liées à cette muqueuse (mucites, mycoses, lésions) ou de problèmes liés à la déglutition, de problèmes de compréhension ou encore de vomissements.

2.4.3 Solution pour pulvérisation nasale : **Instanyl®**⁴⁵

2.4.3.1 Description de la forme pharmaceutique

2.4.3.1.1 Présentation de l'unité d'Instanyl®



Figure 39 : Présentation d'Instanyl® multidose et unidose

Cette innovation du laboratoire Nycomed est révolutionnaire puisqu'il s'agit de la première forme galénique à base de fentanyl destinée à la voie nasale. L'AMM pour Instanyl® a été délivrée en juillet 2009, avec une commercialisation en France en Avril 2010. Cette spécialité se présente sous la forme d'un spray qui propulse une solution liquide après une pression ferme du dispositif dans la narine. L'intérêt réside dans l'absorption très rapide par la muqueuse nasale et le passage direct dans la microcirculation du fentanyl.

Ce système permet de soulager en quelques secondes la sensation douloureuse, pour une durée d'action d'approximativement 60 minutes.

Tout comme les spécialités destinées à la voie buccale que nous avons analysées auparavant, ce mode d'administration n'est pas invasif et permet en outre de s'affranchir des contingences imposées par les fréquentes affections buccales liées aux traitements en oncologie (mucites, difficulté à la déglutition, mycoses). Il semblerait d'ailleurs que ce traitement, par sa discrétion et sa simplicité d'utilisation, soit mieux accepté et considéré comme « dédramatisant » vis à vis de la pathologie cancéreuse.

2.4.3.1.2 Composition qualitative et quantitative

La spécialité Instanyl® se retrouve sous forme d'un flacon pulvérisateur contenant 1,8 mL de solution, soit 10 doses, délivrées par une pompe doseuse. Chaque flacon est conditionné dans une boîte unitaire avec sécurité enfant. Il existe trois dosages différents (50, 100 et 200 µg).

Ces trois dosages à disposition des patients sont différenciés par des couleurs propres à chacun: le dosage à 50 µg est orange, celui à 100 µg est violet et celui à 200 µg est vert.

Le modèle hospitalier se présente sous forme d'un flacon pulvérisateur unidose dans un emballage thermoformé avec sécurité enfant, par boîte de 6 unités (le code couleur est le même que pour les spécialités multidoses).

2.4.3.2 Posologie et mode d'administration

2.4.3.2.1 Mode et voie d'administration

Cette spécialité, en dépit de son apparente simplicité d'usage, est souvent mal employée. Instanyl® mérite d'autant plus d'attention et de conseils au moment de la délivrance et/ou de l'administration que sa ressemblance avec un spray nasal classique peut induire en erreur les patients.

À la première utilisation, la pompe doit être amorcée 3 à 4 fois, jusqu'à apercevoir une fine brume en être expulsée. Si le produit n'est pas utilisé pendant une durée supérieure à 7 jours, la pompe doit être actionnée une fois dans le vide avant d'utiliser le produit.

Les consignes importantes lors de l'administration sont les suivantes : effectuer l'administration en position assise ou debout (et non en décubitus), toujours nettoyer l'embout après l'usage de la spécialité, et enfin ne pas s'inquiéter si l'administration nasale n'est pas ressentie ; c'est là un des inconvénients majeurs du produit, la fine brume expulsée est inodore et les patients ne la sentent que rarement, ce qui peut les laisser penser qu'il faut administrer une autre dose. Le flacon ne disposant pas d'un décompte des doses, cela est d'autant plus dangereux vis à vis des effets indésirables.

2.4.3.2.2 Schéma de titrage

La titration est nécessaire, comme pour les autres spécialités à base de fentanyl destinées à traiter les ADP, afin de déterminer la dose optimale permettant d'obtenir une analgésie optimale sans effets secondaires marqués.

Le traitement est toujours instauré avec une dose initiale de 50 µg administrée dans une narine. Une augmentation ultérieure de la posologie, de façon progressive, peut être envisagée. Dans un premier temps, si l'effet thérapeutique n'est pas suffisant, il est possible de réadministrer la même dans l'autre narine, tout en respectant un intervalle d'environ 10 minutes. Si la dose optimale n'est toujours pas obtenue après plusieurs ADP consécutifs, il faut envisager le dosage directement supérieur.

Les doses quotidiennes maximales sont de deux doses par ADP si besoin (espacées de 10 minutes et en alternant les narines), sans dépasser quatre ADP par 24 heures. Une durée d'au moins quatre heures doit séparer le traitement de deux ADP consécutifs.

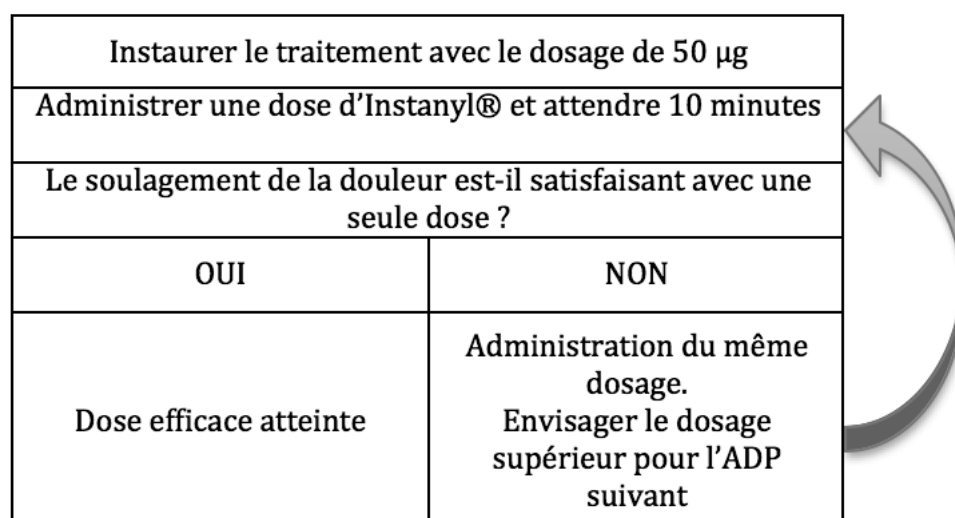


Figure 40 : Schéma de titrage d'Instanyl®

2.4.3.2.3 Conditions de conservation et d'élimination

Les risques de mésusage sont importants, et la ressemblance avec un spray nasal décongestionnant classique rend ce produit potentiellement dangereux. De plus, il peut rester une quantité résiduelle de produit dans le flacon, donc les flacons entamés ou non doivent être conservés dans l'emballage qui comporte une sécurité enfant, et être rapportés à la pharmacie le cas échéant.

2.4.3.3 *Propriétés pharmacocinétiques*

La grande lipophilie du fentanyl rend son absorption très aisée et rapide au niveau de la muqueuse nasale. Le volume expulsé par la pompe doseuse étant très faible, le risque de déglutition est négligeable, et la biodisponibilité du principe actif est d'environ 90%. Les concentrations plasmatiques maximales obtenues de 12 à 15 minutes après l'administration d'une dose unique sont comprises entre 0,35 et 1,2 ng/mL, selon le dosage d'Instanyl® employé.

2.4.3.4 *Effets indésirables*

Le contexte pathologique dans lequel ces spécialités sont employées rend difficile l'attribution des événements indésirables : en effet, beaucoup de ces manifestations sont liées à la progression de la maladie, mais les effets indésirables les plus fréquents rapportés à la suite de l'emploi d'Instanyl® sont les nausées, les vomissements et la constipation.

2.4.3.5 *Avis de la commission de transparence*

SMR

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse constitue un besoin de santé publique. Concernant Instanyl®, le rapport efficacité/effets indésirables dans le soulagement des ADP est important. Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la douleur et la qualité de vie pour la spécialité Instanyl® et le service médical rendu par cette spécialité est important.

ASMR

Les données comparatives du fentanyl nasal versus le fentanyl administré par voie buccale transmuqueuse n'ont pas permis de démontrer la supériorité de cette spécialité par rapport aux autres; Instanyl® n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

2.4.4 Solution pectinée pour pulvérisation nasale : **Pecfent®**⁴⁶

2.4.4.1 *Description de la forme pharmaceutique*

2.4.4.1.1 Présentation de l'unité de Pecfent®

Cette récente spécialité du laboratoire Archimedes Pharma se présente également sous la forme d'un spray nasal. Pecfent® a obtenu son AMM en Août 2010 et sa commercialisation a débuté en septembre 2011 en France.

À la différence d'Instanyl®, le flacon comporte une pompe doseuse qui intègre un compteur de doses sonore, le dispositif émettant un « clic » caractéristique lorsque la dose est délivrée. Le flacon est contenu dans un emballage rigide sous forme de boîte avec une sécurité enfant (figure 41).

L'innovation de Pecfent®, outre le côté pratique du décompte de dose, réside dans une technologie dénommée « PecSYS® » spécialement brevetée pour ce produit. Il s'agit là d'une innovation au niveau de la modulation de la libération et de l'absorption du principe actif au moment de la pulvérisation nasale.

Selon le laboratoire, « cette technologie permet au fentanyl d'être vaporisé dans la cavité nasale en une fine brume de gouttelettes qui se gélifient au contact du calcium présent dans la muqueuse, grâce à l'adjonction de pectine à la formulation. Le gel ainsi formé permet au fentanyl de diffuser et d'être absorbé par la muqueuse. Cette modification de la texture du produit au contact de la muqueuse entraîne ainsi une modulation de l'absorption : le pic de concentration est atteint très rapidement tout en limitant la concentration plasmatique maximale. »

En se soustrayant à la voie orale transmuqueuse, Pecfent® offre une alternative appréciable en cas de mucite, de mycose buccale, de lésions, ou en cas d'impossibilité d'administrer un traitement oral (vomissements, invalidité). En revanche, comme pour Instanyl®, son usage est déconseillé si le patient utilise un vasoconstricteur nasal de façon concomitante en cas de congestion nasale. Un épistaxis chronique, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un traitement par radiothérapie de la face contre-indiquent l'emploi de Pecfent®.



Figure 41 : Présentation de l'unité de Pecfent®

2.4.4.1.2 Composition qualitative et quantitative

Un flacon de la spécialité Pecfent® contient 1,55 ml de solution permettant l'administration de 8 doses. Il existe en deux dosages distincts : 100 µg par pulvérisation (avec un liseré jaune sur l'emballage) et 400 µg par pulvérisation (avec un liseré violet sur l'emballage). Chaque flacon est contenu dans une boîte unitaire avec sécurité enfant.

2.4.4.2 Posologie et mode d'administration

2.4.4.2.1 Mode et voie d'administration

Le flacon reste dans le boîtier avec sécurité enfant en dehors de tout usage lors d'un ADP. La première utilisation se fait en amorçant le flacon par plusieurs pressions successives sur la pompe. Pour cela, la spécialité doit être tenue verticalement et le dispositif actionné environ 4 fois dans le vide, jusqu'à ce qu'apparaisse une barre verte dans la fenêtre du compteur de doses.

Si Pecfent® n'est pas utilisé pendant plus de 5 jours, il faut se débarrasser du produit. De plus, une fois ouvert, le produit ne peut se conserver plus de 14 jours.

L'administration de Pecfent® se fait par introduction de l'embout nasal dans une narine, à environ 1 cm de distance de l'entrée de celle-ci. Une seule pulvérisation est ensuite administrée en pressant la pompe. Un «clic» caractéristique se fait entendre à l'instillation et le nombre affiché par le compteur de doses augmente d'une unité.

2.4.4.2.2 Schéma de titrage

La phase de titration progressive, nécessaire pour tous les patients, doit aboutir à la détermination de la dose optimale, le tout sous surveillance étroite. L'évaluation de l'efficacité de Pecfent® doit intervenir 30 minutes après l'administration du produit.

La dose efficace est déterminée à la suite de l'administration d'une dose de 100 µg, éventuellement suivie d'une seconde administration dans l'autre narine. Dans le cas où la réponse thérapeutique n'est pas suffisante, il est possible de passer au dosage supérieur (400 µg), qui peut également être administré en une ou deux doses successives, ce qui laisse le choix de 4 dosages au total : 100, 200, 400 ou 800 µg selon la spécialité utilisée et le nombre de pulvérisations effectuées. Dans tous les cas, si deux doses successives sont

nécessaires, cela ne peut se faire qu'avec le même dosage (2 x 100 µg ou 2 x 400 µg). Chaque prise de Pecfent® doit être espacée de la précédente d'au moins 4 heures, sans dépasser 4 prises par 24 heures.

2.4.4.2.3 Conditions de conservation et d'élimination

La forme innovante de Pecfent® implique une gestion particulière de cette spécialité, tant pour sa conservation que pour son élimination. Un flacon partiellement utilisé et dont le patient n'a plus besoin peut encore contenir une dose potentiellement létale de principe actif, il convient donc de le mettre à l'abri des enfants et de s'en débarrasser de façon appropriée : s'il reste des doses, le patient doit presser la pompe dans le vide (en veillant à minimiser les risques de projection de produit) jusqu'à ce que le compteur de doses affiche « 8 » ; pour éviter qu'il ne reste un fond de solution résiduelle au fond du flacon, le patient doit actionner la pompe 4 fois supplémentaires dans le vide (une résistance se fait alors ressentir) ; le « clic » ne doit plus se faire entendre à ce stade et le flacon doit être remis dans son emballage avec sécurité enfant avant d'être retourné à la pharmacie.

2.4.4.3 *Propriétés pharmacocinétiques*

La biodisponibilité de Pecfent® étant de 89%, ses propriétés pharmacocinétiques sont similaires à celles d'Instanyl® et l'absorption rapide d'une dose unique mène à des concentrations plasmatiques maximales en 15 à 20 minutes.

2.4.4.4 *Effets indésirables*

Les effets indésirables sont majoritairement observés après l'administration de Pecfent® aux doses les plus fortes (400 et 800 µg). Les plus fréquemment rapportés sont les vomissements, la somnolence, la déshydratation, la constipation et les nausées.

2.4.4.5 *Avis de la commission de transparence*

SMR

Les douleurs intenses accompagnant les cancers entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie et la spécialité Pecfent® est un médicament de première intention dans le cadre d'un traitement symptomatique des ADP (si la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes). Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important. Le service médical rendu par ces spécialités est donc important.

ASMR

Pecfent® n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

3 Bilan sur les formes galéniques innovantes du fentanyl transmuqueux

L'analyse de chaque spécialité comportant du fentanyl à destination transmuqueuse nous montre qu'à une forme galénique innovante doit s'associer un mode d'emploi tout aussi particulier. Destinées à optimiser la rapidité d'action pour un effet thérapeutique quasi-immédiat, ces spécialités se doivent également d'être pratiques à utiliser dans le cadre de la survenue d'un accès douloureux paroxystique. Cette complémentarité entre l'efficacité du principe actif et le mode d'administration résolument nouveau confère à ces spécialités des avantages certains pour la prise en charge douloureuse, mais aussi des contraintes et des limites. Nous allons donc ici souligner les caractéristiques (financières, données de sécurité) et les données cliniques des spécialités Actiq®, Abstral®, Effentora®, Breakyl®, Instanyl® et Pecfent® afin d'en apprécier les avantages, les limites et de faire le bilan sur leurs voies d'administration.

3.1 Avantages et limites des nouvelles présentations du fentanyl

À la lumière des informations que nous avons présentées sur les différentes spécialités aux formes galéniques innovantes dans la partie précédente, nous pouvons comparer les avantages et les limites des

différentes voies d'administration des médicaments utilisés dans le traitement de la douleur (tableau XIII):

	Avantages	inconvénients
IV	Rapidité	Invasif, coût
Voie orale	Pratique, coût	Délai et durée d'action longs, impossible à utiliser dans certains cas
Voie transdermique	Non invasif, coût	Délai d'action lent
Voie transmuqueuse buccale	Pratique, perméabilité importante, rapidité d'absorption	La production salivaire module l'absorption, incompatible avec les affections buccales fréquentes
Voie transmuqueuse nasale	Pratique, perméabilité importante, rapidité d'absorption	Incompatible avec une congestion nasale ou un épistaxis, risque de mésusage important

Tableau XIII : Comparaison de l'OTFC avec les autres voies

La voie intramusculaire, jugée comme trop douloureuse, n'a pas d'intérêt dans l'administration de morphiniques ; la voie rectale est quant à elle mal acceptée par les patients et son côté peu pratique n'offre pas d'alternative intéressante aux autres voies d'administration.

La voie transmuqueuse est aussi pratique que l'administration orale, mais elle permet d'obtenir des concentrations plasmatiques plus élevées, comparables à celles obtenues par des méthodes invasives. La voie IV et la voie transmuqueuse sont les deux voies à privilégier pour le traitement des ADP ; la voie transmuqueuse présente même un avantage sur la voie IV du fait de sa facilité de prise.

L'intérêt des spécialités étudiées précédemment réside donc dans leur voie d'abord : l'interface muqueuse entre l'organisme et le milieu extérieur est une surface d'échange optimale pour l'administration du fentanyl. Le mode d'administration transmuqueux est pertinent dans le traitement des ADP qui sont par définition imprévisibles, fulgurants et très contraignants dans la vie quotidienne (tableau XIV).

On peut présenter plus en détail les caractéristiques de l'administration buccale et nasale, qui sont considérées comme équivalentes au niveau de l'efficacité dans le traitement des ADP. Leurs caractéristiques histologiques, structurales, ainsi que leurs propriétés de perméabilité sont des facteurs primordiaux pour comprendre pourquoi ces voies d'administration favorisent le passage systémique du fentanyl :

Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'inactivation dans le tractus gastro- intestinal - Pas d'effet de premier passage hépatique - Accès aisé - Sécurité d'emploi (retrait possible du dispositif buccal en cas d'urgence) - Zone très vascularisée - Robustesse de la muqueuse - Faibles variations de pH - Importantes variations régionales de perméabilité
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Surface d'absorption limitée - Gêne occasionnée par le système de libération localisé dans la bouche - Sécrétion continue de salive et de mucus qui entraîne le principe actif vers un métabolisme hépatique - Irritation de la muqueuse en cas d'usage répété - Risque de déglutition et/ou d'administration de doses superflues si le mode d'emploi n'est pas compris

Tableau XIV : Avantages et limites de l'administration de médicaments par voie transmuqueuse

L'étude des spécialités à base d'OTFC nous conduit à en tirer des conclusions quant à leurs caractéristiques respectives et la comparaison des unes avec les autres peut aider à mettre en place un schéma thérapeutique chez un patient cancéreux qui souffre d'ADP. Nous détaillons donc ici dans un tableau comparatif les

informations concernant les spécialités à destination buccale (tableau XV) puis celles à destination nasale (tableau XVI).

	Actiq®	Abstral®	Effentora®	Breakyl®
Part absorbée par la muqueuse buccale	25 %	70 %	50 %	51%
Biodisponibilité	50 %	70 %	65 %	71%
Délai d'action	5 à 10 minutes	8 à 11 minutes	10 minutes	5 à 10 minutes
Durée d'action	1 à 2 heure	1 heure	2 heures	2 heures
Posologie	1 unité par accès. 4 unités par jour maximum, espacées d'au moins 4 heures.	1 à 2 comprimés par accès. 4 doses par jour maximum, espacées d'au moins 4 heures.	1 à 2 comprimés par accès. 4 doses par jour maximum, espacées d'au moins 4 heures.	1 unité par accès. 4 unités par jour maximum, espacées d'au moins 4 heures.
Coût par unité	9,08 €	7,11 €	7,13€	6,98 €
Avantages	Délai d'action rapide avec une durée d'action plus brève que la morphine.	Délai d'action relativement rapide avec une durée d'action plus brève que la morphine. Forme pharmaceutique non invasive pratique.	Délai d'action relativement rapide avec une durée d'action plus brève que la morphine. Forme pharmaceutique non invasive pratique.	Délai d'action rapide, durée d'action relativement faible. Dispositif d'action
inconvénients	Nécessite une application « active » du patient, souvent considéré comme difficile à utiliser. Moins efficace en cas de sécheresse ou de plaie buccale. Relativement onéreux.	Souvent mal employé, impossibilité d'usage en cas d'affections buccales. Relativement coûteux.	Relativement coûteux. Réactions fréquentes au site d'administration, impossibilité d'usage en cas d'affections buccales.	Nécessite une certaine habileté du patient lors de l'application, impossibilité d'usage en cas d'affections buccales.

Tableau XV : Tableau comparatif des caractéristiques des spécialités à base de fentanyl transmuqueux buccal

	Instanyl®	Pecfent®
Part absorbée par la muqueuse nasale	89%	89%
Biodisponibilité	89%	89%
Délai d'action	10 minutes	10 minutes
Durée d'action	1 heure	1 heure
Posologie	1 à 2 pulvérisations, espacées de 10 minutes, par accès (en alternant les narines). 4 doses par jour, espacées d'au moins 4 heures.	1 à 2 pulvérisations par accès (en alternant les narines). 4 doses par jour, espacées d'au moins 4 heures.
Coût par unité	7,67 € par pulvérisation	7,50 € par pulvérisation
Avantages	Pratique, délai d'action rapide avec une durée d'action brève, biodisponibilité importante, affranchissement de la voie buccale en cas d'affections ou de mucites	Pratique, délai d'action rapide avec une durée d'action brève, biodisponibilité optimisée par la texture gélifiée, affranchissement de la voie buccale en cas d'affections ou de mucites
inconvénients	Onéreux, risque important de mésusage du à l'absence de décompte des doses, risque de déglutition lié à la forme liquide du produit, impossibilité d'usage en cas d'épistaxis, d'irritation de la muqueuse ou de radiothérapie de la face.	Onéreux, impossibilité d'usage en cas d'épistaxis, d'irritation de la muqueuse ou de radiothérapie de la face. Risque de confusion avec un spray nasal classique.

Tableau XVI : Tableau comparatif des caractéristiques des spécialités à base de fentanyl transmuqueux nasal

3.2 Données de sécurité et mises en garde

Les risques potentiels

Habituellement, les produits à base de fentanyl sont bien tolérés s'ils sont utilisés convenablement, comme dans les environnements stricts et contrôlés des études cliniques. Aucun problème de sécurité d'emploi inattendu n'est constaté. La majorité des événements indésirables sont prévisibles avec l'utilisation d'un opioïde morphinique d'une manière générale, ou du fentanyl en particulier.

La seule exception est l'incidence des réactions au site d'application observée avec Effentora®. Bien que 5 à 10 % des patients seulement aient été concernés, un nombre significatif d'entre eux ont interrompu leur traitement par la suite à cause de réactions locales. Les comprimés d'Effentora® sont effervescent et donc susceptibles d'entraîner un risque important d'irritation de la muqueuse.

En pratique, des déviations par rapport aux instructions d'utilisation peuvent se produire et provoquer des problèmes de sécurité d'emploi, en particulier à cause du fait que chacun des produits est associé à des instructions complexes concernant l'ajustement posologique et la fréquence des doses, ainsi qu'à certaines restrictions des indications, notamment la nécessité d'une analgésie morphinique de fond minimal, des limitations concernant les ADP et le nombre de doses quotidiennes.

Cela semble avoir été le cas aux Etats-Unis avec Effentora®, où le produit est disponible depuis 2006, ce qui a conduit la FDA à émettre une alerte de sécurité d'emploi seulement 12 mois après sa commercialisation. Des problèmes de sécurité d'emploi sont liés d'avantage au mode d'administration qu'au médicament lui-même. Il existe un problème éventuel concernant l'accumulation du fentanyl si les spécialités ne sont pas utilisées conformément aux instructions, qui limitent les doses répétées à un maximum de 4 par jour, espacées de 4 heures.

Les recommandations et les mises en gardes

Compte tenu des risques de mésusage (prescription hors AMM, non respect des règles de titrage, passage d'une forme de fentanyl à une autre), des risques d'abus et d'usage détourné (toxicomanie, injection), des risques d'effets indésirables graves (dépression respiratoire, hypotension, état de choc) et de surdosage, différentes alertes et recommandations ont été publiées par des organismes officiels. Cela témoigne de l'extrême prudence qui doit entourer la prescription, la délivrance et l'encadrement du patient dans un contexte douloureux fluctuant.

- Un plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place pour ces spécialités, en concertation avec les autorités sanitaires. Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :
 - la sécurisation du produit et de l'accès à celui-ci, avec la mise en place d'un blister sécurisé « child proof » non attractif et l'incitation des patients à garder le médicament dans un endroit fermé à clé et à rapporter les comprimés non utilisés à la pharmacie.
 - La mise à disposition de documents d'information aux professionnels de santé et aux patients.
 - Le suivi des rapports de l'OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies).
- En France, face à l'augmentation des prescriptions des spécialités à base d'OTFC, la Haute Autorité de Santé (HAS) a édité un document de bon usage du médicament (ou BUM) sur « les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer »⁵⁷ qui rappelle succinctement ce qu'est un ADP, les spécialités existantes (mis à part Breakyl® étant donné que le document date de septembre 2011), les indications, un schéma général de titration et les particularités propres à chaque spécialité. Ce document s'adresse au professionnels de santé mais n'est malheureusement pas complet (absence de Breakyl®, manque d'informations sur les risques de mésusage notamment vis à vis d'Instanyl®). Cependant il constitue une bonne base d'informations pour une vue d'ensemble des traitements qui existent pour soulager les ADP.
- En mai 2013, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié le compte rendu de la séance du 25 avril 2013 de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes (CSP), qui fait état du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux⁵⁸.

La commission des stupéfiants et psychotropes, se basant sur une étude de suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, propose des mesures afin de limiter le mésusage des spécialités pharmaceutiques à base de fentanyl transmuqueux :

- Conclusions du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux) : plus de 90% des cas d'effets indésirables issus des réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance rapportent au moins un mésusage. Ces mésusages s'inscrivent en particulier dans un contexte d'utilisation hors AMM (traitement de douleurs non cancéreuses de type douleurs rhumatologiques, soins de pansements ou plaies chroniques ou une utilisation après un traitement de fond opioïde non stabilisé). Le mésusage peut aussi être lié à un contexte d'abus et dépendance. Les cas graves surviennent essentiellement lors d'un mésusage.
- Modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) : en accord avec le Comité technique d'addictovigilance et le Comité technique de pharmacovigilance, les membres de la commission proposent de modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités pharmaceutiques à base de fentanyl transmuqueux pour limiter leur mésusage. Après la consultation des sociétés savantes, notamment d'algologie et d'oncologie, et des laboratoires titulaires des AMM des spécialités concernées, la commission statuera ultérieurement sur la nature et les modalités de modification des CPD.

La commission indique dans ce document qu'elle souhaite une communication rapide de l'ANSM auprès des professionnels de santé (en particulier les dentistes et les stomatologues) pour leur rappeler l'importance du respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et également les effets indésirables locaux des spécialités à base de fentanyl transmuqueux.

- Enfin, plus récemment, l'ANSM a émis une alerte de pharmacovigilance vis à vis du fentanyl transmuqueux (Actiq®, Abstral®, Effentora®, Breakyl®, Pecfent®, Instanyl®), de ses effets indésirables et des risques importants de mésusage. La nécessité de bien respecter les indications est soulignée dans cette alerte qui fait écho aux conclusions de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes.

L'ANSM rappelle les risques d'effets indésirables et de mésusage des spécialités étudiées et les conclusions du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Ce suivi fait état d'effets secondaires liés au fentanyl mais aussi de réactions au niveau du site d'administration (qu'il soit buccal ou nasal). Les cas de mésusage sont également en forte augmentation d'après les études de pharmacovigilance (utilisations hors indication cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives, abus et pharmacodépendance).

Afin de réduire les risques d'effets indésirables, l'ANSM préconise une surveillance étroite pendant la période de titration afin de déterminer la dose minimale efficace ; il est également rappelé qu'il n'est en aucun cas possible de remplacer une spécialité par une autre sans une procédure de titration préalable.

Les effets indésirables qui ont été le plus fréquemment rapportés étaient liés à la voie d'administration et étaient plus fréquents que les effets indésirables classiquement observés avec les opioïdes :

- En cas d'administration par voie buccale : douleurs et irritations de la muqueuse buccale, ulcère, détérioration de l'état dentaire (caries, perte de dents partielle voire totale). Les données les plus récentes suggèrent des effets dentaires particulièrement graves pour la spécialité Actiq®.
- En cas d'administration par voie nasale : sensation de gêne nasale, rhinorrhée, épistaxis, perforation de la cloison nasale.

Ces effets indésirables liés à la voie d'administration s'ajoutent à ceux qui sont classiquement attendus lors d'un traitement par opioïde :

- effets cardiorespiratoires : dépression respiratoire, dépression circulatoire, hypotension, voire état de choc.
- troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation.
- troubles neurologiques : somnolence, étourdissements, perte de connaissance, convulsions.

Outre les effets indésirables liés à une utilisation normale des spécialités à base d'OTFC, les données de suivi ont également mis en évidence une augmentation du mésusage de ces spécialités. Les principaux mésusages observés sont une utilisation du fentanyl transmuqueux pour des douleurs non cancéreuses, une utilisation chez des patients ayant un traitement de fond opioïde insuffisant ou inexistant, et une prescription de doses excessives de fentanyl. Des cas d'abus et de pharmacodépendance ont également été rapportés, en particulier chez des patients n'ayant pas d'indication cancéreuse.

En conséquence, l'ANSM attire l'attention des professionnels de santé sur ces effets indésirables propres aux opioïdes, mais aussi sur les réactions locales et rappelle aux professionnels de santé la nécessité de bien respecter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) lors de la prescription (tableau XVII). Elle les met également en garde sur les risques préoccupants de mésusage liés à ces spécialités. Des modifications des CPD sont donc attendues.

Motifs de la surveillance renforcée	Risque d'abus et de dépendance
	Risque de surdosage
	Risque d'utilisation hors AMM
	Risque d'intoxication accidentelle (en particulier chez l'enfant)
	Risque d'usage détourné

Tableau XVII : Récapitulatif des motifs de surveillance renforcée des spécialités à base de fentanyl transmuqueux par l'ANSM

PARTIE IV : Fiches de bonne utilisation

1 Réflexion sur l'élaboration des fiches

1.1 Pertinence des fiches de bonne utilisation

Intérêt pour le patient

Dans un contexte pathologique dense, la multiplicité des traitements est un obstacle non seulement à la compréhension par le patient de la démarche thérapeutique, mais aussi à l'observance. Dans le cadre oncologique cela se vérifie aisément, et la portée psychologique de la maladie cancéreuse représente souvent une barrière supplémentaire à la bonne compréhension et au bon suivi des différents traitements.

Ainsi les accès douloureux paroxystiques, qui sont non seulement associés à la pathologie cancéreuse, mais qui sont également caractérisés par une fulgurance, une brutalité et une intensité considérables, sont particulièrement ardues à traiter et à inclure dans le processus antalgique.

Éduquer le patient apparaît dès lors comme une nécessité, et éviter qu'il se sente « perdu » parmi ses différents traitements éventuels est du ressort des professionnels de santé avec qui ce patient sera en contact : les médecins, les infirmières ou les pharmaciens. La densité des informations à retenir peut souvent paraître trop importante pour le patient qui y est confronté et la présence de fiches de bonne utilisation s'avère alors utile. La présence d'informations générales sur l'emploi des spécialités à base de fentanyl transmuqueux et des précautions d'emploi permet de rassurer le patient lorsqu'un ADP se manifeste, et d'éviter les cas de mésusage. L'élaboration de fiches de bonne utilisation est donc intéressante pour des conditions d'emploi optimales, pour prévenir d'éventuels effets indésirables trop prononcés et pour accompagner le patient dans un processus d'éducation thérapeutique⁵⁹.

Place dans le plan cancer 3⁶⁰

Le plan cancer 2014-2019 a été publié en février 2014 par le gouvernement. La base de l'élaboration de ce troisième plan cancer s'appuie sur les contributions de décideurs publics, de professionnels et d'usagers des champs de la recherche, de la santé publique et de la cancérologie. Le rapport d'orientation à l'origine des objectifs du plan cancer a été piloté par les ministères chargés de la santé et de la recherche.

Le document se présente sous forme d'objectifs (17 au total) classés dans 4 grandes parties qui s'intitulent :

- Partie I : Guérir plus de personnes malades
- Partie II : Préserver la continuité et la qualité de vie
- Partie III : Investir dans la prévention et la recherche
- Partie IV : Optimiser le pilotage et les organisations

Il s'avère que l'initiative d'élaborer des fiches de bonne utilisation pour les spécialités visant à lutter contre les accès douloureux paroxystiques (chez les patients cancéreux sous traitement de fond opioïde équilibré) trouve un écho dans plusieurs des objectifs développés par le plan cancer 3 :

- Dans la Partie I, l'objectif 4 intitulé « Faire évoluer les formations et les métiers de la cancérologie » comporte une partie « Adapter les formations des professionnels aux évolutions de la cancérologie » subdivisée en différentes actions, dont l'action 4.4 : « Améliorer la formation des médecins cancérologues » avec pour but de mettre en place une formation spécifique visant à améliorer, entre autres, les soins palliatifs et la prise en charge de la douleur. Or les fiches de bon usage peuvent y contribuer.
- Dans la Partie II, l'objectif 7 intitulé « Assurer des prises en charge globales et personnalisées » comporte une partie « Améliorer la qualité de vie par l'accès aux soins de support » dont fait partie l'action 7.6 : « Assurer une orientation adéquate vers les soins de support pour tous les malades ». Le but de cette action est de « discuter systématiquement en RCP des besoins en matière de soins de support (et/ou en soins palliatifs) et notamment de prise en charge de la douleur et activer précocement les équipes compétentes », « d'organiser sous la responsabilité des ARS un maillage territorial adapté pour les prestations de soins de support (prise en charge de la douleur, diététique, soins palliatifs...), assurer la lisibilité de cette offre et mettre en place un accès coordonné hôpital/ville ». Les fiches sont intégrables dans ces procédés et peuvent y trouver une place pertinente.
- Toujours dans la partie II, l'objectif 8 intitulé « Réduire les risques de séquelles et de second cancer » s'inscrit dans la démarche qui vise à « systématiser la prévention et la prise en charge des séquelles ». On cherche donc à limiter, voire éliminer les séquelles liées à la maladie et aux traitements. Pour beaucoup d'entre elles, ces séquelles pénalisent la vie sociale, scolaire et

professionnelle. Les conditions de vie peuvent donc être améliorées si les séquelles liées aux traitements et les effets indésirables peuvent être circonscrits grâce à l'aide apportée par des fiches de bonne utilisation.

1.2 Destinataires

L'initiative originelle était de mettre au point des fiches de bon usage à l'intention des patients et des pharmaciens officinaux. Le but était que le pharmacien puisse prodiguer les bons conseils au comptoir et rappeler au patient les informations essentielles concernant des spécialités qui ne sont pas couramment délivrées et souvent mal connues des pharmaciens officinaux. Cependant cette perspective a évolué au cours de la rédaction de ce projet et il a été envisagé de destiner ces fiches à l'ensemble des professionnels de santé susceptibles d'être en contact avec le patient au cours de son parcours de soin : les médecins, les infirmiers (ères) et les pharmaciens. En effet, ce genre de fiches type « pense-bête » trouve une utilité à toutes les étapes du parcours thérapeutique du patient : de la phase de titration en milieu hospitalier à la délivrance en officine. Le patient doit bien entendu être accompagné par les professionnels de santé et une uniformisation des informations et des conseils prodigués peut positivement influencer l'observance et le bon usage des dispositifs prescrits.

1.3 Réalisation

Le parti pris dans la démarche de réalisation des fiches de bon usage a été d'établir d'une part une fiche récapitulative pour les professionnels de santé, et d'autre part des résumés des informations importantes pour chaque spécialité à l'intention des patients. Le but est de produire un document suffisamment complet pour le corps médical et facilement exploitable en cas de besoin. Pour les patients, il s'agit de réaliser une fiche ludique, qui évite de commettre une erreur au moment de la survenue d'un accès douloureux paroxystique. La difficulté réside dans l'aspect synthétique et pédagogique des fiches, il ne faut pas oublier d'information importante ni trop en fournir au risque de perdre le patient.

2 Présentation des fiches de bonne utilisation

2.1 Document destiné aux professionnels de santé

BONNE UTILISATION DES SPÉCIALITÉS TRANSMUQUEUSES DE FENTANYL

Indications

Les formes transmuqueuses de fentanyl sont exclusivement réservées aux patients adultes cancéreux ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP) dont le traitement de fond est équilibré par un traitement opioïde (soit au moins 60 mg par 24h d'équivalent morphine orale, depuis au moins une semaine). Les patients concernés ne doivent pas présenter plus de quatre ADP par jour.

Un ADP est une exacerbation transitoire (provoquée ou spontanée) d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Doses équianalgiques:

60 mg de morphine *per os* équivaut à:

- 30 mg de morphine par voie sous-cutanée
- 20 mg de morphine par voie intraveineuse
- 30 mg d'oxycodone *per os*
- 20 mg d'oxycodone par voies sous-cutanée ou intraveineuse
- 8 mg d'hydromorphone *per os*
- 25 µg/h de fentanyl transdermique

Ces spécialités ne doivent pas être prescrites à des patients naïfs de morphine, ni être utilisées pour la titration du traitement de fond morphinique. Leur association avec les formes à Libération Immédiate et à Libération Prolongée du traitement de fond **ne modifie pas les calculs de doses** de ces formes LI et LP.

Spécialités

Le fentanyl est un **antalgique de palier III**; agoniste morphinomimétique pur, son action antalgique est similaire à celle de la morphine. Il est éliminé sous forme de métabolites inactifs essentiellement par voie urinaire.

Il s'agit d'un stupéfiant dont la prescription est limitée à 28 jours sur ordonnance sécurisée. La délivrance fractionnée est limitée à 7 jours sauf mention expresse du prescripteur.

Les différentes formes galéniques de fentanyl transmuqueux sont:

- **Actiq®**: comprimé avec applicateur buccal dosé à 200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 µg (délai d'action 5-15 min ; durée 2-4h)
- **Abstral®**: comprimé sublingual dosé à 100, 200, 300, 400, 600 et 800 µg (délai d'action 15 min ; durée 2-4h)
- **Effentora®**: comprimé gingival dosé à 100, 200, 400, 600 et 800 µg (délai d'action 10 min ; durée 2h)
- **Breakyl®**: film orodispersible dosé à 200, 400, 600 et 800 et 1200 µg (délai d'action 5 à 10 min ; durée 2h)
- **Instanyl®**: solution pour pulvérisation nasale à des doses de 50, 100 et 200 µg (délai d'action 10 min ; durée 1h)
- **Pecfent®**: solution pour pulvérisation nasale à des doses de 100 et 400 µg (délai d'action 10 min ; durée 1h)

Il n'y a pas d'équivalence entre ces différentes formes, c'est pourquoi, en cas de substitution de l'une de ces spécialités par une autre, il est nécessaire de recommencer la procédure de titration (en débutant par le dosage le plus faible).

Effets indésirables du fentanyl :

Les réactions les plus à craindre sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc. Plus fréquents et moins alarmants, on peut citer: nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements.

L'usage répété de spécialités à base de fentanyl peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique. Des symptômes rares de sevrage morphinique, sont à surveiller (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons).

Interactions médicamenteuses :

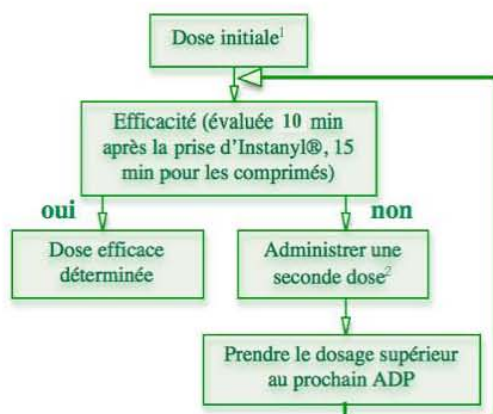
- **Associations contre-indiquées** : agonistes-antagonistes morphiniques (diminution de l'effet antalgique et risque d'apparition d'un syndrome de sevrage), IMAO sélectifs ou non administrés dans les 14 jours précédant la prise de fentanyl (antidépresseurs, antiparkinsoniens : risque de potentialisation sévère des effets morphiniques).
- **Associations déconseillées** : alcool (majoration de l'effet sédatif).
- **Associations à prendre en compte** : autres morphiniques (analgésiques ou antitussifs : risque de dépression respiratoire), autres dépresseurs du système nerveux central (anesthésiques généraux, myorelaxants, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 : risque de dépression centrale accrue), inhibiteurs du CYP3A4 (risque d'augmentation de la biodisponibilité du fentanyl et de ses effets indésirables).

Conseils			
		Conseils généraux	Particularités
Formes transmuqueuses orales	Actiq®	-Ne pas sucer, croquer ou avaler le dispositif -Ne pas boire ni manger avant la dissolution complète. -En cas de sécheresse buccale, humidifier la muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise.	- Frotter l'applicateur buccal contre la joue, ne pas appliquer en cas d'irritation buccale. -Dissolution complète en maxi 15 min. -Retirer le dispositif en cas de signes de surdosage
	Abstral®		-Retirer l'opercule du blister avant d'extraire le comprimé, placer celui-ci sous la langue aussi loin que possible . -Dissolution complète en maxi 1 min.
	Effentora®		-Placer le comprimé directement dans la partie supérieure de la cavité buccale , près d'une molaire entre la joue et la gencive (ou éventuellement sous la langue). -Dissolution complète en 15-25 min.
	Breakyl®		-Saisir le dispositif entre le pouce et l'index (en s'assurant que les mains sont propres et sèches), la face rose doit venir en contact avec la muqueuse interne de la joue (maintenir en appuyant au moins 5 secondes). -Dissolution complète en 15-30 min.
Formes transmuqueuses nasales	Instanyl®	-Ne pas se moucher immédiatement après la pulvérisation. -Administrer en position assise, semi-assise ou debout. -Éviter toute utilisation concomitante avec un décongestionnant nasal. -Amorcer la pompe 4 fois à la 1 ^{ère} utilisation.	- La fine brume expulsée peut ne pas être ressentie , en cas de doute ne pas réadministrer de dose immédiatement mais patienter 10 min si l'ADP n'est pas soulagé. -Pas de décompte des doses sur le flacon. -Administration : 1 dose = 1 pulvérisation dans 1 seule narine.
	Pecfent®		- Le décompte des doses signifié par un « clic » . -Un compteur de doses affiche sur la pompe le nombre de doses administrées (de 1 à 8). -Administration : 1 dose = 1 pulvérisation dans 1 seule narine.

Titration

L'objectif de la titration de la dose est de déterminer la dose d'entretien optimale pour traiter les ADP. Cette dose efficace doit permettre une analgésie adéquate avec un taux acceptable d'effets indésirables. Ce procédé diffère selon les spécialités :

Actiq®, Abstral®, Effentora®, Instanyl® :



¹ : Actiq® : dose à 200 µg

Abstral® et Effentora® : dose à 100 µg

Instanyl® : pulvérisation à 50 µg

Pecfent® : pulvérisation à 100 µg

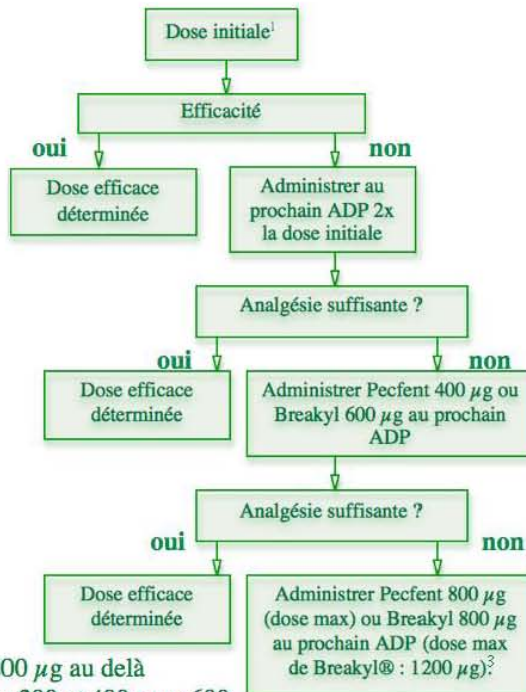
Breakyl® : unité à 200 µg

² : Actiq®, Instanyl® : même dosage

Abstral® : 100 µg si la 1^{ère} dose est de 100 à 300 µg, sinon 200 µg au delà

Effentora® : 100 µg si la 1^{ère} dose est de 100 µg, 200 µg pour 200 et 400 pour 600

Breakyl®, Pecfent® :



³ : le dosage de Breakyl® est augmenté par paliers de 200 µg, soit 800 + 200 = 1000 µg puis 1200 µg

2.2 Documents destinés aux patients

2.2.1 Formes transmuqueuses buccales à libération immédiate

2.2.1.1 Actiq®

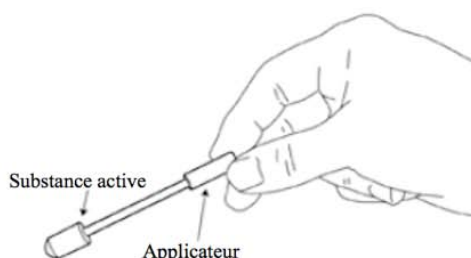
BONNE UTILISATION D'ACTIQ®

Quand l'utiliser ?

- La spécialité Actiq® est exclusivement réservée aux patients adultes atteints d'un cancer ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP) et dont le traitement de fond est équilibré. Un ADP est une exacerbation transitoire (provoquée ou spontanée) d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
- Actiq® s'utilise quand le pic douloureux spontané se fait ressentir, ou en prévision d'un acte/mouvement qui provoque la hausse de la douleur. Son délai d'action est de 5 à 15 min, pour une durée d'action de 2 à 4h. **Un patient n'ayant jamais pris de morphine ou de dérivé de la morphine ne doit jamais utiliser Actiq®.**

Présentation du produit

Actiq® est un comprimé avec applicateur buccal disponible en 6 dosages chacun d'une couleur distincte : 200 (gris), 400 (bleu), 600 (orange), 800 (violet), 1200 (vert) et 1600 (bordeaux) µg. Le dosage est inscrit sur l'applicateur. Ce médicament a un goût de baies rouges. **Il ne s'agit pas d'une sucette.**



Conservation et élimination:

Actiq® se conserve toujours hors de portée des enfants, à une température inférieure à 30°C. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. **Si le blister est endommagé, ne pas utiliser le produit.**

L'élimination d'Actiq® doit se faire par le biais du container fourni dans l'emballage une fois le comprimé consommé. Si le médicament n'a été que partiellement consommé, le reste du comprimé au bout de l'applicateur buccal doit être dissous sous l'eau chaude avant d'être stocké dans le container.

Comment l'utiliser ?



Le blister dans lequel chaque unité est enfermée ne doit être ouvert qu'au moment de l'usage d'Actiq®. Quand vous êtes prêts à utiliser Actiq®, couper l'emballage à son extrémité avec des ciseaux et en sortir l'applicateur.

Le comprimé à l'extrémité de l'applicateur doit être mis en contact avec la face interne de la joue (et non avec la langue). Le produit doit être frotté contre la muqueuse de la joue afin de faire fondre le comprimé.



L'unité d'Actiq® doit être consommée en 15 minutes, cependant en cas d'apparition de signes de surdosage, il est possible de **stopper l'application avant dissolution totale du produit.**

Effets indésirables d'Actiq®:

Des effets indésirables liés au mode d'application sont parfois observés au niveau de la bouche : ulcérations et sécheresses buccales, chéilite (inflammation des lèvres), gingivite et dysgueusie (modification du goût) sont relativement fréquentes.

Le fentanyl contenu dans Actiq® provoque fréquemment les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements. L'usage prolongé d'Actiq® peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.

Les réactions les plus à craindre, bien que plus rares, sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc.

Conseils et précautions d'emploi

- **Ne pas sucer**, croquer ou avaler le comprimé. **Stopper l'application** en cas de survenue de signes de surdosage.
- Ne pas boire ni manger avant la dissolution complète. En particulier, éviter les boissons acides (café, soda, citron) les boissons chaudes et le tabac avant d'utiliser Actiq®.
- En cas de sécheresse buccale, humidifier la muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise.
- **Frotter** l'applicateur buccal contre la joue, ne pas appliquer en cas d'irritation buccale.
- **Son association est déconseillée avec l'alcool**, qui majore l'effet sédatif du fentanyl.

2.2.1.2 Abstral®

BONNE UTILISATION D'ABSTRAL®

Quand l'utiliser ?

- La spécialité Abstral® est exclusivement réservée aux patients adultes atteints d'un cancer ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP) et dont le traitement de fond est équilibré. Un ADP est une exacerbation transitoire (provoquée ou spontanée) d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
- Abstral® s'utilise quand le pic douloureux spontané se fait ressentir, ou en prévision d'un acte/mouvement qui provoque la hausse de la douleur. Son délai d'action est de 15 min, pour une durée d'action de 2 à 4h. **Un patient n'ayant jamais pris de morphine ou de dérivé de la morphine ne doit jamais utiliser Abstral®.**

Présentation du produit

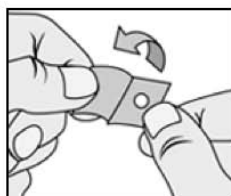
Abstral® est un comprimé sublingual disponible en 6 dosages chacun d'une forme et d'une couleur distinctes : 100 (rond et bleu), 200 (ovale et orange), 300 (triangulaire et marron), 400 (losange et violet), 600 (« D » et vert) et 800 (oblong et bleu marine) µg. Le premier chiffre du dosage est inscrit sur le comprimé.



Conservation et élimination:

Abstral® se conserve toujours hors de portée des enfants, à une température inférieure à 25°C. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. **Si le blister est endommagé, ne pas utiliser le produit.** Les unités non utilisées ou périmées d'Abstral® doivent être retournées à la pharmacie en raison de la dose de fentanyl potentiellement mortelle qu'elles contiennent.

Comment l'utiliser ?



Le blister dans lequel chaque unité est enfermée ne doit être ouvert qu'au moment de l'usage d'Abstral®. Quand vous êtes prêts à utiliser Abstral®, détacher l'alvéole contenant un comprimé en la séparant du reste de la plaquette. L'opercule se retire ensuite de l'alvéole afin d'extraire le comprimé.

Ne pas pousser le comprimé pour l'extraire de l'alvéole, au risque de l'écraser contre l'opercule. Le comprimé doit être placé directement sous la langue, aussi loin que possible afin qu'il se dissolve totalement. L'unité d'Abstral® se dissout en 15 secondes.



Effets indésirables d'Abstral®:

Le fentanyl contenu dans Abstral® provoque fréquemment les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements. L'usage prolongé d'Abstral® peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.

Les réactions les plus à craindre, bien que plus rares, sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc.

Conseils et précautions d'emploi

- **Ne pas pousser le comprimé** à travers l'opercule au risque de l'écraser et de le rendre inutilisable.
- **Ne pas sucer**, croquer ou avaler le comprimé.
- Ne pas boire ni manger avant la dissolution complète. En particulier, éviter les boissons acides (café, soda, citron) les boissons chaudes et le tabac avant d'utiliser Abstral®.
- En cas de sécheresse buccale, humidifier la muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise.
- Ne pas utiliser Abstral® en cas d'irritation buccale.
- **Son association est déconseillée avec l'alcool**, qui majore l'effet sédatif du fentanyl.

2.2.1.3 Effentora®

BONNE UTILISATION D'EFFENTORA®

Quand l'utiliser ?

- La spécialité Effentora® est exclusivement réservée aux patients adultes atteints d'un cancer ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP) et dont le traitement de fond est équilibré. Un ADP est une exacerbation transitoire (provoquée ou spontanée) d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
- Effentora® s'utilise quand le pic douloureux spontané se fait ressentir, ou en prévision d'un acte/mouvement qui provoque la hausse de la douleur. Son délai d'action est de 10 min, pour une durée d'action de 2 heures. **Un patient n'ayant jamais pris de morphine ou de dérivé de la morphine ne doit jamais utiliser Effentora®.**

Présentation du produit

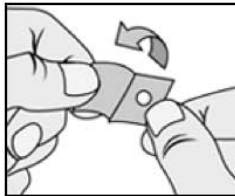


Effentora® est un comprimé gingival effervescent disponible en 5 dosages : 100, 200, 400, 600 et 800 µg. Les comprimés sont blancs, plats et arrondis et portent d'un côté l'inscription « C » tandis que l'autre face est marquée d'un chiffre (1, 2, 4, 6 ou 8) en fonction du dosage de la spécialité.

Conservation et élimination:

Effentora® se conserve toujours hors de portée des enfants, à une température inférieure à 25°C. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. **Si le blister est endommagé, ne pas utiliser le produit.** Les unités non utilisées ou périmées d'Effentora® doivent être retournées à la pharmacie en raison de la dose de fentanyl potentiellement mortelle qu'elles contiennent.

Comment l'utiliser ?



Le blister dans lequel chaque unité est enfermée ne doit être ouvert qu'au moment de l'usage d'Effentora®. Quand vous êtes prêts à utiliser Effentora®, détacher l'alvéole contenant un comprimé en la séparant du reste de la plaquette. L'opercule se retire ensuite de l'alvéole afin d'extraire le comprimé. Le comprimé ne peut pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée. **Ne pas pousser le comprimé pour l'extraire de l'alvéole, au risque de l'écraser contre l'opercule.**

Le comprimé doit être directement placé dans la partie supérieure de la cavité buccale, **près d'une molaire, entre la joue et la gencive**. Effentora® doit demeurer en place suffisamment longtemps pour permettre sa désintégration totale : en moyenne 14 à 25 minutes. Après 30 minutes, si des morceaux de comprimé sont toujours présents, il est possible de les avaler avec un peu d'eau. Le comprimé peut éventuellement être placé directement **sous la langue**, aussi loin que possible afin qu'il se dissolve totalement.



Effets indésirables d'Effentora®:

Les comprimés d'Effentora® sont effervescent et donc susceptibles d'entraîner **un risque important d'irritation de la muqueuse**, au niveau du site d'administration.

Le fentanyl contenu dans Effentora® provoque fréquemment les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements. L'usage prolongé d'Effentora® peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.

Les réactions les plus à craindre, bien que plus rares, sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc.

Conseils et précautions d'emploi

- **Ne pas pousser le comprimé** à travers l'opercule au risque de l'écraser et de le rendre inutilisable.
- **Ne pas sucer**, croquer ou avaler le comprimé.
- Ne pas boire ni manger avant la dissolution complète. En particulier, éviter les boissons acides (café, soda, citron) les boissons chaudes et le tabac avant d'utiliser Effentora®.
- En cas de sécheresse buccale, humidifier la muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise.
- Ne pas utiliser Effentora® en cas d'irritation buccale.
- **Son association est déconseillée avec l'alcool**, qui majore l'effet sédatif du fentanyl.

2.2.1.4 Breakyl®

BONNE UTILISATION DE BREAKYL®

Quand l'utiliser ?

- La spécialité Breakyl® est exclusivement réservée aux patients adultes atteints d'un cancer ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP) et dont le traitement de fond est équilibré. Un ADP est une exacerbation transitoire (provoquée ou spontanée) d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
- Breakyl® s'utilise quand le pic douloureux spontané se fait ressentir, ou en prévision d'un acte/mouvement qui provoque la hausse de la douleur. Son délai d'action est de 5 à 10 min, pour une durée d'action de 2 heures. **Un patient n'ayant jamais pris de morphine ou de dérivé de la morphine ne doit jamais utiliser Breakyl®.**

Présentation du produit

Breakyl® est un film orodispersible disponible en 5 dosages : 200, 400, 600, 800 et 1200 µg. Chaque film est rectangulaire, plat et souple et comporte deux faces : l'une rose et l'autre blanche. La face rose comporte la substance active et c'est elle qui vient en contact avec la muqueuse de la joue.



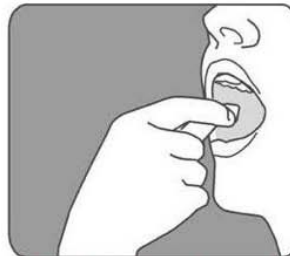
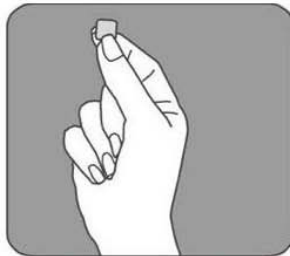
Conservation et élimination:

Breakyl® se conserve toujours hors de portée des enfants, à une température inférieure à 25°C. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. **Si le blister est endommagé, ne pas utiliser le produit.**

Les unités non utilisées ou périmées de Breakyl® doivent être retournées à la pharmacie en raison de la dose de fentanyl potentiellement mortelle qu'elles contiennent.

Comment l'utiliser ?

Le sachet dans lequel chaque unité est enfermée ne doit être ouvert qu'au moment de l'usage de Breakyl®. Avant de placer Breakyl®, la zone d'application doit être humidifiée en se rinçant



la bouche à l'eau ou utilisant sa langue contre l'intérieur de la joue. Quand vous êtes prêts à utiliser Breakyl®, le film doit être saisi entre le pouce et l'index, le pouce du côté rose du produit. **La face rose doit venir en contact avec l'intérieur de la joue** et il faut qu'elle soit **maintenue en appuyant au moins 5 secondes** jusqu'à adhésion totale et ferme. À la suite de cette manipulation, Breakyl® reste en place de lui-même et il est possible de boire 5 minutes après avoir appliqué le dispositif. Le film est généralement dissous au bout de 15 à 30 minutes.

Effets indésirables de Breakyl®:

Le fentanyl contenu dans Breakyl® provoque fréquemment les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements. L'usage prolongé de Breakyl® peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.

Les réactions les plus à craindre, bien que plus rares, sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc.

Conseils et précautions d'emploi

- **S'assurer que les mains sont propres et sèches** avant de saisir le film orodispersible.
- **Ne pas sucer**, croquer ou avaler le film.
- Ne pas manger avant la dissolution complète. Éviter les boissons acides (café, soda, citron) les boissons chaudes et le tabac avant d'utiliser Breakyl®.
- En cas de sécheresse buccale, **humidifier la muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise.**
- Ne pas utiliser Breakyl® en cas d'irritation buccale.
- **Son association est déconseillée avec l'alcool**, qui majore l'effet sédatif du fentanyl.

2.2.2 Formes transmuqueuses nasales à libération immédiate

2.2.2.1 Instanyl®

BONNE UTILISATION D'INSTANYL®

Quand l'utiliser ?

- La spécialité Instanyl® est exclusivement réservée aux patients adultes atteints d'un cancer ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP) et dont le traitement de fond est équilibré. Un ADP est une exacerbation transitoire (provoquée ou spontanée) d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
- Instanyl® s'utilise quand le pic douloureux spontané se fait ressentir, ou en prévision d'un acte/mouvement qui provoque la hausse de la douleur. Son délai d'action est de 10 min, pour une durée d'action d'1 heure. **Un patient n'ayant jamais pris de morphine ou de dérivé de la morphine ne doit jamais utiliser Instanyl®.**

Présentation du produit



Instanyl® est un spray nasal disponible en 3 dosages de couleurs différentes : 50 (orange), 100 (violet) et 200 µg (vert). Chaque flacon contient suffisamment de solution pour effectuer 10 pulvérisations nasales. Chaque flacon est conditionné dans un boîtier avec une sécurité enfant. Il existe également un modèle hospitalier monodose.

Conservation et élimination:

Instanyl® se conserve toujours hors de portée des enfants. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. Les flacons entamés ou non doivent toujours être remis dans l'emballage qui comporte une sécurité enfant, et être retournés à la pharmacie.

Comment l'utiliser ?



Le boîtier dans lequel chaque flacon est enfermé ne doit être ouvert qu'au moment de l'usage d'Instanyl®, et ce flacon doit y être remis après emploi.

À la première utilisation, la pompe doit être amorcée 3 à 4 fois, jusqu'à apercevoir une fine brume en être expulsée. **L'administration s'effectue en position assise ou debout : 1 dose correspond à 1 pulvérisation dans une seule narine.** Ne pas s'alarmer si l'administration nasale n'est pas ressentie, la fine brume expulsée est



inodore et rarement sentie : **NE PAS READMINISTRER DE DOSE IMMEDIATEMENT** en cas de doute (patienter au moins 10 minutes et évaluer si l'ADP requiert une nouvelle administration d'Instanyl®, dans le respect de la prescription médicale).

Le flacon ne dispose pas d'un décompte des doses, il est donc fortement recommandé de noter les prises d'Instanyl®.

Effets indésirables d'Instanyl®:

Le fentanyl contenu dans Instanyl® provoque fréquemment les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements. L'usage prolongé d'Instanyl® peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.

Les réactions les plus à craindre, bien que plus rares, sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc.

Conseils et précautions d'emploi

- **Ne pas se moucher immédiatement après la pulvérisation.** Lors de l'administration il est recommandé que le patient soit en **position assise**, semi-assise ou debout.
- Éviter toute utilisation concomitante avec un décongestionnant nasal.
- **Amorcer la pompe 4 fois à la première utilisation** et toujours nettoyer l'embout après usage.
- Si le produit n'est pas utilisé pendant une durée supérieure à 7 jours, la pompe doit être actionnée une fois dans le vide avant d'utiliser le produit.
- **La fine brume expulsée peut ne pas être ressentie**, ne pas administrer de seconde dose en cas de doute. Pas de décompte des doses sur le flacon.
- Ne pas utiliser Instanyl® en cas d'irritation nasale.
- **Son association est déconseillée avec l'alcool**, qui majore l'effet sédatif du fentanyl.

2.2.2.2 Pecfent®

BONNE UTILISATION DE PECFENT®

Quand l'utiliser ?

- La spécialité Pecfent® est exclusivement réservée aux patients adultes atteints d'un cancer ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP) et dont le traitement de fond est équilibré. Un ADP est une exacerbation transitoire (provoquée ou spontanée) d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.
- Pecfent® s'utilise quand le pic douloureux spontané se fait ressentir, ou en prévision d'un acte/mouvement qui provoque la hausse de la douleur. Son délai d'action est de 10 min, pour une durée d'action d'1 heure. **Un patient n'ayant jamais pris de morphine ou de dérivé de la morphine ne doit jamais utiliser Pecfent®.**

Présentation du produit



Pecfent® est un spray nasal pectiné disponible en 2 dosages de couleurs différentes : 100 (jaune) et 400 µg (violet). Chaque flacon contient 8 doses et est conditionné dans un boîtier avec une sécurité enfant.

Conservation et élimination:

Pecfent® se conserve toujours hors de portée des enfants. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. Les flacons entamés ou non doivent toujours être remis dans l'emballage qui comporte une sécurité enfant. Pour se débarrasser d'un flacon, **si toutes les doses n'ont pas été expulsées, il faut presser la pompe dans le vide jusqu'à ce que le compteur de doses affiche « 8 »** ; pour éviter qu'il ne reste un fond de solution dans le flacon, actionner la pompe 4 fois supplémentaires dans le vide (une résistance se fait ressentir) ; le flacon

doit être remis dans son emballage avant d'être retourné à la pharmacie.

Comment l'utiliser ?

Le boîtier dans lequel chaque flacon est enfermé ne doit être ouvert qu'au moment de l'usage de Pecfent®.

À la première utilisation, le patient doit amorcer le flacon par environ **4 pressions successives** sur la pompe : les 2 tirets rouges doivent progressivement laisser place à une barre verte dans la fenêtre du compteur de doses.



L'administration de Pecfent® se fait par **introduction de l'embout nasal dans une narine**. Un « clic » caractéristique se fait entendre à l'instillation et le nombre affiché par le compteur de doses augmente d'une unité. 1 dose correspond à 1 pulvérisation dans une seule narine. Si l'effet est insuffisant, attendre le prochain ADP pour administrer 2 fois la dose initiale, conformément à la prescription médicale.

Effets indésirables de Pecfent®:

Le fentanyl contenu dans Pecfent® provoque fréquemment les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements. L'usage prolongé de Pecfent® peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.

Les réactions les plus à craindre, bien que plus rares, sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc.

Conseils et précautions d'emploi

- **Ne pas se moucher immédiatement après la pulvérisation.** Lors de l'administration il est recommandé que le patient soit en **position assise**, semi-assise ou debout.
- Éviter toute utilisation concomitante avec un **décongestionnant nasal**.
- **Amorcer la pompe 4 fois** à la première utilisation et toujours nettoyer l'embout après usage.
- Si le produit n'est pas utilisé pendant une durée supérieure à 5 jours, il faut s'en débarrasser.
- Une fois ouvert, le produit ne peut se conserver plus de 14 jours.
- Ne pas utiliser Pecfent® en cas d'irritation nasale.
- **Son association est déconseillée avec l'alcool**, qui majore l'effet sédatif du fentanyl.

3 Bonne utilisation du traitement de fond : cas particulier du dispositif transdermique

BONNE UTILISATION DE DUROGESIC®

Quand l'utiliser ?

- La spécialité Durogesic® est indiquée dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées par d'autres antalgiques. Il s'agit d'un traitement de fond à base de fentanyl, une molécule dont les effets sont comparables à ceux de la morphine.
- Ce dispositif transdermique nécessite un **délai d'action de 12 à 18 heures** ; la diffusion du fentanyl s'étale sur **72 heures** : il s'agit donc d'un médicament à longue durée d'action qui **ne doit pas être utilisé pour traiter des douleurs aiguës ou ponctuelles**.

Présentation du produit



Durogesic® est un dispositif transdermique de fentanyl qui se présente sous la forme de patchs dont les dosages diffèrent par leur couleur et la taille du dispositif : 12 (orange), 25 (rose), 50 (vert), 75 (bleu) et 100 µg/h, (violet) pour des tailles respectives de 10,5, 21, 31,5 et 42 cm². Le patch se trouve dans un sachet individuel qu'il faut conserver après ouverture car il recueille le dispositif après emploi.

Conservation et élimination:

Ces dispositifs transdermiques doivent être conservés hors de portée des enfants. Ne pas dépasser la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

Ne pas appliquer un dispositif qui semble endommagé. Pour se débarrasser de Durogesic®, il faut d'abord retirer le dispositif usagé de la peau, **le plier immédiatement en deux**, (face collante vers l'intérieur), soulever le rabat autocollant du système de récupération situé dans l'étiquette au dos du sachet, placer le dispositif usagé replié au centre de la face collante du rabat et enfin refermer le rabat. Le sachet contenant le dispositif usagé doit être rapporté à la pharmacie.

Comment l'utiliser ?



Le sachet qui renferme Durogesic® ne doit être ouvert qu'au moment de l'application de celui-ci. Retirer le film protecteur sans poser les doigts sur la surface adhésive. Pour le site d'application, on choisira une zone glabre du haut du corps. Si tel n'est pas le cas, couper les poils avant application **mais ne pas les raser**. Le site d'application doit être nettoyé à l'eau claire avant application, avant de sécher parfaitement la peau. L'application se fait par une pression légère de la paume de la main pendant 30 secondes. **Le site d'application doit être changé à chaque nouvelle pose**. La zone doit être saine, non irradiée, non irritée (soleil, rasage).

Il est recommandé une application le matin. **Le patch est changé toutes les 72 h.** En cas de **décollement accidentel du patch**, le recouvrir par un pansement transparent, adhésif, stérile et occlusif. En cas d'hyperthermie à 40° persistante, alerter le médecin en raison d'un **risque d'augmentation de l'absorption de fentanyl**.

Effets indésirables de Durogesic®:

Le dispositif transdermique peut parfois provoquer des irritations au niveau du site d'application.

Le fentanyl contenu dans Durogesic® provoque fréquemment les effets indésirables suivants : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence et étourdissements. L'usage prolongé de Durogesic® peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.

Les réactions les plus à craindre, bien que plus rares, sont la dépression respiratoire, l'hypotension et l'état de choc.

Conseils et précautions d'emploi

- Durogesic® **ne doit être ni plié ni coupé** (ne pas écrire sur le patch la date d'application).
- Éviter d'exposer le dispositif à une source de chaleur (couvertures électriques, bouillottes, bains chauds).
- Possibilité de prendre une douche et de faire de l'exercice. **Ne pas retirer** le patch sans avis médical
- **Son association est déconseillée avec l'alcool**, qui majore l'effet sédatif du fentanyl.
- **Ne pas raser la zone d'application** (risque de microcoupures) mais couper les poils au ciseau.
- Chez le jeune enfant, le patch doit être appliqué au niveau de la partie supérieure du dos.

4 Diffusion et évaluation des fiches par le biais des nouvelles technologies

La finalité de ce travail ne s'arrête pas à l'élaboration des fiches. La diffusion et l'évaluation par les patients et le personnel soignant sont primordiales. Les technologies actuelles peuvent être mises à contribution afin d'accélérer ce processus.

Les logiciels informatiques employés en pharmacie d'officine, par exemple, représentent un relai formidable pour des informations médicales importantes (retrait de lot de médicaments, restrictions d'usage, alertes sanitaires). Dès lors, on peut imaginer pouvoir utiliser ce mode de communication afin de toucher un maximum de pharmaciens et leur permettre à leur tour de diffuser les fiches destinées aux patients leur de la délivrance des spécialités concernées. Il s'agit d'un réseau bien développé dont l'utilité se manifeste également dans l'obtention d'informations et de retours sur la pertinence des fiches. Ainsi on constate que le réseau informatique qui relie les officines peut procurer un écho non négligeable au travail élaboré ici.

Dans une autre mesure, les téléphones portables de dernière génération sont idéaux pour l'élaboration d'une application compulsant toutes les informations nécessaires sur les spécialités à base de fentanyl. L'aspect pratique de ce genre d'application est indéniable, que ce soit pour le patient ou pour les professionnels de santé souhaitant se former. On atteint ici un degré nouveau dans l'éducation thérapeutique et on ne peut que supposer qu'à l'avenir, ce genre de dispositifs de diffusion et d'accompagnement des patients se multipliera.

Conclusion

La prise en charge de la douleur chez le patient cancéreux se doit d'être au plus proche des manifestations algiques. La composante chronique de la douleur cancéreuse est généralement bien contrôlée grâce aux antalgiques de palier III à libération modifiée. En revanche les accès douloureux paroxystiques (composante aiguë de la douleur cancéreuse) n'ont pas disposé d'une prise en charge satisfaisante avant l'usage de spécialités à base de fentanyl transmuqueux. La fulgurance et le paroxysme qui caractérisent les ADP requièrent en effet un traitement antalgique à la fois puissant et rapidement absorbé, ce qui correspond aux propriétés du fentanyl.

Le retentissement des ADP sur la vie des patients est tel que des spécialités innovantes ont été mises sur le marché pour traiter ces épisodes algiques ; leur absorption à travers la muqueuse nasale ou buccale les rend actuellement indispensables pour une prise en charge plus efficace des ADP. En ce sens on peut parler d'un véritable apport des nouvelles formes galéniques du fentanyl (Actiq®, Abstral®, Effentora®, Breakyl®, Instanyl®, Pecfent®) et d'un intérêt évident dans la réduction de l'impact des ADP sur la vie quotidienne des patients. On peut d'ailleurs supposer que les nouveautés seront légion dans les années à venir tant la recherche et les innovations ne cessent de progresser.

La variabilité intra-individuelle de l'intensité de la douleur des ADP est à l'origine des difficultés à les prendre en charge et impose une individualisation du traitement. Ces innovations, si elles ont un impact positif sur le phénomène douloureux dans les conditions normales d'utilisation, sont également victimes de leur nouveauté en entraînant des cas de mésusage. Le manque d'information, l'incompréhension des conseils prodigués ou bien le contexte pathologique peuvent expliquer la difficulté d'emploi qu'éprouvent certains patients vis à vis des spécialités susnommées. Certains organismes officiels (la Haute Autorité de Santé, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ont d'ailleurs émis des alertes et des recommandations concernant ces produits. Le succès du traitement des ADP passe donc par l'éducation des professionnels de santé (médecins, infirmiers, pharmaciens) et des patients. Les fiches de bon usage du médicament constituent un support propice à former, informer et rappeler les conseils principaux au personnel soignant, tout en fournissant un rappel pour le patient, une aide supplémentaire aidant à prévenir les mésusages.

La prise en charge satisfaisante des ADP passe donc par l'usage du fentanyl avec une forme galénique permettant son passage transmuqueux, avec un encadrement strict du patient et une éducation thérapeutique adaptée. Afin de rendre les fiches conseil encore plus ludiques, il est possible d'exploiter les nouvelles technologies comme les téléphones portables ou les logiciels pharmaceutiques. En effet on imagine aisément l'aspect pratique d'une application transportable dans un téléphone portable ou la facilité de diffusion des informations grâce à un logiciel d'exploitation officinale.

BIBLIOGRAPHIE

1. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, Classification of chronic pain syndromes and definition of pain terms, Pain, 3, 1986
2. LIEBESKIND J.C. (1991), « Pain can kill », Pain, 44, p. 3-4
3. MELZACK R., (1990), « The tragedy of needless pain », Sci. Am., 262, p27-33
4. BEN-ELIYAHU S. (2003), « The promotion of tumor metastasis by surgery and stress : immunological basis and implications for psychoneuroimmunology », Brain Behav. Immun, 17, Suppl. 1, S27-S36
5. TONNESEN E. (1989), « Immunological aspects of anaesthesia and surgery », Danish Med. Bull. 36, p. 263-281
6. BESSONJ-M., BOCCARD E., BOUREAU F. et al, « Pratique du traitement de la douleur », 2006 ;Paris : Institut UPSA de la Douleur ; pp 31-34
7. LAZORTHES Y., «La douleur chronique ou « douleur maladie », les douleurs rebelles, évaluation et stratégie thérapeutique », Paris : Maloine, 1993, 11-26
8. KAVALIERS M. (1990), « Evolutionary and comparative aspects of nociception », Brain Res. Bull., 21, p. 923-931
9. SERRIE A., BRUXELLE J., ANGLADE A., « Psychopathologie et physio pathologie de la douleur. Nociception et désafférentation. La douleur en pratique quotidienne : diagnostic et traitement », Paris : Arnettee, 1994, 19-35
10. LOESER J.D. (1980), « Perspectives on pain », Clinical pharmacology & therapeutics, Baltimore, University Park Press, p. 314
11. BOUREAU F., LUU M., DOUBRERE J-F., « Le malade douloureux chronique », Paris : Maloine, 1997, 375-84
12. SCHOLZ J, WOOLF C.J., « Can we conquer pain? », Nat. Neurosci., 2002 ; 5 : 1062-7
13. WOOLF CJ ; American College of Physicians ; American Physiological Society. « Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management », Ann. Intern. Med 2004 ; 140 :441-51
14. WALKER JS. "Anti-inflammatory effects of opioids". Adv. Exp. Med. Biol. 2003; 521: 148-60
15. BESSON J-M., GUILBAUD G., « mécanismes fondamentaux de la douleur, la revue du praticien », 1994, 44, 1876-73
16. BOUREAU F., WILLER J-C. (2004), « Anatomie-physiopathologie de la sensation douloureuse ». Paris : Masson, 1990, 2-22
17. MELZACK R., WALL PD. « Pain mechanisms : a new theory , Science 1965 ; 150 :971-9
18. BESSON J.M, CHAOUCH A. (1987), « Peripheral and spinal mechanisms of nociception », Physiological Rev., 67, p.67-186
19. TREEDE R.D, MEYER R.A, CAMPBELL J.N (1998), « Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin : heat-response properties », J. Neurophysiol., 80, 3, p.1082-1093
20. SAWYNOK J., COWAN A. (éd), « Novel aspects of pain management. Opioids and beyond », New York, Wiley-Liss, 1999 : 117-134
21. MANN C., Faculté de médecine Montpellier-Nîmes. « Soins palliatifs : neurophysiologie de la douleur », <http://www.med.univ-montp1.fr>
22. OUTREQUIN G., BOUTILLIER B., « La moelle épinière anatomie fonctionnelle », <http://www.anatomiehumaine.com>
23. MARCHAND S., « Neurophysiologie de la douleur, le phénomène de la douleur : comprendre pour soigner ». Paris : Masson, 2006 ; 19-38
24. HACPILLE L., « Bases physiologiques et psychologiques de la douleur. La douleur cancéreuse et son traitement ». Paris : Frison-Roche, 1994, 67-105
25. LE BARS D. et al. , « Diffuse noxious inhibitory controls.». Pain 1979 ; pp. 283-320
26. BÉCAMEL C. « La douleur, régulation de la nociception », <http://www.med.univ-montp1.fr>
27. Woolf CJ., « Windup and central sensitization are not equivalent », Pain 1996 ; 66 :100-7
28. LE BARS D., WILLER J-C (2004), « Physiologie de la douleur », Anesthésie et Réanimation, tome 1, pp. 217-260
29. JULIUS D., BASBAUM A.I. (2001), « Molecular mechanisms of nociception » Nature, 413, 6852, p. 203-210
30. SOL J-C., CHAYNES P., LAZORTHES Y., Faculté de médecine Toulouse. « Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques ». <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2>

31. BOUREAU F., « Sémiologie de la douleur ; Soins palliatifs », 2e édition, Paris : Med-line Ed., 2004, p.25-30
32. BOUVENOT G., « Évaluation de la douleur : les méthodes », Paris : Masson, 1994, PP. 54-60
33. Louis Auquier, Michel Arthuis « Les avancées dans le domaine des douleurs et de leur traitement chez l'adulte et l'enfant » Rapport de l'Académie Nationale de Médecine, mars 2001
34. KRAKOWSKI I., DÉCHELETTE M. et al., « Douleur et cancer ; prévenir et soulager la douleur tout au long de la maladie », Institut UPSA de la douleur, 2007, pp. 22-32
35. QUENEAU P., OSTERMANN G., « comment aborder le malade souffrant ?; Le médecin, le patient et sa douleur. Paris : Masson, 1994, 45-51
36. POULAIN P., FILBET M., AMMAR D. et al, « Caractéristiques et traitements des accès douloureux paroxystiques (ADPc) chez les patients cancéreux : résultats de l'enquête ADEPI, Elsevier Masson : 2012
37. Organisation Mondiale de la Santé, Traitement de la douleur cancéreuse, 2^{ème} éd., Genève, OMS 1997
38. DELORME T., « Douleur persistante en relation avec les traitements », www.e-cancer.fr
39. ABDELMOUMENE M., « Bases neurophysiologiques du traitement de la douleur ». Paris : Masson, 1979, pp. éc-44
40. JACQUES Y., BURRI P., « Muqueuse buccale et systèmes thérapeutiques bio-adhésifs ». Médecine et hygiène, 1998 : 9-38
41. « Résumé des caractéristiques de la spécialité Actiq® », ANSM, mis à jour en 2013
42. « Résumé des caractéristiques de la spécialité Abstral® », ANSM, mis à jour en 2013
43. « Résumé des caractéristiques de la spécialité Effentora®, avis de la commission de transparence », HAS, 2009
44. « Résumé des caractéristiques de la spécialité Breakyl®, avis de la commission de transparence », HAS, 2012
45. « Résumé des caractéristiques de la spécialité Instanyl®, avis de la commission de transparence », HAS, 2010
46. « Résumé des caractéristiques de la spécialité Pecfent®, avis de la commission de transparence », HAS, 2011
47. BRASSEUR L., CHAST F., LASSAUNIERE J-M. et al, « Caractéristiques et prise en charge médicale des accès douloureux transitoires », Douleurs. 2001 : 226-231
48. Faculté de médecine Paris 6^{ème}, « La peau et les phanères », <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo>.
49. « Résumé des caractéristiques de la spécialité Durogésic® », ANSM, 2010
50. « Résumé des caractéristiques de la spécialité Matrifen® », ANSM, 2010
- CHIEN Y.W., Mucosal drug delivery : potential routes for noninvasive systemic administration. Novel drug delivery systems; Drugs and pharmaceutical sciences, 2e éd. Vol. 50, 1992,197
51. CHIEN Y.W., « Mucosal drug delivery : potential routes for non-invasive systemic administration ». Drugs and pharmaceutical sciences, 2e éd. Vol. 50, 1992,197
52. CHIEN Y. W., « Biopharmaceutical basis for transmucosal delivery », STP Pharma Sciences, 1995, 5, 257-275
53. ZHANG H., ROBINSON J.R., « Routes of drug transport across oral mucosa ». Rathbone M.J. Oral mucosal drug delivery. Vol 74 : 51-55
54. GLAUSS A. et al., Symposium « A new strategy in the treatment of breakthrough cancer pain », 2001, MASCC
55. STANLEY TH., HAGUE B., MOCK DL, « Oral transmucosal fentanyl citrate premedication in human volunteers ». Anest. Analg., 1989 ; 69 :21-27
56. ZEPPELELLA G., « Le fentanyl sublingual dans les accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse » European oncology, 2009
57. www.has-sante.fr
58. <http://ansm.sante.fr>
59. Centre national de ressources de lutte contre la douleur, www.cnrd.fr
60. <http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 06 juin 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Benjamin PROTTO

Sujet : Intérêt des nouvelles présentations galéniques du fentanyl dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients en oncologie : élaboration de fiches de bonne utilisation à destination des patients et des professionnels de santé

Jury :

Président : M. MERLIN, PU-PH, ICL

Co-directeurs : M. MERLIN, PU-PH, ICL

M. KRAKOWSKI, Médecin oncologue, ICL

M. CHENOT, Pharmacien hospitalier, ICL

Juge : Mme DUVAL-EHRENFELD, Pharmacien officinal

Vu,

Nancy, le 6 mai 2014

Le Président du Jury

Directeur de Thèse


M. Jean-Louis MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 12 mai 2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,
Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 23 MAI 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,


Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6533

N° d'identification :

TITRE

**INTERÊT DES NOUVELLES PRÉSENTATIONS GALENIQUES DU FENTANYL
DANS LA PRISE EN CHARGE DES ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES CHEZ
LES PATIENTS EN ONCOLOGIE :
ELABORATION DE FICHES DE BONNE UTILISATION A DESTINATION DES
PATIENTS ET DES PROFESSIONNELS DE SANTE**

Thèse soutenue le 06 juin 2014

Par Benjamin PROTO

RESUME :

La douleur est une manifestation très courante chez les patients cancéreux : trois quarts d'entre eux y seraient confrontés au cours de la maladie. Par nature subjective, sa caractérisation et le traitement adéquat s'avèrent souvent compliqués. La douleur en oncologie comporte une composante continue à laquelle s'ajoutent des exacerbations brèves de douleurs sévères : on parle d'accès douloureux paroxystiques (ADP). La prise en charge classique de ces douleurs repose sur un traitement par opioïdes à libération modifiée pour la douleur de fond, et des opioïdes oraux à libération immédiate pour les ADP.

Le recours relativement récent aux opioïdes d'action rapide améliore la prise en charge des ADP tout en étant compatible avec le traitement de fond. En particulier la molécule de fentanyl, dont les propriétés thérapeutiques et structurelles en font un traitement de choix pour les ADP. Bien adapté à l'administration transmuqueuse nasale ou buccale, le fentanyl se retrouve de fait dans des spécialités apparues très récemment sur le marché des médicaments antalgiques à passage transmuqueux, et aux formes galéniques innovantes : Actiq®, Abstral®, Effentora®, Breakyl® (spécialités destinées à la voie buccale), Instanyl® et Pecfent® (spécialités destinées à la voie nasale). Le fentanyl est également la molécule présente dans des spécialités destinées au traitement de la douleur de fond, sous la forme de dispositifs transdermiques.

Cependant les modalités d'usage de ces nouveaux médicaments diffèrent des traitements antalgiques oraux habituels et peuvent ne pas être bien comprises par le patient : les risques de mésusages sont très importants. La rédaction de fiches de bon usage apparaît donc comme nécessaire à la fois pour le patient mais aussi pour les professionnels de santé qui doivent prodiguer les bons conseils lors de la prescription, de la délivrance et de l'administration du traitement.

MOTS CLES: Antalgie, Oncologie, Douleurs paroxystiques, Opioïdes, Fentanyl, Fiches de bon usage, Voie transmuqueuse, Éducation thérapeutique, Conseil officinal, Innovations galéniques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---