

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

---

ANNÉE 2015

N° 017

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par Flavien REVAILLOT**

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 2 JUILLET 2015*

**Les accès douloureux paroxystiques du cancéreux : définitions,  
traitements par fentanyl et le rôle du pharmacien d'officine**

**Président :** Mr ROBERT Jean Michel, Professeur de chimie thérapeutique

**Membres du jury :** Mme BOBIN-DUBIGEON Christine, Maître de Conférence des  
Universités de pharmacologie  
Mme LE RESTE Valérie, Docteur en Pharmacie

# REMERCIEMENTS

A Mr Jean Michel ROBERT,

Pour avoir accepté de présider le jury de thèse.

A Mme Christine BOBIN-DUBIGEON,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail, pour ses conseils, ses corrections et tout le temps qu'elle y a consacré.

A Mme Valérie LE RESTE,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour ses conseils de mise en page.

A mon frère,

Pour son soutien logistique.

A mes parents,

Pour m'avoir supporté et encouragé, au cours de ces longues années d'études.

# Table des matières

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>8</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES DOULEURS DU CANCER .....</b>	<b>9</b>
<b>1 GENERALITES SUR LA DOULEUR DU PATIENT CANCEREUX .....</b>	<b>10</b>
1.1 LES DEFINITIONS DE LA DOULEUR .....	10
1.1.1 <i>La douleur et ses 4 composantes</i> .....	11
1.1.2 <i>L'allodynie</i> .....	11
1.1.3 <i>L'hyperpathie</i> .....	12
1.1.4 <i>L'hyperalgésie</i> .....	12
1.1.5 <i>L'accès douloureux</i> .....	12
1.1.6 <i>La douleur chronique</i> .....	12
1.1.7 <i>Les douleurs iatrogènes</i> .....	12
1.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA DOULEUR DU PATIENT CANCEREUX .....	13
1.3 LA DOULEUR PAR EXCES DE NOCICEPTION DU PATIENT CANCEREUX .....	14
1.3.1 <i>Définition</i> .....	14
1.3.2 <i>Physiopathologie des douleurs nociceptives</i> .....	14
1.3.3 <i>Etiologie des douleurs nociceptives chez le patient cancéreux</i> .....	16
1.4 LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	17
1.4.1 <i>Définition</i> .....	17
1.4.2 <i>Physiopathologie des douleurs neuropathiques</i> .....	17
1.4.3 <i>Etiologie des douleurs neuropathiques chez le patient cancéreux</i> .....	17
1.5 LA DOULEUR PSYCHOGENE .....	18
1.6 L'EVALUATION DE LA DOULEUR .....	18
1.6.1 <i>Outils d'auto-évaluation</i> .....	19
1.6.2 <i>Outils d'hétéro-évaluation</i> .....	22
<b>2 LES ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES .....</b>	<b>23</b>
2.1 UN PROBLEME DE DEFINITION .....	23
2.1.1 <i>Breakthrough pain</i> .....	23
2.1.2 <i>Les accès douloureux paroxystiques, une traduction française de breakthrough pain</i> .....	24
2.2 ETIOLOGIE DES ADP .....	24
2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DES ADP .....	24
2.4 PORTRAIT D'UN ADP .....	25
2.5 EPIDEMIOLOGIE .....	28
2.6 OUTILS D'EVALUATION DES ADP .....	30
2.7 INCIDENCE DES ADP SUR LA VIE DES PATIENTS .....	31
<b>DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES DOULEURS DU PATIENT CANCEREUX SOUFRANT D'ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES.....</b>	<b>33</b>
<b>1 TRAITEMENTS OPIOIDES FORTS DES DOULEURS DE FOND D'ORIGINE CANCEREUSE .....</b>	<b>35</b>
1.1 GENERALITES SUR LES TRAITEMENTS PAR OPIOIDES FORTS .....	35
1.2 MECANISME D'ACTION DES OPIOÏDES .....	38
1.3 LES OPIOÏDES FORTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE FOND DES DOULEURS CANCEREUSES.....	40
1.3.1 <i>La morphine</i> .....	41
1.3.2 <i>L'hydromorphone</i> .....	42
1.3.3 <i>L'oxycodone</i> .....	43

<b>2 LE TRAITEMENT PAR FENTANYL TRANSMUQUEUX DES ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES .....</b>	<b>44</b>
2.1 LE FENTANYL : UNE MOLECULE DE CHOIX POUR LE TRAITEMENT DE L'ADP .....	44
2.1.1 <i>Le choix de la voie d'administration</i> .....	44
2.1.2 <i>Le choix du principe actif</i> .....	46
2.2 LE FENTANYL TRANSMUQUEUX PAR VOIE BUCCALE .....	49
2.2.1 <i>Actiq®</i> .....	50
2.2.2 <i>Effentora®</i> .....	55
2.2.3 <i>Abstral®</i> .....	58
2.2.4 <i>Breakyl®</i> .....	60
2.2.5 <i>Recivit®</i> .....	63
2.3 LE FENTANYL TRANSMUQUEUX PAR VOIE NASALE .....	65
2.3.1 <i>Instanyl®</i> .....	66
2.3.2 <i>Pecfent®</i> .....	70
2.4 TITRATION DES TRAITEMENTS DES PATIENTS PRESENTANT DES ADPC .....	74
2.4.1 <i>Définition de la titration</i> .....	74
2.4.2 <i>Titration d'un traitement de fond</i> .....	74
2.4.3 <i>Titration du traitement des ADP</i> .....	75
2.5 EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS DES ADPC .....	77
2.5.1 <i>Les effets indésirables liés au mode d'administration</i> .....	77
2.5.2 <i>Les effets indésirables liés au principe actif</i> .....	77
2.6 TOLERANCE ET DEPENDANCE AUX MORPHINIQUES .....	79
2.6.1 <i>Le phénomène de tolérance ou accoutumance</i> .....	79
2.6.2 <i>Dépendance</i> .....	80
2.7 LE SURDOSAGE .....	82
2.8 LA ROTATION DES OPIOÏDES .....	84
2.8.1 <i>Définition de la rotation des opioïdes</i> .....	84
2.8.2 <i>Indication et objectif de la rotation des opioïdes</i> .....	84
2.8.3 <i>Mécanisme d'action de la rotation des opioïdes</i> .....	85
2.9 PRECAUTIONS D'EMPLOI, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CONTRE INDICATIONS DES TRAITEMENTS DES ADPC .....	86
2.9.1 <i>Précaution d'emploi des traitements des ADPC</i> .....	86
2.9.2 <i>Les interactions médicamenteuses des opioïdes forts</i> .....	88
2.9.3 <i>Contre-indications</i> .....	89
2.10 EFFICACITE CLINIQUE DES TRAITEMENTS DES ADPC .....	90
<b>TROISIEME PARTIE : LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET LES MEDICAMENTS DES ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES DU PATIENT CANCEREUX .....</b>	<b>94</b>
<b>1 DISPENSATION DU MEDICAMENT .....</b>	<b>95</b>
1.1 VALIDATION DE L'ORDONNANCE .....	96
1.1.1 <i>Analyse réglementaire</i> .....	96
1.1.2 <i>Analyse pharmaceutique</i> .....	99
1.1.3 <i>La validation de l'ordonnance</i> .....	101
1.2 REGLES DE DELIVRANCE APPLIQUEES AUX STUPEFIANTS .....	102
<b>2 LE PHARMACIEN D'OFFICINE : UN PROFESSIONNEL DE SANTE VIGILANT .....</b>	<b>104</b>
2.1 PHARMACOVIGILANCE .....	104
2.1.1 <i>Définition</i> .....	104
2.1.2 <i>Réalisation d'une déclaration d'effets indésirables</i> .....	104
2.1.3 <i>Pharmacovigilance des médicaments du traitement des ADPC</i> .....	105
2.2 PHARMACODEPENDANCE (ADDICTOVIGILANCE) .....	108
2.2.1 <i>Définition</i> .....	108
2.2.2 <i>Déclaration d'un cas de pharmacodépendance</i> .....	109
2.2.3 <i>Pharmacodépendance liée aux médicaments des ADPC</i> .....	109
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>112</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>115</b>

## Liste des abréviations

ABPAT: Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool  
ACTH: Adrénocorticotrophine  
ADP: Accès Dououreux Paroxystiques  
ADPc: Accès Dououreux Paroxystiques du cancer  
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
ASMR: Amélioration du Service Médicale Rendu  
BAI: Beck Anxiety Inventory  
BAT: Breakthrough Pain Assessment Tool  
BEMA: BioErodible Muco Adhesive  
BDI: Beck Depression Inventory  
BPI: Brief Pain Inventory  
BTP: Breakthrough Pain  
CEIP: Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance  
CSP: Code de Santé Publique  
CRPV: Centre Régional de Pharmacovigilance  
DEA: Drug Enforcement Administration  
DN4: Douleur neuropathique en quatre questions  
DP: Dossier Pharmaceutique  
DRAMÉS: Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments  
Et de Substances  
ECPA: Echelle comportementale d'évaluation de la douleur chez la personne âgée  
EPCRC: European Palliative Care Research Collaborative  
EMA: European Medicines Agency  
EVA: Echelle Visuelle Analogique  
EVS: Echelle Verbale Simple  
FDA: Food and Drug Administration  
FFCLCC: La Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer  
HAS: Haute Autorité de Santé  
HPST: Hôpital Patient Santé Territoire  
IASP: International Association for the Study of Pain  
IMAO: Inhibiteur de Monoamine Oxydase  
INCA: Institut National du Cancer  
LH: Hormone Luteinisante  
LI: Libération Immédiate  
LP: Libération Prolongée  
NRPG: Noyau Reticulé Paragigantocellulaire  
NRM: Noyaux du Raphé Magnus  
OMS: Organisation Mondiale de la Santé  
ONU DC: Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime  
QCD: Questionnaire Concis sur la Douleur

QSA: Questionnaire de Saint Antoine  
RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit  
SGPA: Substance Grise Péri-Acqueducal  
SMR: Service Médical Rendu  
TILT: Type, Intensité, Localisation, Temporalité  
TSH: Hormone Thyroïdostimulante

## Liste des figures

Figure 1: Modèle biopsychosocial de la douleur. <i>Extrait de: [02]</i> .....	10
Figure 2: Transmission du message nociceptif. <i>Extrait de: [05]</i> .....	14
Figure 3: Echelle numérique. <i>Extrait de [08]</i> .....	19
Figure 4: Echelle visuelle analogique. <i>Extrait de: [08]</i> .....	19
Figure 5: Echelle verbale simple. <i>Extrait de: [08]</i> .....	20
Figure 6: Schéma des zones douloureuses. <i>Extrait de: [08]</i> .....	20
Figure 7: ADP types sur une période de 24h .....	25
Figure 8: Représentation schématique des douleurs de fin de dose .....	26
Figure 9: Représentation schématique d'un traitement de fond mal équilibré .....	27
Figure 10: Représentation schématique de douleurs intermittentes .....	27
Figure 11: Différence dans la distribution de l'identification des BTP entre les pays. <i>Extrait de: [13]</i> .....	28
Figure 12: Impact des ADP sur la qualité de vie mesurée à l'aide du BPI. <i>Données extraites de: [16] d'après un graphique de S.ROBARD [17]</i> .....	31
Figure 13: Localisation des récepteurs opioïdes impliqués dans le contrôle de la douleur d'après la Figure 2 <i>Extrait [05]</i> .....	39
Figure 14: Structure chimique de la morphine. <i>Extrait de [19]</i> .....	41
Figure 15: Structure chimique de l'hydromorphone <i>Extrait de [19]</i> .....	42
Figure 16: Structure chimique de l'oxycodone. <i>Extrait de [19]</i> .....	43
Figure 17: Structure chimique du fentanyl. <i>Extrait de [19]</i> .....	46
Figure 18: Date d'obtention d'AMM des médicaments des ADPc <i>d'après [20] [22] [23] [24] [25] [26] [27]</i> .....	48
Figure 19: Emballage d'Actiq® avec son conteneur de récupération des doses usagées .....	50
Figure 20: Applicateur d'Actiq®. <i>Extrait de [29]</i> .....	51
Figure 21: Schéma d'administration de l'Actiq®. <i>Extrait de [30]</i> .....	52
Figure 22: Elimination d'une dose d'Actiq® partiellement consommée. <i>Extrait de [30]</i> .....	53
Figure 23: Répartition des fractions de fentanyl absorbées avec Actiq®.....	54
Figure 24: Emballages d'Effentora® <i>Extrait de [31]</i> .....	55
Figure 25: Schéma d'administration de l'Effentora®. <i>Extrait de [31]</i> .....	56
Figure 26: Schéma d'ouverture du blister d'Effentora®. <i>Extrait de [31]</i> .....	56
Figure 27: Répartition des fractions de fentanyl absorbées avec Effentora® .....	57
Figure 28: Emballages d'Abstral®. <i>Extrait de [32]</i> .....	58
Figure 29: Formes des comprimés d'Abstral® en fonction des dosages <i>Extrait de [33]</i> .....	58
Figure 30: Blister d'Abstral® : <i>Extrait de [29]</i> .....	59
Figure 31: Emballages de Breakyl®. <i>Extrait de [36]</i> .....	60
Figure 32: Tailles des films orodispersibles de Breakyl® en fonction des dosages. <i>Extrait de [35]</i> .....	60
Figure 33: Mise en place d'un film de Breakyl®. <i>Extrait de [36]</i> .....	61
Figure 34: Répartition des fractions de fentanyl absorbées avec Breakyl®.....	62
Figure 35: Emballages de Recivit®. <i>Extrait de [37]</i> .....	63
Figure 36: Instanyl® unidoses leurs blisters. <i>Extrait de [38]</i> .....	66

Figure 37: Instanyl en flacon multidoses et leurs boitiers sécurisés. <i>Extrait de [38]</i> ...	66
Figure 38: Schéma d'administration d'Instanyl®. <i>Extrait de [38]</i> .....	67
Figure 39: Schéma d'ouverture du boitier sécurisé d'Instanyl® (1). <i>Extrait de [38]</i> ...	68
Figure 40: Schéma d'ouverture du boitier sécurisé d'Instanyl® (2). <i>Extrait de [38]</i> ...	68
Figure 41: Schéma d'ouverture du blister unidose d'Instanyl®. <i>Extrait de [38]</i> .....	69
Figure 42: Emballages de Pefcent® et leurs boitiers sécurisés. <i>Extrait de [32]</i> .....	70
Figure 43: Amorçage et administration de Pefcent® <i>Extrait de [32]</i> .....	71
Figure 44: Manipulation du boitier sécurité enfant Pefcent® <i>Extrait de [32]</i> .....	72
Figure 45: Arbre décisionnel de la titration des traitements des ADPc. <i>Extrait de HAS : Bon usage du médicament, les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer [40]</i> .....	76
Figure 46: Représentation schématique du phénomène de tolérance .....	79
Figure 47: Circuit de la récompense .....	80
Figure 48: Circuit de la récompense corrompue par la prise d'opioïdes.....	80
Figure 49: Scores moyens d'intensité de la douleur dans le temps pour le Pefcent® et un placebo. <i>Extrait de [51]</i> .....	91
Figure 50: Prescription médicale d'Actiq® non valide.....	98

## Liste des tableaux

Tableau I: Caractéristique des fibres nocicéptives. <i>Extrait de: [06]</i> .....	15
Tableau II: Impact des ADP sur l'humeur. <i>Extrait de: [16]</i> .....	32
Tableau III: Classification des molécules antalgiques utilisées dans le traitement des douleurs néoplasiques selon l'OMS .....	35
Tableau IV: Doses d'équi-analgésie entre le fentanyl transdermique en µg/h et la morphine en mg/24h .....	47
Tableau V: Précautions d'emploi des médicaments des ADPc. <i>Données issues des monographies des médicaments des ADPc [30] [44] [45][ 46] [47] [48] [49]</i> .....	87
Tableau VI: Cotation SMR et ASMR.....	93
Tableau VII: Coût du traitement des ADPc en fonction des spécialités : par prise, par jour et mensuel (28 jours) à raison de 4 ADP par jour .....	107

## **Première partie : LES DOULEURS DU CANCER**

# 1 GENERALITES SUR LA DOULEUR DU PATIENT CANCEREUX

Après un rappel de définitions et de l'épidémiologie de la douleur chez le cancéreux, nous détaillerons les différents mécanismes à l'origine d'un phénomène douloureux, ainsi que les outils utilisés pour évaluer la douleur chez un patient.

## 1.1 LES DEFINITIONS DE LA DOULEUR

La définition de la douleur qui fait consensus à l'heure actuelle, date de 1979. Elle a été proposée par I.A.S.P (International Association for the Study of Pain) [01] :

« Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en terme évoquant une telle lésion ».

La douleur ne se limite donc pas à une réponse à un stimulus, à la libération de quelques médiateurs, ou à un arc réflexe. Comme le montre la Figure 1, elle affecte le patient à de multiples niveaux, personnels, familiaux, professionnels et sociaux. Elle modifie son attitude et ses croyances face à la maladie, elle accentue la détresse psychologique du patient cancéreux. Elle modifie son comportement et ses habitudes.

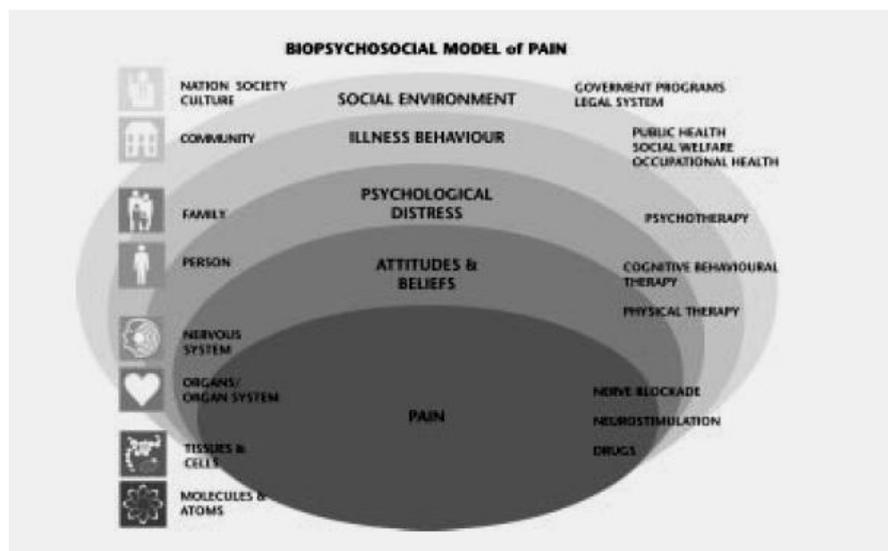


Figure 1: Modèle biopsychosocial de la douleur. Extrait de: [02]

La douleur est multidimensionnelle. Dans les paragraphes suivant nous allons revoir les différentes composantes de la douleur et définir les différentes formes de douleurs.

### **1.1.1 La douleur et ses 4 composantes**

-La composante sensoridiscriminative est le mécanisme neurophysiologique à la base de la nociception. Elle permet la détection, la traduction et la compréhension d'un stimulus douloureux, pour en déterminer la localisation, la temporalité (continue, intermittente, rapide...), l'intensité et le type (brûlure, douleur pénétrante, décharge...).

-La composante comportementale englobe l'ensemble des manifestations que l'on peut observer chez le patient, que ce soit de la communication verbale (gémissements, plaintes) ou de la communication non – verbale (attitude posturale antalgique, grimace...).

-La composante cognitive est l'ensemble des processus mentaux susceptibles de modifier la perception, l'interprétation et la réaction vis-à-vis de la douleur en référence à des expériences passées douloureuses vécues ou observées. Par exemple: la réaction par anticipation de l'enfant à la vue d'une aiguille lors d'une vaccination, est à l'origine de l'expression « Pleurer avant d'avoir mal ».

-La composante affective-émotionnelle donne à la douleur son caractère pénible, désagréable et insupportable. Elle est liée au contexte de la survenue de la douleur, à la maladie et à la perception quant à la personne douloureuse. Cette modification de l'affect et de l'état émotionnel peut mener à l'anxiété et à la dépression.

### **1.1.2 L'allodynie**

C'est une douleur induite par un stimulus qui en temps normal n'entraîne pas de douleur.

### **1.1.3 L'hyperpathie**

C'est une douleur disproportionnée en étendue géographique et temporelle par rapport au stimulus douloureux.

### **1.1.4 L'hyperalgésie**

C'est une douleur exagérée en réponse à un stimulus douloureux.

### **1.1.5 L'accès douloureux**

C'est une exacerbation transitoire et de courte durée d'une douleur de fond, d'intensité modérée à sévère.

### **1.1.6 La douleur chronique**

C'est une douleur qui persiste dans le temps, sur une période supérieure à 3 mois.

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) a défini en 1999 la douleur chronique comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 à 6 mois et/ou susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient, attribuable à toute cause non maligne. » [02]

Cette définition exclut les douleurs d'origine cancéreuse alors même que celles-ci peuvent perdurer dans le temps pour des périodes supérieures à 3 mois.

### **1.1.7 Les douleurs iatrogènes**

Les origines des douleurs iatrogènes sont nombreuses. Elles sont les conséquences des actions engagées par des professionnels de santé dans le but de traiter le patient. Pour le patient cancéreux, cela inclut : les gestes invasifs à visée thérapeutique (douleur post opératoire) ou diagnostique (ponctions, biopsie...), les douleurs post-chimiothérapie et post-radiothérapie (mucite, neuropathie...), les douleurs induites (mobilisation du patient pour les soins, la toilette...).

## **1.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA DOULEUR DU PATIENT CANCEREUX**

Il existe une relation importante entre cancer et douleur.

La prévalence totale du cancer en France métropolitaine en 2008 est de l'ordre de trois millions (personnes de plus de 15ans ayant eu un cancer au cours de leur vie) [03]. Même si le rapport entre cancer et douleur est fort, tous les patients cancéreux ne sont pas forcément douloureux. En France en 2012, l'incidence du cancer a été estimée à 355000 nouveaux cas [04], un tiers de ces patients ne seront pas douloureux pendant la totalité de la durée de leur maladie.

La prévalence de la douleur chez le cancéreux augmente avec l'évolution de la maladie, 20 à 50% des patients sont déjà douloureux au moment du diagnostique, et l'on monte au-delà des 70%, voire même 90% dans les cas de cancers les plus avancés.

## 1.3 LA DOULEUR PAR EXCES DE NOCICEPTION DU PATIENT CANCEREUX

### 1.3.1 Définition

La nociception est un phénomène physiologique qui permet la perception des stimuli douloureux.

### 1.3.2 Physiopathologie des douleurs nociceptives

La transmission du message douloureux s'effectue au travers de 3 neurones, le premier neurone, neurone sensitif ou protoneurone est responsable de la transduction (transformation du stimulus douloureux en influx nerveux), le second neurone ou deutoneurone est responsable de la transmission du signal et enfin le troisième neurone assure l'intégration du signal, ce qui permet de ressentir la douleur (Figure 2).

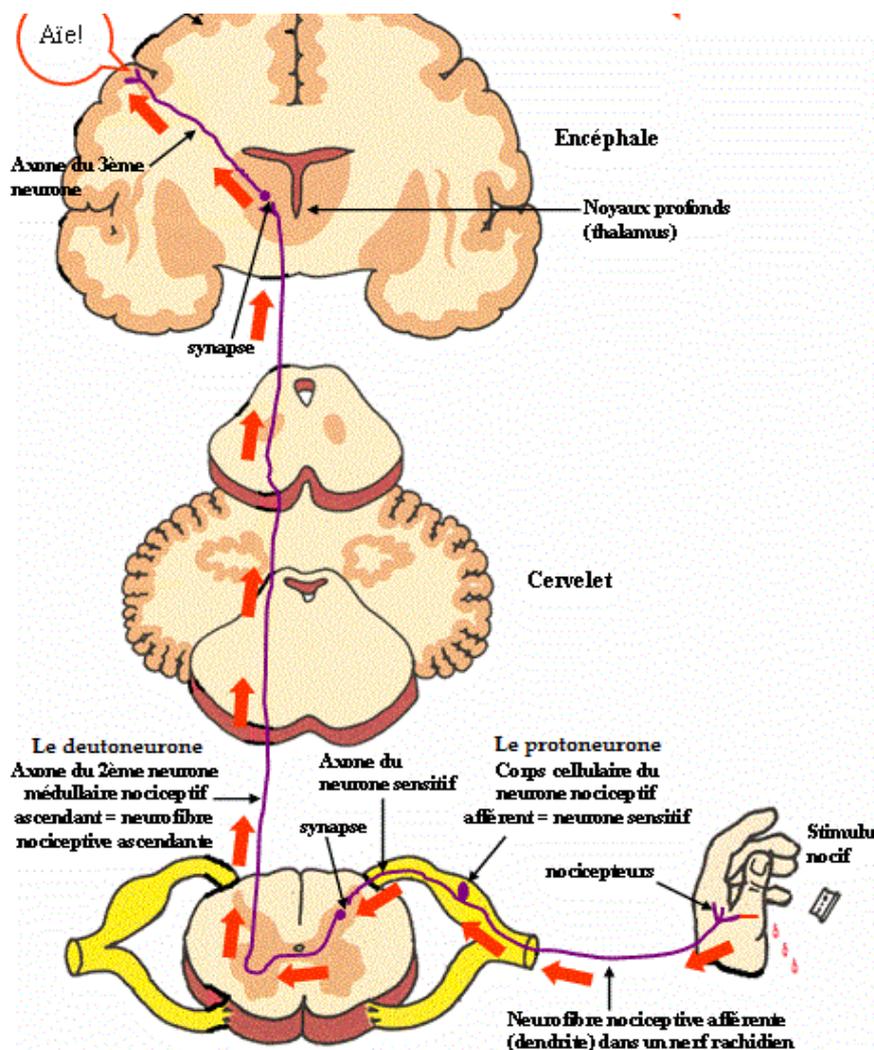


Figure 2: Transmission du message nociceptif. Extrait de: [05]

### Le protoneurone :

Les nocicepteurs assurent la transduction des stimuli douloureux en influx nerveux. Ils sont présents dans l'ensemble du corps humain, aussi bien au niveau externe (peau, muqueuse), qu'au niveau interne (viscères, muscles, articulations).

La transmission du signal produit par les nocicepteurs s'effectue à travers de fibres nerveuses spécifiques à la nociception : les fibres A $\delta$  et C. Les fibres A $\delta$  sont myélinisées et permettent une transmission plus rapide du signal que les fibres C non myélinisées (Tableau I). Ces fibres se dirigent vers la corne postérieure de la moelle pour faire synapses avec le deutoneurone.

Tableau I: Caractéristique des fibres nociceptives. *Extrait de: [06]*

Type de fibre	A $\delta$ (myélinisées)	C (non myélinisées)
Diamètre de la fibre	2-5 $\mu$ m	<2 $\mu$ m
Vitesse de conduction	5-15m/seconde	0,5-2 m/seconde
Distribution	Peau, muscles, articulation	La plupart des tissus
Sensation douloureuse	Rapide, picotement, bien localisée	Lente, diffuse, sourde

### Le deutoneurone :

Il assure la transmission du message douloureux vers les centres supérieurs. Il part de la corne postérieure de la moelle, décusse du côté antérieur pour former un faisceau médullaire : le faisceau spinothalamique. Cette voie ascendante est la principale voie nociceptive (environ 80% des fibres nociceptives) ; elle transmet l'information jusqu'au noyau ventral postéro-latéral du thalamus, pour faire synapse avec le troisième neurone.

### Le troisième neurone :

Il constitue la porte d'entrée vers les voies nociceptives cérébrales.

Au niveau du thalamus, l'information est filtrée, triée et redistribuée. Comme il n'existe pas de région cérébrale unique dédiée au traitement et à l'intégration de la douleur, l'information est diffusée vers plusieurs zones du cerveau. Le striatum est à l'origine des réponses réflexes vis-à-vis de la douleur, le système limbique intervient dans le processus de mémorisation de la douleur, et le cortex préfrontal dans l'affect. Il est à l'origine de la composante émotionnelle, de la souffrance engendrée par la douleur.

Néanmoins l'ensemble des mécanismes permettant la perception, la localisation, la mémorisation et l'intégration de la douleur ne sont pas connus. [07]

### **1.3.3 Etiologie des douleurs nociceptives chez le patient cancéreux**

On distingue deux types de douleurs nociceptives, celle d'origine mécanique et celle d'origine inflammatoire; dans les deux cas il se produit une surexcitation des nocicepteurs suite à une lésion tissulaire et le nerf responsable de la transmission de l'information douloureuse reste quant à lui indemne. Les causes de la lésion initiale sont multiples : brûlure, coup, coupure, infection, ischémie, masse tumorale...

En réponse à cette lésion, des substances inflammatoires et algogènes sont libérées et entretiennent le phénomène douloureux.

La douleur d'origine mécanique est déclenchée lors des soins, de la mobilisation ou suite à une intervention.

La douleur d'origine inflammatoire persiste dans le temps sans facteur déclencheur, elle est moins caractérisée et elle persiste la nuit. On la retrouve dans les douleurs cancéreuses où la tumeur entretient l'inflammation.

Les antalgiques des trois paliers de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), notamment ceux avec une composante anti-inflammatoire, se montrent généralement efficaces vis-à-vis des douleurs par excès de nociception.

## **1.4 LA DOULEUR NEUROPATHIQUE**

### **1.4.1 Définition**

La douleur neuropathique est due à une lésion ou à un déséquilibre du système nerveux qui entre dans un mode de fonctionnement inadapté et pathologique.

### **1.4.2 Physiopathologie des douleurs neuropathiques**

A l'instar des douleurs nociceptives on retrouve à l'origine des douleurs neuropathiques une lésion tissulaire. Dans le cas des douleurs neuropathiques, le tissu lésé appartient au système nerveux. La lésion peut se produire à tous les niveaux : périphérique, médullaire et centrale.

Lorsque la lésion touche directement une fibre du système nociceptif, la fibre réagit de façon anarchique et peut envoyer des influx nerveux en l'absence de tout stimuli ou en présence de stimuli qui en temps normal n'induisent pas de douleur (allodynie).

La lésion peut entraîner un dysfonctionnement des systèmes de contrôle, de mémorisation, et de modulation de la douleur.

Par exemple : une lésion touchant une fibre nerveuse non nociceptive, la rendant inefficace, va induire une perte de sensibilité partielle (hypoesthésie) ou totale (anesthésie), en parallèle, elle ne pourra pas non plus avoir son rôle inhibiteur au niveau de la corne postérieure de la moelle. Le déséquilibre entre fibres excitatrices et fibres inhibitrices est à l'origine du phénomène douloureux.

### **1.4.3 Etiologie des douleurs neuropathiques chez le patient cancéreux**

Les étiologies sont nombreuses dans le cas du patient cancéreux. Les douleurs neuropathiques peuvent être une conséquence du développement direct du système nerveux, ou indirectement par compression : la masse tumorale comprime un nerf, ou bien un vaisseau, ce qui entraîne une ischémie mettant en souffrance le tissu nerveux.

La chimiothérapie, de par la nature cytotoxique des molécules utilisées, la chirurgie, lors de la réalisation de l'acte chirurgicale des fibres nerveuses peuvent être

endommagées ou sectionnées (mastéctomie, curage de chaîne ganglionnaire...) et la radiothérapie sont autant de causes possibles.

Ils existent de nombreuses autres étiologies : maladie auto-immune, maladie dégénérative, diabète...

## **1.5 LA DOULEUR PSYCHOGENE**

Ce type de douleur repose sur un trouble psychopathologique (angoisse, hystérie, hypochondrie...).

Une douleur qui serait uniquement la traduction physique d'une atteinte psychologique reste néanmoins peu fréquente, la plupart du temps le phénomène est mixte, et le contexte psychologique joue un rôle d'amplification de la douleur.

Des antalgiques seuls ne peuvent suffire, le traitement comporte une prise en charge psychologique et l'utilisation d'anxiolytiques et d'antidépresseurs.

## **1.6 L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR**

Comme nous l'avons vu, la douleur est une notion subjective. Afin de soulager le patient, il est nécessaire au praticien de pouvoir objectiver la douleur, d'où la nécessité d'outils d'évaluation. Il existe deux grandes catégories d'outils :

- Les outils d'auto-évaluation qui sont basés sur l'interrogatoire du patient par le praticien.
- Les outils d'hétéro-évaluation qui sont utilisés lorsqu'il est impossible d'interroger le patient quelle que soit la cause : barrière de la langue, incapacité du patient à communiquer (patient aux âges extrêmes de la vie). La cotation se base alors sur l'observation du patient par le praticien.

## 1.6.1 Outils d'auto-évaluation

### Echelle numérique

Cet outil comporte une graduation de 0 à 10 qui permet d'évaluer l'intensité de la douleur, 0 étant l'absence totale de douleur et 10 la douleur maximale imaginable.

On interroge le patient sur l'intensité de la douleur qu'il ressent au moment présent, l'intensité de la douleur habituelle au cours des 8 derniers jours et l'intensité maximale durant la même période (Figure 3).

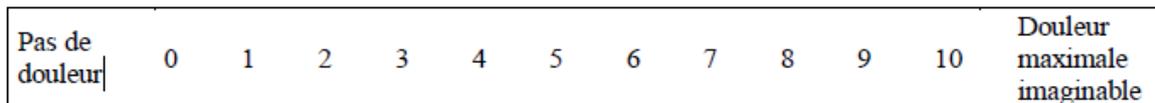


Figure 3: Echelle numérique. Extrait de [08]

### Echelle visuelle analogique (EVA)

L'EVA est une règle comportant deux faces : une face destinée au patient où figure à l'extrême gauche l'absence de douleur et du côté opposé la douleur maximale imaginable. Le patient positionne un curseur sur la règle en fonction de l'intensité de la douleur qu'il ressent. Sur l'autre face destinée au médecin, le curseur indique une valeur sur une échelle numérique comprise entre 0 et 10 ou bien graduée de 0 à 100mm (Figure 4).

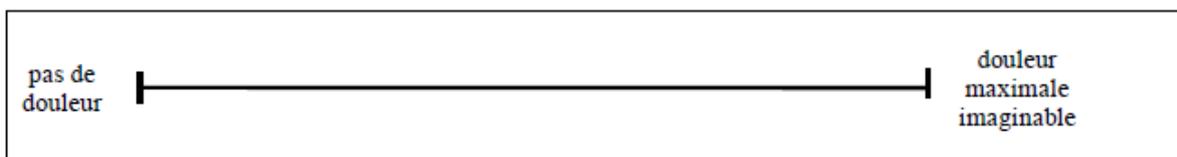


Figure 4: Echelle visuelle analogique. Extrait de: [08]

### Echelle verbale simple (EVS)

Elle catégorise l'intensité de la douleur en cinq niveaux : absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense.

Le praticien demande au patient de définir l'intensité de la douleur ressentie par l'un de ces niveaux (Figure 5).

0	1	2	3	4
absente	faible	modérée	intense	extrêmement intense

Figure 5: Echelle verbale simple. Extrait de: [08]

### Topographie

On présente au patient une silhouette humaine en vue de face et de dos, et on lui demande d'indiquer les zones douloureuses (Figure 6). Des informations complémentaires peuvent être ajoutées comme l'intensité, la profondeur (douleur de surface ou douleur interne), le type.

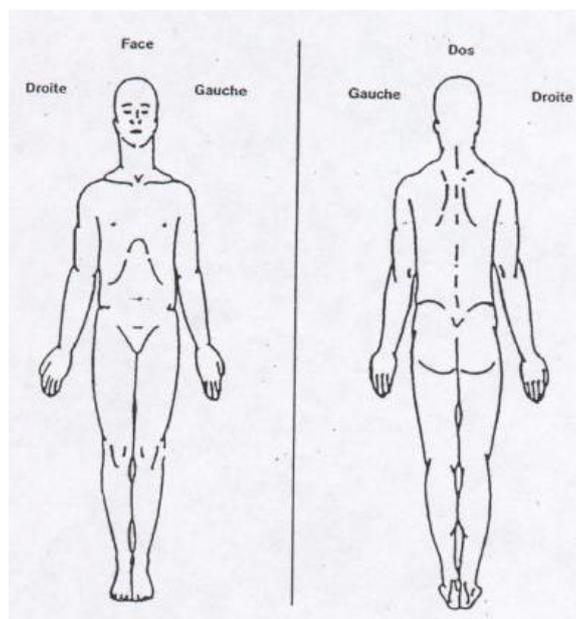


Figure 6: Schéma des zones douloureuses. Extrait de: [08]

### T.I.L.T (Type, Intensité, Localisation, Temporalité)

Cet outil permet d'évaluer quatre paramètres du phénomène douloureux :

-Type de douleur : coup de poignard, brûlure, fourmillement...

-Intensité de la douleur

-Localisation : description des zones douloureuses

-Temporalité : fréquence des épisodes douloureux, durée

Les descriptions faites par le patient permettent d'orienter le professionnel de santé dans le choix du traitement et de suivre son efficacité dans le temps.

### DN4 (Douleur neuropathique en quatre questions)

Le DN4 est l'outil de choix dans le dépistage des douleurs neuropathiques.

Le test comporte quatre questions et un total de dix propositions de réponses, la cotation se fait de façon binaire « oui » ou « non » à chaque proposition, et pour la notation un « oui » apporte un point.

On considère que les douleurs sont neuropathiques si le score obtenu est supérieur ou égal à 4.

### Le Questionnaire de Saint Antoine (QSA)

Le QSA à travers 16 items permet de caractériser la douleur sur les plans sensoriel, affectif et émotionnel. Chacun des items est noté par le patient sur une échelle à cinq niveaux de 0 à 4. Le QSA permet au praticien d'évaluer l'impact de la douleur sur le l'affect du patient.

### Brief Pain Inventory (BPI) et le Questionnaire Concis sur la Douleur (QCD)

Le BPI et sa version française le QCD sont des outils qui explorent le rôle de la douleur et son influence dans la vie quotidienne du patient. Le questionnaire reprend plusieurs outils d'auto-évaluation comme la topographie, et l'échelle numérique. Cette dernière n'est pas utilisée seulement pour coter l'intensité de la douleur, mais aussi pour coter son impact sur l'activité générale, l'humeur, la capacité à marcher, à travailler ainsi que la qualité des relations du patient avec les autres, son sommeil et le goût de vivre. (Annexe 1)

## **1.6.2 Outils d'hétéro-évaluation**

### Algoplus

L'échelle Algoplus est constituée de cinq items, la cotation est binaire « oui/non ». Elle se base sur l'observation du visage, du regard, du corps, la présence de plainte et de changement du comportement.

### Doloplus

Cette échelle permet d'évaluer dans le temps les retentissements somatique, psychomoteur, psychosocial. Elle comporte dix items cotés de 0 à 3.

### Echelle comportementale d'évaluation de la douleur chez la personne âgée (ECPA)

ECPA permet d'évaluer la douleur avant et après les soins, elle comporte huit items l'échelle de cotation s'étend de 0 à 4.

Il existe un grand nombre d'outils de cotation, tous ne sont pas validés. Les échelles unidimensionnelles sont les plus usitées en pratique clinique et la plus utilisée est probablement l'échelle visuelle analogique [02]. Les échelles multidimensionnelles plus longues à réaliser et plus complexes sont surtout utilisées dans les études cliniques.

## **2 LES ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES**

### **2.1 UN PROBLEME DE DEFINITION**

#### **2.1.1 Breakthrough pain**

Les ADP ont été définis en premier lieu sous le terme anglais de breakthrough pain (BTP), par Russel K. Portenoy et Neil A. Hagen en 1989 « Les BTP sont définis comme une augmentation transitoire de la douleur à un niveau d'intensité supérieure à modérée, qui survient sur une douleur de fond d'intensité modérée ou plus faible. » L'article contenant la définition est paru en 1990 dans la revue PAIN « Breakthrough pain définition, prevalence and characteristics » [09].

Cette définition n'est pas restée figée, elle a évolué au fil des publications. Dès ce premier article de 1990, les auteurs, Portenoy et Hagen admettaient que le fait de ne pas inclure dans la définition la présence d'un traitement opioïde, pouvait être discuté.

En 2010 une étude signée par une équipe agissant pour le compte de l'EPCRC (European Palliative Care Research Collaborative) [10] a conclu qu'il n'existait pas de consensus sur la définition des breakthrough pain. Sur les cinquante et une publications étudiées qu'ils ont retenues pour leur étude, vingt deux reprenaient les premières définitions de Portenoy et Hagen. Pour les vingt neuf autres publications, même si le cœur de la définition reste identique « une exacerbation transitoire d'une douleur de fond » il existe de nombreuses variations dans la définition, comme la limitation des BTP aux douleurs d'origine cancéreuse, la présence ou non d'un traitement de fond opioïde, l'exclusion des douleurs provoquées...

La définition la plus utilisée récemment pour les BTP les présente comme « une exacerbation transitoire de la douleur chez des patients présentant une douleur de fond relativement stable et contrôlée de façon adéquate ».

Mais il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus international sur la définition des BTP.

### **2.1.2 Les accès douloureux paroxystiques, une traduction française de breakthrough pain**

En 1999 Jean Michel Lassaunière responsable du service de soin palliatif de l'Hôtel Dieu de Paris formulait une « traduction imparfaite de Breakthrough pain » [11] : Les accès douloureux transitoires sont définis « comme la survenue d'une exacerbation douloureuse dont l'intensité est supérieure à 60mm sur une échelle visuelle analogique, chez un patient ayant une douleur de fond modérée (<60mm sur l'échelle), faible ou nulle. » Ces accès douloureux transitoires « viennent perforer (Breaking through) la couverture antalgique que procure le traitement de fond. »

On trouve aussi le terme de « percée douloureuse » ce qui constitue une traduction plus littérale du terme Breakthrough.

Une nouvelle traduction des BTP est apparue avec l'arrivée de traitement spécifique, l'accès douloureux paroxystique (ADP) « L'ADP est une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère. Il survient sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort efficace. »

## **2.2 ETIOLOGIE DES ADP**

Par définition les étiologies des ADP sont identiques aux douleurs de fond qui peuvent être soulagées par un traitement de fond opioïde. On peut citer de façon non exhaustive les douleurs chroniques lombaires, cervicales, ou encore la fibromyalgie, et évidemment les douleurs cancéreuses qui sont à l'origine de la création des termes breakthrough pain et accès douloureux paroxystiques.

## **2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DES ADP**

Tout comme les douleurs de fond, l'ADP peut être un excès nociceptif, une douleur neuropathique ou être mixte. De plus il n'existe pas de corrélation entre la nature de la douleur de fond et la nature de l'ADP.

## 2.4 PORTRAIT D'UN ADP

Par définition un ADP survient dans un contexte de douleurs chroniques correctement traitées par un traitement de fond opioïde.

La survenue de l'ADP est rapide, le paroxysme douloureux est atteint en 3 à 4 min. La durée médiane d'un ADP est de 30 min, et le nombre d'ADP par jour est au maximum de 4 par jour (Figure 7).

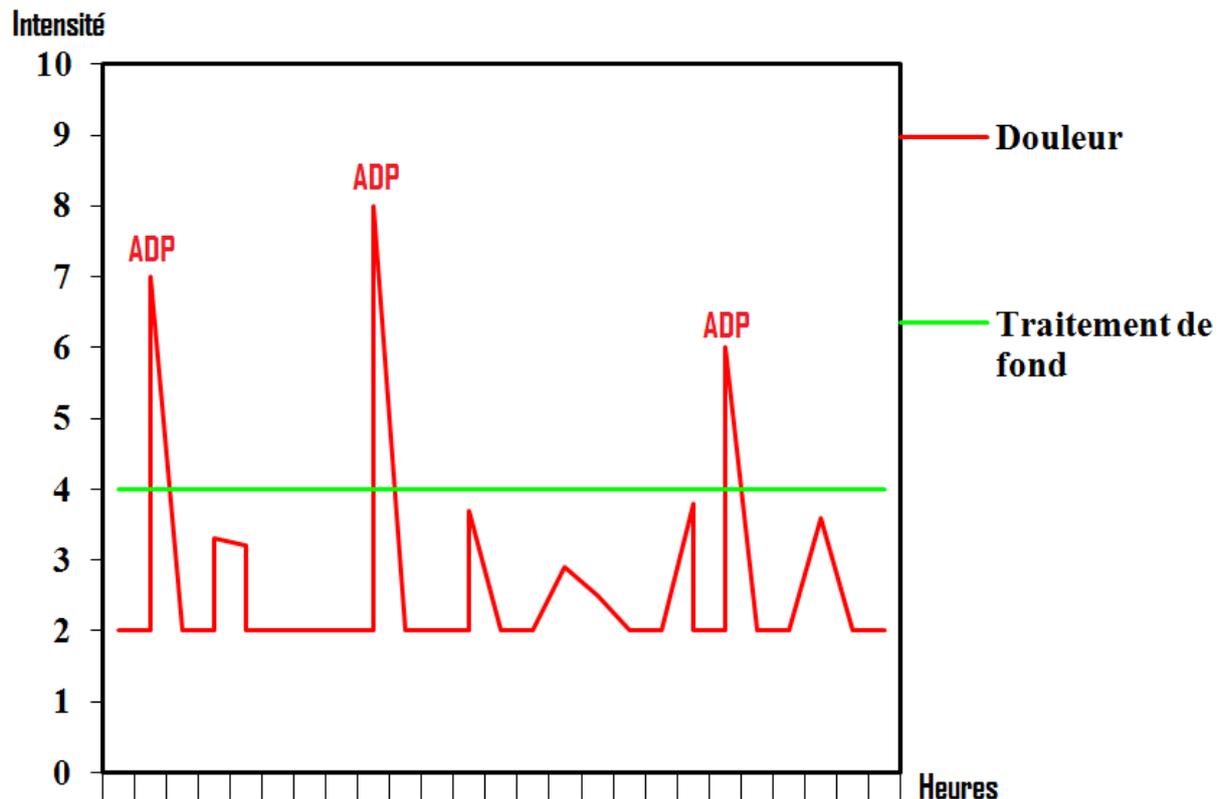


Figure 7: ADP types sur une période de 24h

La survenue des ADP peut être spontanée ou provoquée. Les facteurs déclenchant d'un ADP peuvent être prévisibles (mobilisation lors des soins ou de la toilette, examen médical...) ou imprévisibles (éternuement, toux, céphalées...).

Mais la survenue des ADP ne doit en aucun cas être liée à la posologie du traitement de fond.

Si les douleurs apparaissent de façon rythmique peu de temps avant la prise du traitement de fond, il s'agit alors de douleur de fin de dose (Figure 8). L'action antalgique de la première prise d'antalgique disparaît avant que la seconde prise ne fasse effet.

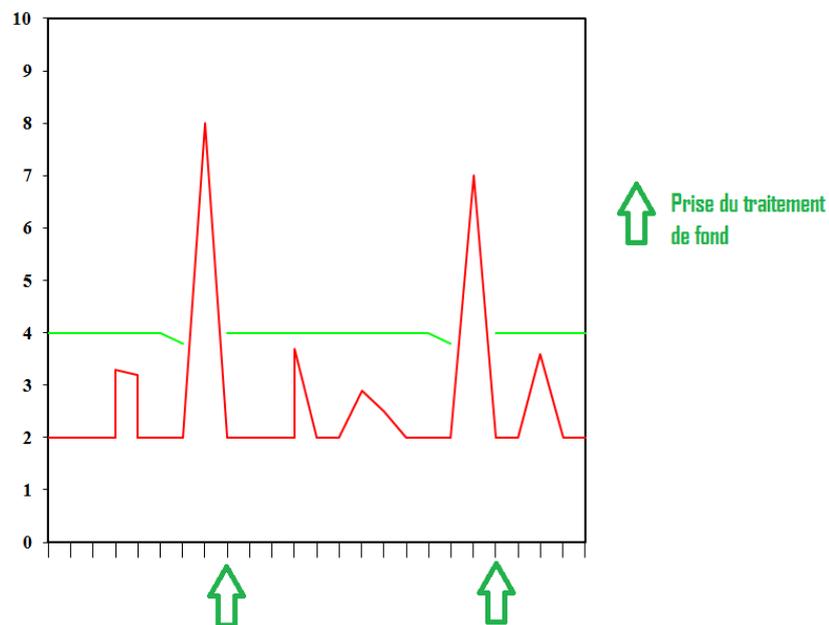
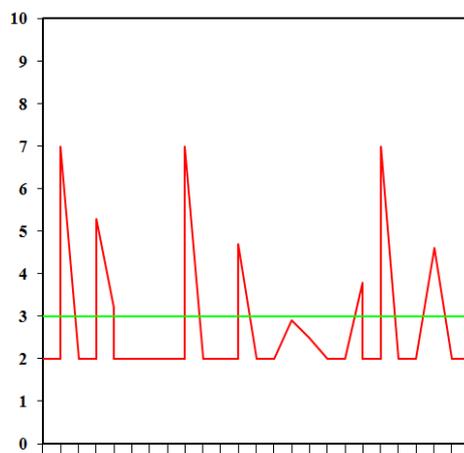


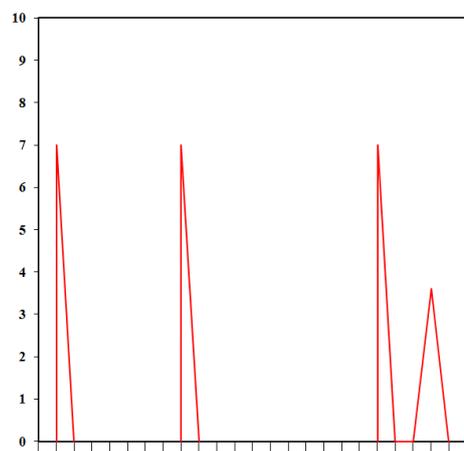
Figure 8: Représentation schématique des douleurs de fin de dose

Si la survenue des ADP est trop fréquente, supérieure à 4 par jour, alors il faut réévaluer le traitement de fond. La couverture antalgique n'est pas suffisante pour contrôler les fluctuations du fond douloureux (Figure 9).



**Figure 9: Représentation schématique d'un traitement de fond mal équilibré**

En cas d'absence de douleurs chroniques et donc de traitement de fond, il s'agit alors de douleurs intermittentes (Figure 10).



**Figure 10: Représentation schématique de douleurs intermittentes**

## 2.5 EPIDEMIOLOGIE

Du fait de l'absence de consensus international sur la définition des BTP et de la variabilité dans la conception des études menées, il est difficile d'estimer la prévalence des BTP de façon certaine [12].

Une étude menée par un groupe de travail de la IASP en 1999, portant sur les caractéristiques des douleurs cancéreuses, incluant 58 praticiens et 1095 patients dans 24 pays différents a montré l'existence d'une grande disparité dans l'identification des BTP selon les pays. Un des items de l'étude a pour objet la présence ou non de BTP chez les patients, (le groupe « North European + other » comprend les pays scandinaves, les Pays-Bas, l'Allemagne, la France, les USA, l'Australie, le Canada et la Nouvelle-Zélande. Le groupe « All others » comprend tous les autres pays inclus dans l'étude). On remarque que la prévalence est proche des 70% dans le premier groupe alors qu'elle ne dépasse pas les 45% dans le second (Figure 11).

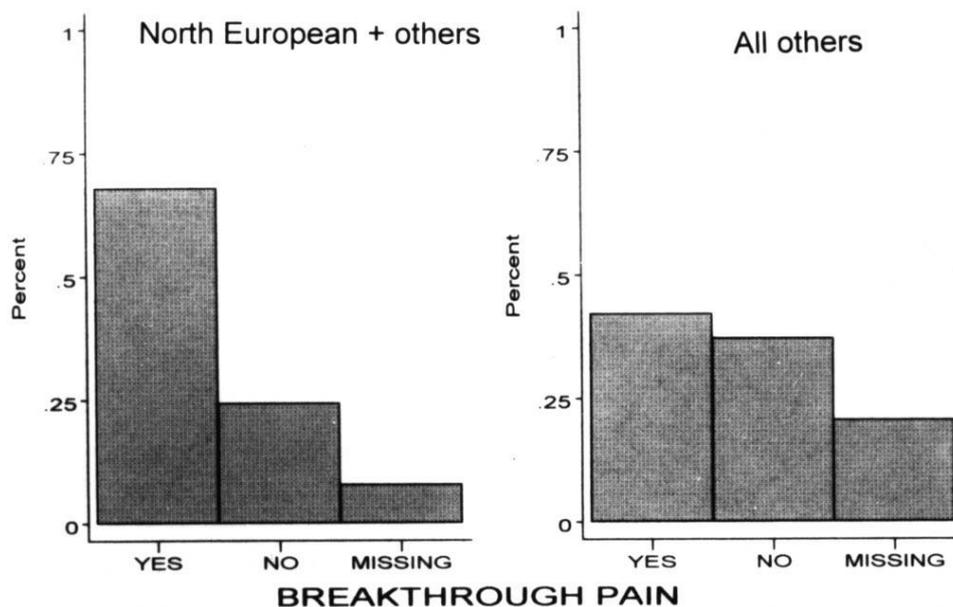


Figure 11: Différence dans la distribution de l'identification des BTP entre les pays. *Extrait de: [13]*

Plus récemment, une équipe italienne a analysé les différentes publications parues entre 1990 et 2012 [14], après application de différents critères de qualité, ils n'ont retenus que 19 études.

Ils ont conclu que la prévalence des BTP chez les patients douloureux cancéreux était de 59.2%.

Il existe néanmoins une grande variabilité dans la valeur des prévalences relevées dans les différentes études retenues, la plus faible prévalence étant de 39,9% et la plus élevée de 80,5%.

## **2.6 OUTILS D'ÉVALUATION DES ADP**

Avant de pouvoir instaurer un traitement, il est nécessaire de pouvoir confirmer l'existence d'ADP chez le patient et d'en évaluer l'importance. Pour cela il faut vérifier plusieurs points :

1. Confirmer la présence d'une douleur de fond
2. Confirmer que la douleur de fond est correctement prise en charge
3. Confirmer la présence d'exacerbation douloureuse

Beaucoup d'outils ont été développés pour l'évaluation des ADP ou BTP, mais aucun n'est actuellement utilisé de façon généralisée en clinique [10]. Pour combler ce vide l'outil ABPAT (Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool) a été développé, mais uniquement dans un but de recherche ; sa taille, 22 pages, le rend inapte à une utilisation clinique courante.

Un nouvel outil plus prometteur est en cours de validation a donc vu le jour : le BAT (Breakthrough Pain Assessment Tool) [15] ; cet outil reprend en 2 pages et 14 questions les points jugés essentiels pour l'évaluation des ADP comme la localisation, la temporalité (fréquence, durée, vitesse), l'intensité, l'efficacité des traitements anti-douleur et l'impact sur la qualité de vie du patient (Annexe 2).

## 2.7 INCIDENCE DES ADP SUR LA VIE DES PATIENTS

On a vu précédemment que la douleur impacte la vie quotidienne des patients et que l'on pouvait quantifier cet impact à l'aide d'outil comme le BPI (Brief Pain Inventory). Une étude menée par Russel K. Portnoy, David Payne et Paul Jacobsen a montré que la gêne occasionnée par la douleur dans la vie quotidienne de patients cancéreux était plus importante chez les patients douloureux qui présentaient des ADP (Figure 12).



Figure 12: Impact des ADP sur la qualité de vie mesurée à l'aide du BPI. Données extraites de: [16] d'après un graphique de S.ROBARD [17]

Le score moyen total du BPI chez les 80 patients ne présentant pas d'ADP (16,7) est significativement inférieur à celui du groupe de 86 patients présentant des ADP (24,8).

Parallèlement l'effet sur l'état émotionnel de ces mêmes patients a été testé. L'humeur générale a été mesurée par une échelle analogique, plus la valeur est élevée plus l'humeur est bonne. L'importance de l'anxiété présente chez les patients a été mesurée grâce au Beck Anxiety Inventory (BAI) et l'état dépressif des patients avec le Beck Depression Inventory (BDI). L'humeur générale des patients souffrant d'ADP est plus mauvaise, les niveaux d'anxiété et de dépression sont plus élevés que chez les patients souffrant de douleur d'origine cancéreuse en l'absence d'ADP (Tableau II).

Tableau II: Impact des ADP sur l'humeur. Extrait de: [16]

	Score BAI (niveau d'anxiété)	Score BDI (Niveau de dépression)	Mesure de l'humeur à l'échelle analogique
Patients sans ADP	9,9 (Faible)	12,8 (Dépression légère)	75,1
Patients avec ADP	17,9 (Modéré)	18,2 (Dépression d'intensité moyenne)	60,2

Cette étude a mis en évidence l'importance des désagréments supplémentaires induit par la présence d'ADP dans la vie des patients, ainsi que l'importance du soulagement que pourrait apporter un traitement et une bonne prise en charge des ADP.

Mais une bonne prise en charge des ADP ne peut se faire sans avoir, au préalable, instauré un traitement efficace des douleurs de fond du patient cancéreux.

**Deuxième partie : TRAITEMENTS  
MÉDICAMENTEUX DES DOULEURS DU  
PATIENT CANCÉREUX SOUFFRANT D'ACCÈS  
DOULOUREUX PAROXYSTIQUES**

Dans cette deuxième partie, nous allons commencer par aborder le traitement de la douleur de fond du patient souffrant d'ADP. Après un bref rappel sur les traitements par opioïdes forts, nous verrons quels opioïdes forts sont utilisés.

Puis nous détaillerons le traitement par fentanyl transmuqueux des ADPc (accès douloureux paroxystiques du cancéreux). Nous étudierons l'opioïde qui est utilisé comme principe actif, la voie d'administration, ainsi que les spécificités de chaque spécialité commercialisée à l'heure actuelle, ainsi que tous les autres points relatifs au traitement des ADPc :

- la titration
- les effets indésirables
- les phénomènes de tolérance et dépendance
- le surdosage
- la rotation des opioïdes
- les précautions d'emploi, les interactions médicamenteuses et les contre indications
- l'efficacité des traitements

# 1 TRAITEMENTS OPIOIDES FORTS DES DOULEURS DE FOND D'ORIGINE CANCEREUSE

## 1.1 GENERALITES SUR LES TRAITEMENTS PAR OPIOIDES FORTS

Les opioïdes forts sont prescrits pour traiter des douleurs d'intensité modérée à forte; ils constituent le palier le plus élevé de la classification des antalgiques par l'OMS (Tableau III).

Tableau III: Classification des molécules antalgiques utilisées dans le traitement des douleurs néoplasiques selon l'OMS

Paliers OMS	Molécules
Palier I	Paracétamol, acide acétylsalicylique, AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien)
Palier II	Codéine, tramadol, opium
Palier III	Morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone

Les molécules de palier II sont dites opioïdes « faibles » en opposition aux opioïdes du palier III dits « forts ».

Les traitements antalgiques par opioïdes forts obéissent à plusieurs règles de prescription, mises en avant par l'OMS [18]:

- Prescription par voie orale
- Prescription à intervalle régulier
- Prescription en respectant l'échelle à trois niveaux
- Prescription personnalisée
- Prescription avec un souci constant du détail

Mais ce ne sont pas les seules règles à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement antalgique.

L'association d'antalgiques de paliers différents est possible tant qu'ils n'appartiennent pas à la même classe thérapeutique. Il existe des spécialités, composées de l'association de plusieurs principes actifs, sur le modèle « palier I plus palier II » (paracétamol et tramadol, paracétamol et opium). On peut aussi associer un opioïde fort de longue durée d'action avec un palier I d'action courte.

Les opioïdes utilisées dans la prise en charge des douleurs cancéreuses sont des agonistes purs ; il ne doit jamais y avoir de prescription concomitante d'agoniste partiel (cf 1.2 Mécanisme d'action des opioïdes) comme la buprénorphine, qui diminuerait l'action du traitement antalgique mis en place. Afin d'éviter cette situation, il faut expliquer au patient qu'il se doit d'informer les professionnels de santé du traitement qu'il suit.

L'utilisation de thérapeutiques adjuvantes, coantalgiques est souhaitable et ce, à tous les paliers de l'échelle de l'OMS.

Ces thérapeutiques adjuvantes peuvent être médicamenteuses. Les anti-inflammatoires et les corticoïdes améliorent la prise en charge de la douleur en diminuant la composante inflammatoire. Les antidépresseurs et les anxiolytiques permettent de réguler la composante affective et émotionnelle et d'autres médicaments tels que les biphosphonates, les antispasmodiques et ceux inclus dans les protocoles de chimiothérapie ciblent le processus à l'origine de la douleur.

La prise en charge de la douleur n'est pas seulement médicamenteuse. Il existe de nombreuses thérapeutiques non médicamenteuses. La rééducation et l'exercice physique permettent de diminuer les douleurs induites par la mobilisation. La radiothérapie et la chirurgie agissent directement sur les masses néoplasiques. L'hypnose, la relaxation, la sophrologie, la psychothérapie permettent au patient de mieux appréhender la douleur.

L'objectif de ces traitements est le soulagement des douleurs du patient, leur évaluation et l'ajustement des thérapeutiques doivent être constants.

On peut considérer qu'un traitement de fond est efficace lorsque l'intensité moyenne de la douleur ressentie par le patient, sur une période de 12h ou plus, est nulle ou modérée pendant au moins 50% du temps.

## 1.2 MECANISME D'ACTION DES OPIOÏDES

Les opioïdes agissent au niveau des récepteurs opioïdes. Ces récepteurs sont activés par des ligands endogènes, les enképhalines, et permettent le contrôle des influx douloureux. Il existe trois types de récepteurs mu, kappa et delta, ainsi que de nombreux sous types.

L'effet produit par les différents opioïdes est déterminé par la nature de l'interaction de ces molécules avec les récepteurs.

Les agonistes purs vont mimer l'action du ligand naturel et activer le récepteur.

Les agonistes partiels, n'activent les récepteurs qu'en partie, il en découle un effet plafond, à partir d'une certaine dose, l'augmentation de la dose d'opioïde n'entraîne plus d'augmentation de l'antalgie.

Enfin les antagonistes se lient aux récepteurs sans l'activer.

L'activation des récepteurs opioïdes entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale et une diminution de la transmission du message douloureux.

On les retrouve à trois niveaux : périphérique, médullaire et centrale (Figure 13).

1. Au niveau périphérique, seuls les récepteurs mu et kappa sont présents. Leur activation entraîne une diminution de la libération des substances algogènes, telle que la substance P.
2. Au niveau médullaire, l'activation des récepteurs delta kappa et mu situés en pré et post-synaptiques dans les ganglions rachidiens et la corne postérieure de la moelle, entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale et une diminution de la libération de substance P.
3. Au niveau supra-médullaire, l'activation des récepteurs mu va lever l'inhibition d'un neurone inhibiteur, de la douleur ce qui va conduire à la stimulation au niveau du tronc cérébral, du noyau réticulé paragigantocellulaire (NRPG) et des neurones de la substance grise péri-acqueducale (SGPA) des noyaux du raphé magnus (NRM), qui vont à leur tour entraîner une libération de sérotonine et d'enképhaline dans la corne postérieure de la moelle.

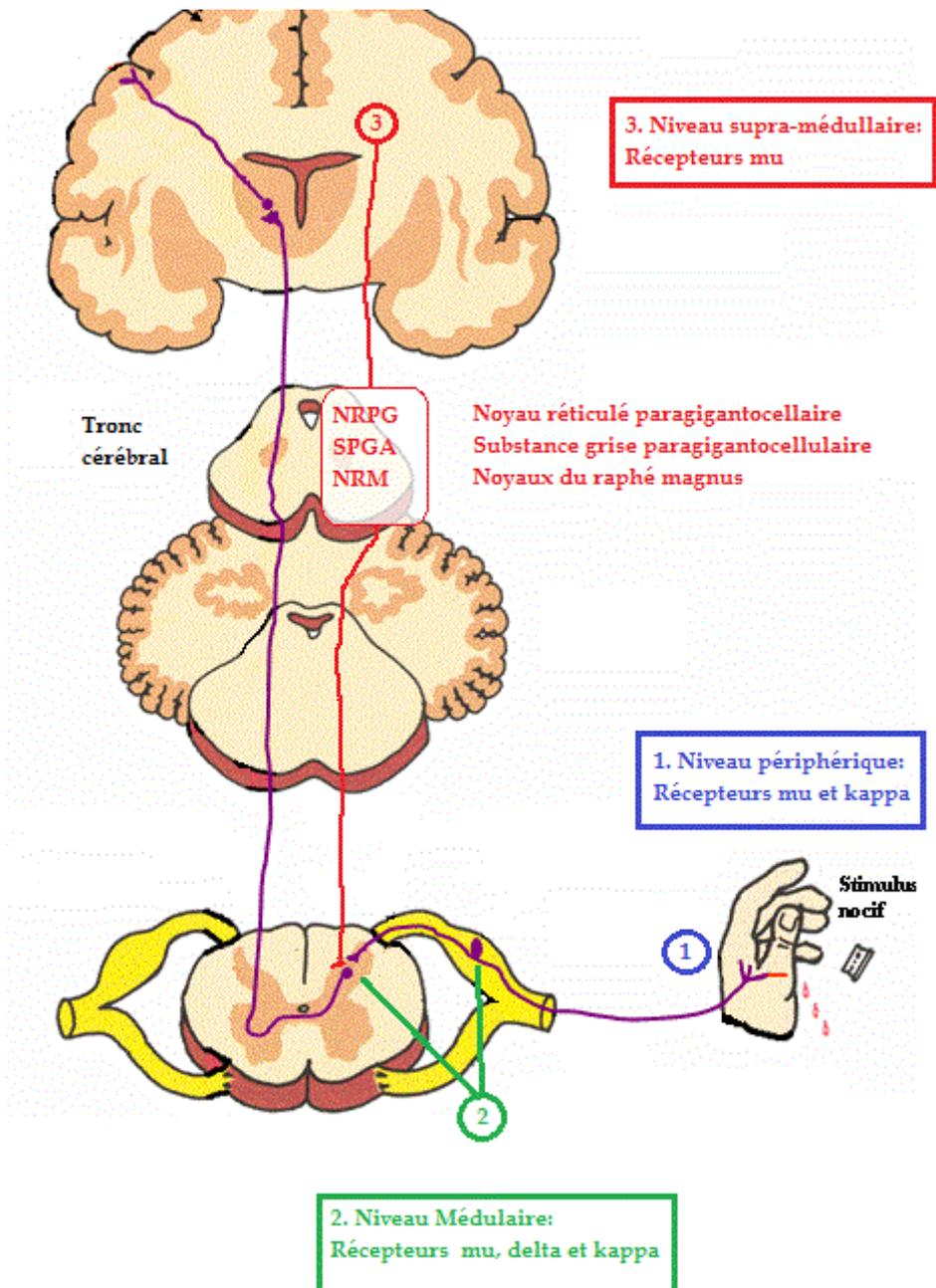


Figure 13: Localisation des récepteurs opioïdes impliqués dans le contrôle de la douleur d'après la Figure 2 *Extrait [05]*

### **1.3 LES OPIOÏDES FORTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE FOND DES DOULEURS CANCEREUSES**

Un traitement de fond est défini comme la prise d'au moins « 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ».

Dans les chapitres suivants nous allons voir les formes galéniques, les caractéristiques pharmacocinétiques ainsi que la place dans la stratégie thérapeutique de la morphine, de l'hydromorphone et de l'oxycodone. Le fentanyl transdermique sera traité dans un chapitre ultérieur.

### 1.3.1 La morphine

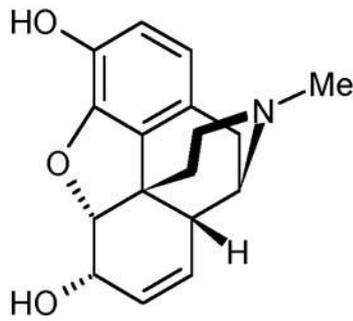


Figure 14: Structure chimique de la morphine. Extrait de [19]

La morphine (Figure 14) est l'opioïde de référence, elle est le premier opioïde à avoir été utilisé en thérapeutique. La morphine est un alcaloïde du pavot obtenue par extraction à partir de l'opium, et elle est le chef de file des autres opioïdes présentés ici dans la mesure où ils en sont des dérivés synthétiques ou hémisynthétiques.

D'un point de vue galénique, la morphine en sel de sulfate ou de chlorhydrate peut se présenter sous forme solide en comprimé ou gélule à libération immédiate ou prolongée, et en solution injectable ou buvable.

D'un point de vue pharmacocinétique, la morphine administrée par voie orale subit un effet de premier passage hépatique important, et une fixation aux protéines plasmatiques de l'ordre de 30 à 35%, ce qui limite sa biodisponibilité qui se situe dans un intervalle compris entre 20 et 50% de la dose administrée. La morphine, sous forme de sel, est peu liposoluble, par conséquent la fraction qui passe la barrière hématoencéphalique est faible. L'absorption est rapide, le pic plasmatique intervient au bout de 30 à 60 min, la demi-vie plasmatique est de 2 à 6h, ce qui permet une activité antalgique d'environ 4h, les formes galéniques à libérations prolongées permettent d'augmenter cette durée à 12h.

En thérapeutique, la morphine orale est l'antalgique de palier III à utiliser en première intention en cas de douleurs résistantes au palier I et II.

### 1.3.2 L'hydromorphone

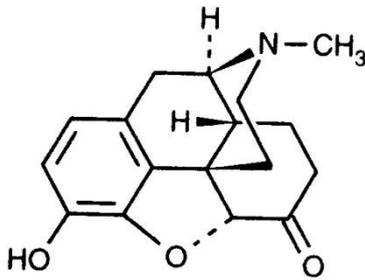


Figure 15: Structure chimique de l'hydromorphone *Extrait de [19]*

L'hydromorphone (Figure 15) est un dérivé hémisynthétique de la morphine, qui possède une sélectivité pour les récepteurs mu et delta. Son action est similaire à la morphine. Néanmoins les modifications apportées à la molécule de morphine (oxydation d'une fonction hydroxyle en cétone et hydrogénation d'une double liaison) ont eu pour

conséquence une augmentation de l'effet antalgique. L'hydromorphone est environ 7,5 fois plus puissante que la morphine.

L'hydromorphone est commercialisée sous forme de gélule à libération prolongée d'une durée d'action de 12h. La molécule agit au bout de 30 à 60 min, sa biodisponibilité d'environ 50% est légèrement supérieure à la morphine, la demi-vie est comprise entre 2h et 4h. La durée d'action en l'absence de mécanisme à libération prolongée est limitée à 2 ou 3h.

En thérapeutique l'hydromorphone est une molécule à utiliser en deuxième intention après échec de la morphine. Son indication est limitée au traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.

### 1.3.3 L'oxycodone

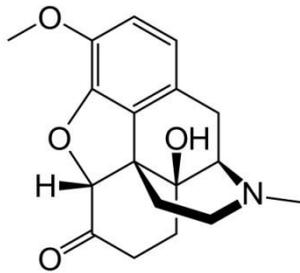


Figure 16: Structure chimique de l'oxycodone.  
Extrait de [19]

L'oxycodone (Figure 16) est un dérivé hémisynthétique d'un autre alcaloïde naturel du pavot, la codéine. L'oxycodone agit sur les récepteurs mu et kappa, et son activité antalgique par voie orale est deux fois supérieure à celle de la morphine.

Par voie orale l'oxycodone possède une biodisponibilité encore plus élevée que l'hydromorphone entre 60 et 85% du fait d'un faible effet de premier passage hépatique.

L'oxycodone est commercialisée sous plusieurs formes destinées à la voie orale, en injectable et orodispersible.

Les formes à libération prolongée (LP) permettent d'accroître la durée d'action jusqu'à 12h alors qu'elle n'est que de 1 à 2h pour la forme à libération immédiate (LI), mais le délai d'action augmente et passe à 2 ou 3h en LP pour 20 à 30 min en LI.

L'oxycodone possède une place identique à l'hydromorphone dans l'arsenal thérapeutique, c'est un antalgique de deuxième intention.

## **2 LE TRAITEMENT PAR FENTANYL TRANSMUQUEUX DES ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES**

Nous avons vu que l'ADP est un épisode douloureux intense et de courte durée. Le pic douloureux est atteint en 15 min et la durée médiane d'un ADP est de 30 min.

Pour pouvoir traiter efficacement un ADP il faut donc un médicament qui procure un effet antalgique dans les premières minutes qui suivent l'administration.

Pour ce faire il faut trouver une voie d'administration qui permet une absorption rapide et le bon principe actif.

### **2.1 LE FENTANYL : UNE MOLECULE DE CHOIX POUR LE TRAITEMENT DE L'ADP**

#### **2.1.1 Le choix de la voie d'administration**

##### La voie orale

Les médicaments opioïdes de classe III à libération immédiate, utilisés classiquement comme inter doses dans le traitement des douleurs cancéreuses, ne procurent un effet antalgique qu'au bout de 30 à 45 minutes après la prise. Ils ne peuvent donc soulager efficacement les douleurs liées aux ADP, « La morphine orale à libération immédiate a montré une réduction de l'intensité de la douleur comparable à celle du placebo » [20].

##### La voie intraveineuse

Elle permet une action rapide et possède une cinétique adéquate, l'effet antalgique est obtenu en moins de 15 min avec la morphine. Mais elle nécessite la présence d'un personnel qualifié pour pratiquer l'injection, et présent au moment de la crise douloureuse. Ce qui est difficilement réalisable en ambulatoire.

### La voie transmuqueuse

Les voies transmuqueuses buccale et nasale possèdent de nombreux avantages : l'absorption et le passage dans la circulation sanguine s'effectuent rapidement, la cinétique est proche de la voie intraveineuse. En n'empruntant pas le tractus digestif, la molécule active n'est pas exposée aux sécrétions digestives, et elle évite aussi l'effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité est donc meilleure que la voie orale, ce qui permet de diminuer les doses à administrer pour obtenir un même effet thérapeutique.

La voie transmuqueuse permet une auto-administration car elle est facile d'utilisation et non invasive. Elle est donc la voie de choix, mais pour pouvoir l'emprunter le principe actif choisi doit posséder :

**-un faible poids moléculaire** : Les muqueuses buccale et nasale possèdent une faible perméabilité pour les molécules de hauts poids moléculaires.

**-une forte lipophilie** : Le passage transmuqueux se fait de deux façons, soit en transcellulaire, soit en paracellulaire. La voie transcellulaire est la plus rapide, mais elle n'est favorable qu'aux composés lipophiles.

## 2.1.2 Le choix du principe actif

L'opioïde fort dont les caractéristiques intrinsèques répondent au mieux aux exigences imposées par la voie transmuqueuse est le fentanyl.

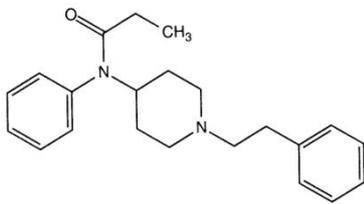


Figure 17: Structure chimique du fentanyl. Extrait de [19]

Le fentanyl (Figure 17) est un dérivé synthétique de la morphine. La puissance de son effet antalgique est une centaine de fois supérieure celle de la morphine. Cette différence s'explique par sa forte affinité pour les récepteurs mu ainsi que son importante lipophilie qui lui permet de passer facilement la barrière

hématoencéphalique [21].

La forte lipophilie de la molécule entraîne une fixation importante aux protéines plasmatiques de l'ordre de 80% et une accumulation dans les tissus adipeux et musculaires.

Les paramètres pharmacocinétiques varient en fonction des voies d'administration.

La métabolisation s'effectue au niveau hépatique, principalement par la mise en jeu du cytochrome P450.

Une faible fraction du fentanyl reste inchangée avant d'être éliminée par voie rénale. L'élimination des métabolites se fait à 90% par voie rénale et 10% fécale.

En thérapeutique le fentanyl a dans un premier temps été utilisé par voie intraveineuse en anesthésiologie, avant d'être utilisé pour ses propriétés antalgiques, par voies transdermique et transmuqueuse.

### Fentanyl transdermique

La forte lipophilie du fentanyl lui permet d'être administrée par voie transdermique. Les dispositifs d'administration transdermique du fentanyl ou patch, permettent d'assurer une antalgie durant une période de 72h. Ils simplifient la prise en charge du traitement, par rapport aux opioïdes à libération prolongée, administrés par voie orale, qui nécessitent une prise toutes les 12 heures. Un autre avantage de la voie transdermique sur la voie orale est l'absence d'effet de premier passage hépatique.

Le fentanyl transdermique est indiqué dans les douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques. En cas de douleur stable, il est une alternative de premier choix lorsque les traitements par voie orales sont impossibles. La dose de fentanyl à administrer est estimée par rapport aux besoins en analgésiques morphiniques du patient sur 24h (Tableau IV), l'équi-analgésie est atteinte avec 25µg/h de fentanyl transdermique pour une posologie de 60mg/24H de morphine per os.

**Tableau IV: Doses d'équi-analgésie entre le fentanyl transdermique en µg/h et la morphine en mg/24h**

<b>DOSES D'EQUI-ANALGESIE</b>						
Morphine orale (mg/24h)	≤90	91 à 150	151 à 210	211 à 270	451 à 510	>690
Fentanyl transdermique (µg/h)	25	50	75	100	200	300

## Fentanyl transmuqueux

Depuis 2002, 7 spécialités ont obtenu une AMM en France (Figure 18) pour la même indication « le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. » Toutes utilisent le fentanyl comme principe actif.



Figure 18: Date d'obtention d'AMM des médicaments des ADPc d'après [20] [22] [23] [24] [25] [26] [27]

Même si toutes ces spécialités possèdent le même principe actif, leurs galéniques différentes conditionnent un mode d'administration ainsi qu'une cinétique d'absorption particulière pour chacune d'entre elles. Nous allons les détailler séparément en fonction de la voie transmuqueuse utilisée, voie buccale ou nasale.

## **2.2 LE FENTANYL TRANSMUQUEUX PAR VOIE BUCCALE**

La muqueuse buccale constitue la paroi interne de la cavité buccale. Elle n'est pas uniforme et sa constitution varie selon la localisation. Il existe différents lieux possibles d'application du fentanyl transmuqueux :

-La muqueuse jugale : « est séparée du muscle buccinateur par un tissu conjonctif et adipeux abondant avec de nombreuses glandes salivaires accessoires »

-Le plancher de la bouche : « la muqueuse y revêt les glandes sublinguales. Elle présente deux saillies, les caroncules sublinguales, qui sont obliques d'arrière en avant et dessinent un V dont le sommet est situé sur la ligne médiane. Sur ces saillies s'abouchent les nombreux canaux excréteurs des glandes sublinguales. »

-Les gencives : « la muqueuse circonscrit le collet des dents et recouvre l'os alvéolaire auquel elle est étroitement fixée. Entre face externe de la gencive et muqueuse jugale se creuse le sillon vestibulaire. » [28]

## 2.2.1 Actiq®

### Présentation

L'Actiq® est le chef de file des spécialités destinées au traitement des ADP, il a été commercialisé dès 2002 par le laboratoire Cephalon (racheté depuis par le laboratoire TEVA).

Chaque boîte contient 3 unités de prise, conservées individuellement dans des blisters thermoformés et un conteneur de récupération des doses utilisées (Figure 19).



Figure 19: Emballage d'Actiq® avec son conteneur de récupération des doses usagées

Le fentanyl sous forme de citrate est contenu dans un comprimé blanc, fixé par une colle alimentaire à l'applicateur en plastique (Figure 20).

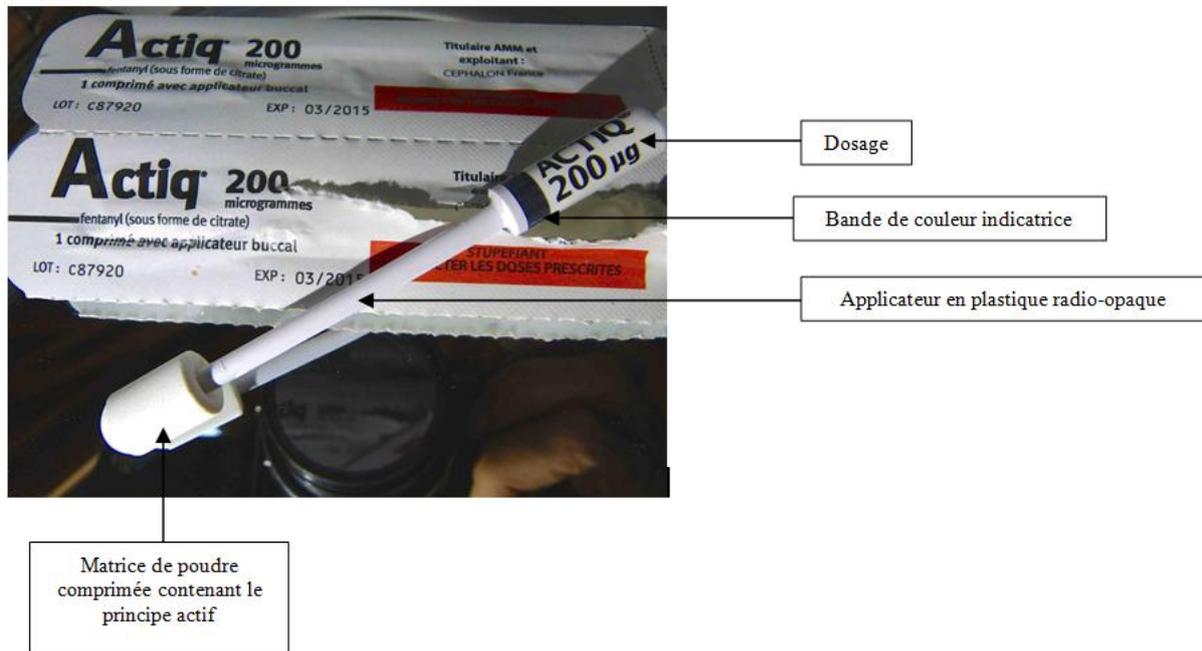


Figure 20: Applicateur d'Actiq®. Extrait de [29]

L'Actiq® est proposé à différents dosages :

- 200 microgrammes
- 400 microgrammes
- 600 microgrammes
- 800 microgrammes
- 1600 microgrammes

### Mode d'administration

La prise se fait en dehors des repas, le patient peut boire un peu d'eau avant la prise pour humidifier sa bouche.

L'applicateur ne doit pas être sorti du blister avant l'utilisation.

Le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue (Figure 21). Le comprimé doit fondre au contact de la joue. Afin d'améliorer le degré d'exposition il faut le déplacer le long de la muqueuse et le retourner souvent. Le comprimé ne doit ni être croqué, sucé ou mâché.

La dissolution du comprimé d'Actiq® prend environ 15min. Si la douleur persiste au-delà de 15min après la dissolution du comprimé, il faut reprendre une deuxième dose.

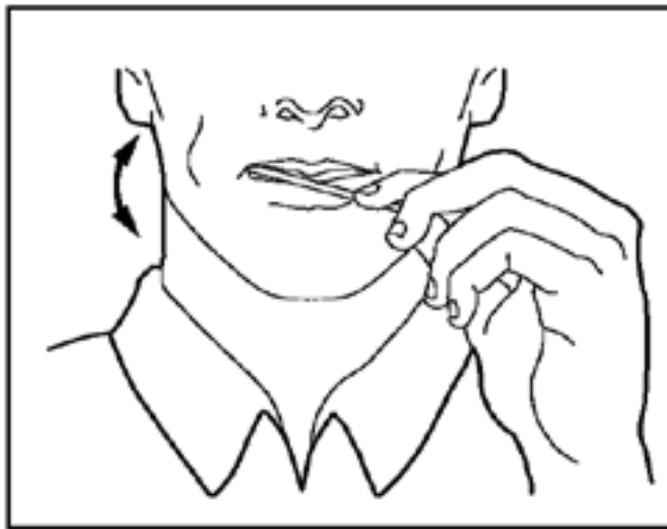


Figure 21: Schéma d'administration de l'Actiq®.  
Extrait de [30]

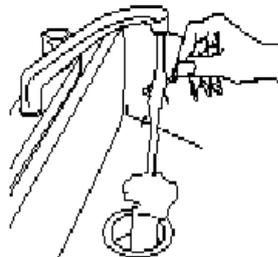
### Précaution d'utilisation

Quel que soit le dosage, la quantité de fentanyl présente dans une unité d'Actiq® peut être mortelle et plus particulièrement pour un enfant qui pourrait être attiré par l'aspect de sucette du médicament.

La conservation de l'Actiq® doit se faire hors de portée des enfants.

Lorsqu'une unité est consommée, l'applicateur doit être placé dans le conteneur prévu à cet effet.

Si toute la dose présente sur l'applicateur n'est pas entièrement consommée lors de la prise, le résidu doit être placé sous de l'eau chaude jusqu'à dissolution complète (Figure 22). Si cela n'est pas possible, placer l'applicateur dans le conteneur. Le conteneur ainsi que les doses non utilisées doivent être rapportés au pharmacien pour entrer dans le circuit de destruction.



**Figure 22: Elimination d'une dose d'Actiq® partiellement consommée. Extrait de [30]**

## Pharmacocinétique

Le respect du mode d'administration est important car seulement « 25% de la dose totale de fentanyl sont absorbés en 5 à 10 min par la muqueuse buccale et deviennent disponibles au niveau systémique » [18]. Les 75% restants sont déglutis par la salive et pris en charge par le tractus digestif. Si le comprimé est croqué, sucé ou mâché, la fraction déglutie augmente (Figure 23). Seulement 1/3 de la fraction déglutie devient disponible sur le plan systémique, le reste étant perdu lors de l'effet de premier passage hépatique et intestinal.

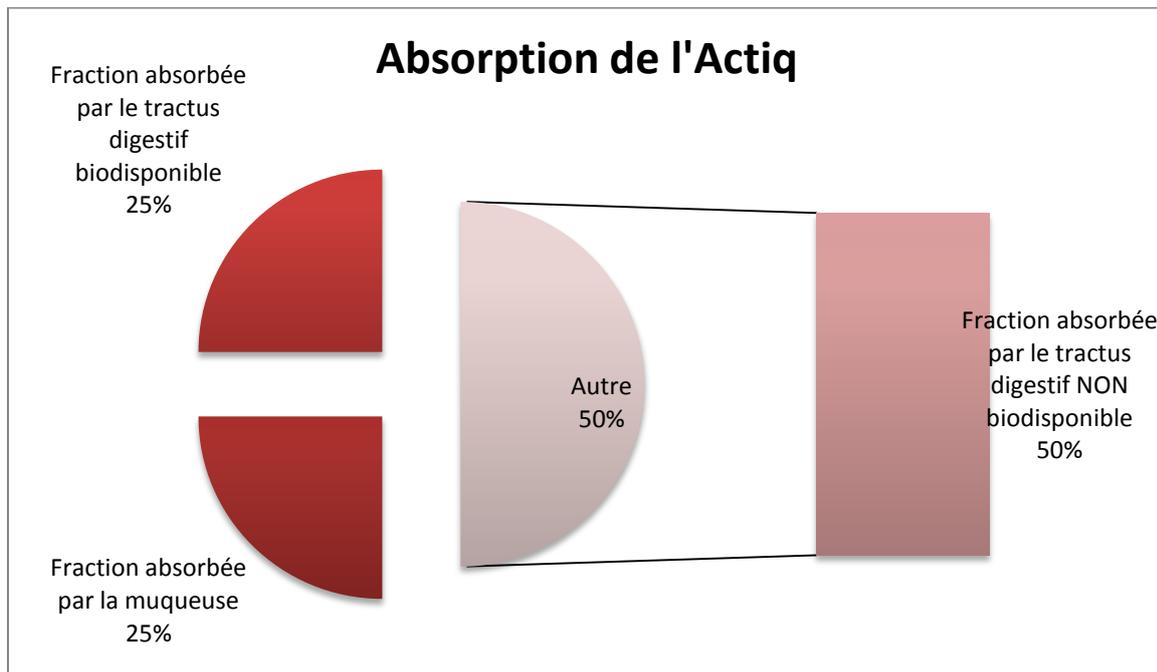


Figure 23: Répartition des fractions de fentanyl absorbées avec Actiq®

Au final seulement 50% de la dose initiale est biodisponible.

La fraction absorbée par le tractus digestif est responsable d'un effet retard et explique le maintien d'une antalgie pendant environ 2H.

Les processus d'éliminations conduisent à une demi-vie terminale de 7h.

## 2.2.2 Effentora®

### Présentation

La spécialité Effentora® (Figure 24) est commercialisée depuis 2008 par le laboratoire Cephalon et depuis 2014 par le laboratoire TEVA.



Figure 24: Emballages d'Effentora® Extrait de [31]

La galénique d'Effentora® repose sur le système Oravescent® : le comprimé d'Effentora® est un comprimé gingival effervescent. Au contact de l'eau, plusieurs réactions chimiques ont lieu ce qui entraînent la libération de CO<sub>2</sub> et du principe actif. Le système permet aussi de réguler le pH auquel la libération du principe actif a lieu. Le principe actif peut être ionisé ou non ionisé, le rapport entre les deux formes varie en fonction du pH. La forme non ionisée est fortement lipophile, et par conséquent bénéficie d'un meilleur passage transmuqueux. Le système Oravescent® permet de favoriser cette forme en ajustant le pH et ainsi d'optimiser l'absorption du fentanyl. Les dosages disponibles sont 100, 200, 400, 600 et 800 microgrammes.

### Mode d'administration

Au moment de la survenue d'un ADP, le patient doit retirer un comprimé de la plaquette thermoformée.

Le comprimé doit ensuite être placé entre la gencive et la joue au niveau d'une molaire (Figure 25). La prise en sublinguale est possible.

La dissolution du comprimé dure entre 14 et 25 min, le comprimé ne doit pas être mâché, sucé, ou croqué. Au bout de trente minutes, si la totalité du comprimé n'est pas dissoute, le patient peut avaler le restant avec un verre d'eau.



Figure 25: Schéma d'administration de l'Effentora®. Extrait de [31]

### Précaution d'utilisation

Il faut être prudent lors de la sortie du médicament du blister thermoformé. Contrairement à d'autres médicaments il ne faut pas exercer de pression sur les alvéoles de la plaquette pour faire sortir le comprimé au travers de la feuille de couverture. Cela risque d'endommager le comprimé, d'entraîner sa détérioration ou sa perte et donc de disséminer du principe actif dans l'environnement proche.

Pour une extraction correcte du médicament, il faut détacher une alvéole du reste de la plaquette, en suivant les lignes prédécoupées. Puis il faut plier l'alvéole le long de la ligne tracée avant de retirer le film de couverture (Figure 26).



Figure 26: Schéma d'ouverture du blister d'Effentora®. Extrait de [31]

## Pharmacocinétique

L'absorption par la muqueuse buccale représente 50% de la dose.

L'autre moitié est prise en charge par le tractus digestif 30% (soit 15% de la dose initiale échappent aux effets de premier passage (Figure 27).

La biodisponibilité totale du fentanyl est de 65% avec l'Effentora®.

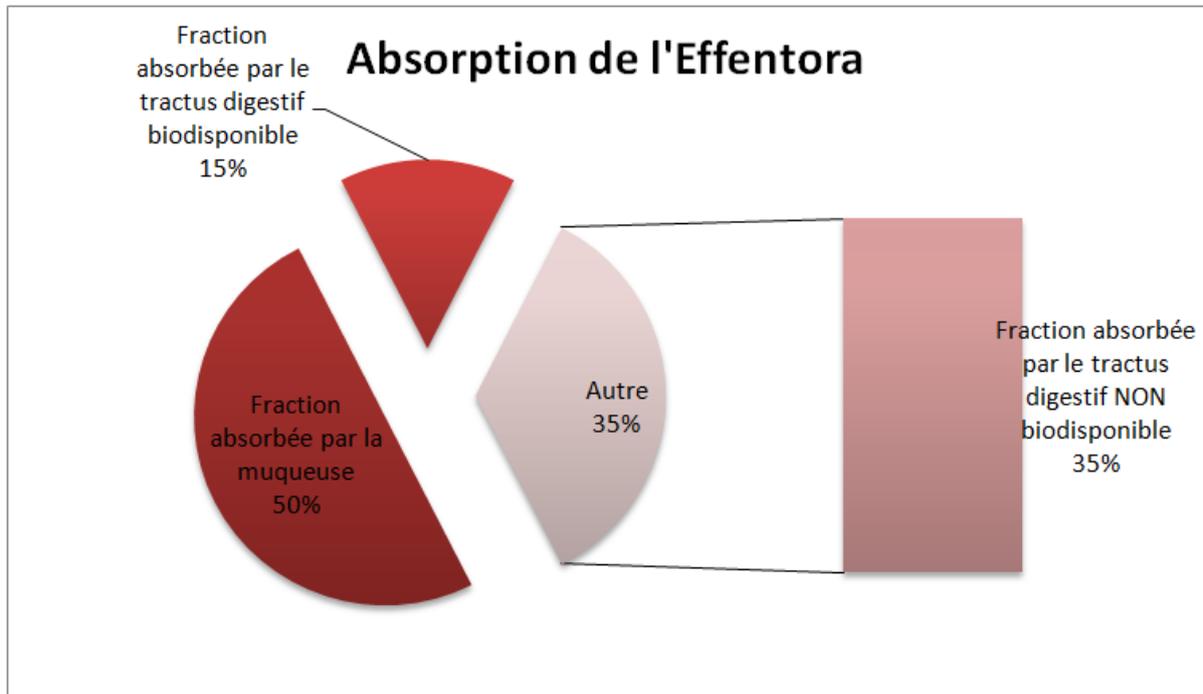


Figure 27: Répartition des fractions de fentanyl absorbées avec Effentora®

## 2.2.3 Abstral®

### Présentation

Le laboratoire ProStrakan possède une AMM pour la spécialité Abstral® (Figure 28) depuis 2009.



Figure 28: Emballages d'Abstral®. Extrait de [32]

Le fentanyl est contenu dans des comprimés sublinguaux.

Il existe 6 dosages différents, afin d'éviter les erreurs, la couleur de l'emballage et la forme du comprimé sont différentes pour chacun des dosages (Figure 29).

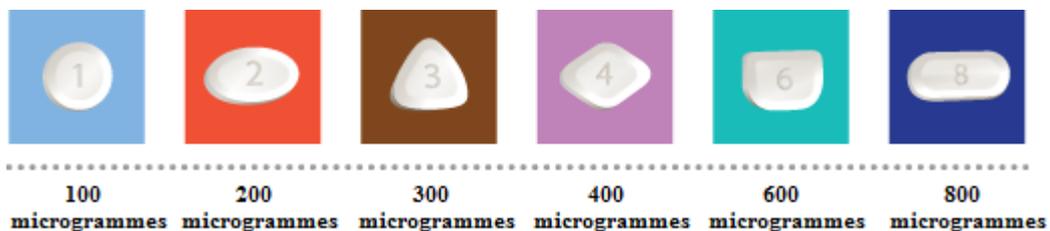


Figure 29: Formes des comprimés d'Abstral® en fonction des dosages Extrait de [33]

### Mode d'administration

Lors de la survenue d'un ADP, le comprimé d'Abstral® doit être placé rapidement, le plus loin possible sous la langue.

Si le patient souffre de sécheresse buccale la prise du médicament peut être précédée d'un verre d'eau, afin d'humidifier la muqueuse buccale.

Le comprimé ne doit ni être croqué, mâché ou avalé. Il ne faut ni manger ni boire avant la fin de la dissolution du comprimé.

## Précaution d'utilisation

Pour éviter toute perte ou dissémination lors de la prise du médicament, il ne faut pas essayer de sortir le comprimé du blister en appuyant directement sur l'alvéole.

Le patient doit détacher une alvéole du reste de la plaquette en suivant les perforations.

Puis il faut plier la feuille d'aluminium au niveau du marquage vert, avant de retirer le film d'aluminium pour récupérer le comprimé (Figure 30).



Figure 30: Blister d'Abstral® :  
Extrait de [29]

## Pharmacocinétique

Le fentanyl est absorbé rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal après avoir été dégluti avec la salive.

La biodisponibilité absolue d'Abstral® est de 54%.

Il est à noter qu'il existe une bioéquivalence entre la prise d'une dose sous la forme d'un ou plusieurs comprimés, la prise d'un comprimé de 200 microgrammes est bioéquivalente à la prise de 2 comprimés de 100 microgrammes.

## 2.2.4 Breakyl®

### Présentation

Breakyl® (Figure 31) est la première spécialité commercialisée à utiliser la technologie

BEMA® (BioErodibleMucoAdhesive) du laboratoire Biodeliverysciences [34].

L'AMM est possédée depuis 2011 par le laboratoire Meda pharma.



Figure 31: Emballages de Breakyl®. Extrait de [36]

La spécialité se présente sous la forme d'un film orodispersible à 2 faces, l'une rose et l'autre blanche.

La face rose qui contient le principe actif est destinée à être appliquée contre la muqueuse jugale. La face blanche, face visible dans la cavité buccale après administration, est peu perméable et limite le passage du principe actif dans la salive, ce qui permet de diminuer la fraction de fentanyl absorbée par voie digestive et par conséquent d'augmenter celle absorbée par voie transmuqueuse. 5 dosages du Breakyl® sont commercialisés, la taille des films orodispersibles varie avec le dosage (Figure 32).

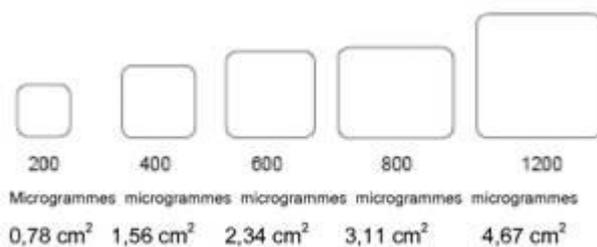
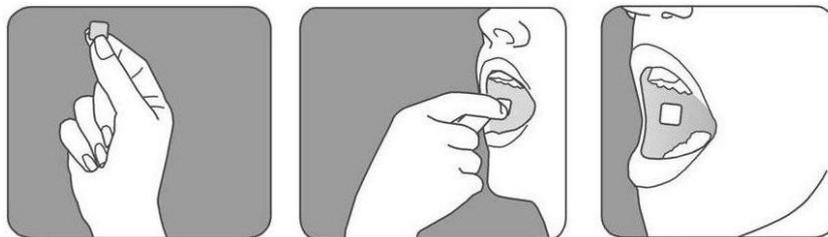


Figure 32: Tailles des films orodispersibles de Breakyl® en fonction des dosages. Extrait de [35]

### Mode d'administration

Avant l'application du Breakyl®, le patient doit préalablement humidifier l'intérieur de sa joue, soit à l'aide de sa langue soit en se rinçant la bouche à l'eau.

Le film orodispersible doit être manipulé avec des mains sèches, et être placé de façon à ce que la face rose soit en contact avec la muqueuse et que la face blanche soit visible. Pour assurer l'adhésion, le film doit être maintenu en place, par une légère pression du doigt, pendant 5 secondes au moment de la pose (Figure 33).



**Figure 33: Mise en place d'un film de Breakyl®. Extrait de [36]**

Après la pose, le patient peut boire au bout de 5min. Par contre avant la dispersion totale du film, il ne pourra pas manger et devra éviter de toucher le film avec sa langue ou ses doigts.

La dissolution complète du film peut prendre 15 à 30min.

Le film de Breakyl® ne doit ni être mâché, ni être avalé.

## Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue est de 71%, 51% proviennent du passage transmuqueux les 20% restants correspondent à la fraction ayant échappé aux effets de premier passage après absorption par le tractus gastro-intestinal (Figure 34).

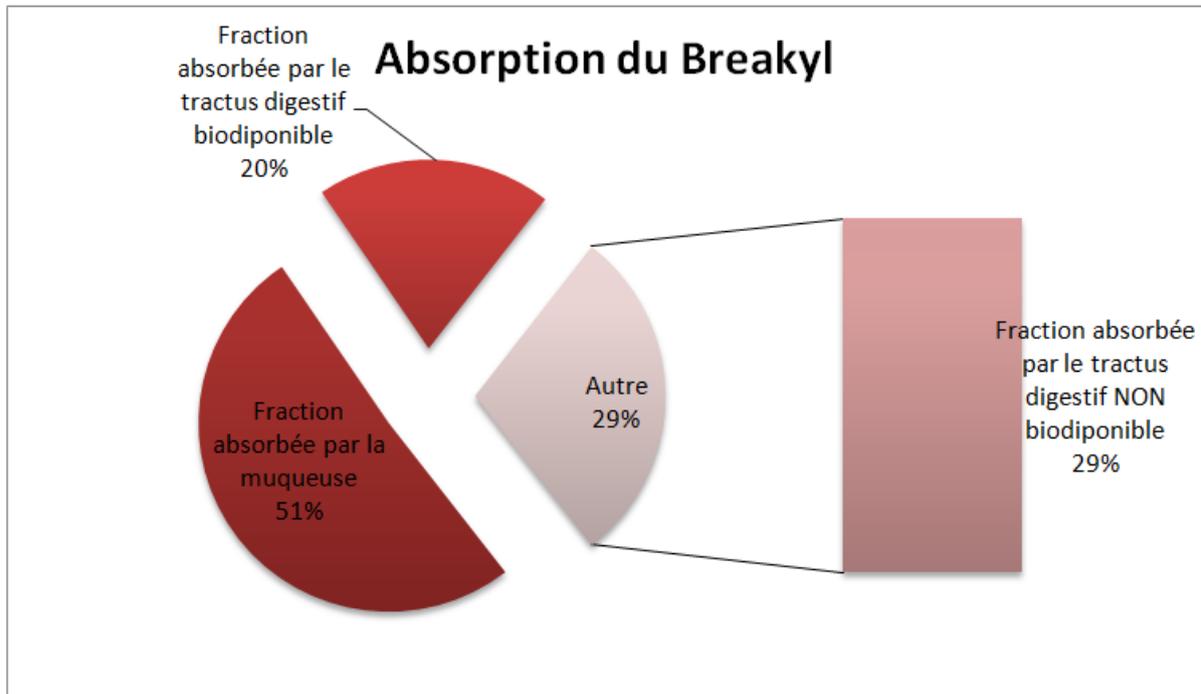


Figure 34: Répartition des fractions de fentanyl absorbées avec Breakyl®

## 2.2.5 Recivit®

### Présentation

Dernier médicament en date à avoir reçu une AMM dans le cadre de la prise en charge des ADP, le Recivit® (Figure 35) délivre le citrate de fentanyl sous la forme de comprimés sublinguaux. Il est commercialisé par le laboratoire Grünenthal.



Figure 35: Emballages de Recivit®. Extrait de [37]

Il existe 7 dosages :

- 67 microgrammes en boîte de 30 comprimés et 15 comprimés
- 133 microgrammes en boîte de 30 comprimés et 15 comprimés
- 267 microgrammes en boîte de 30 comprimés
- 400 microgrammes en boîte de 30 comprimés
- 533 microgrammes en boîte de 30 comprimés
- 800 microgrammes en boîte de 30 comprimés

### Mode d'administration

Les comprimés de Recivit® ne doivent ni être croqués, avalés ou mâchés, mais être placés dans la cavité sublinguale jusqu'à leur dissolution complète qui dure environ 30 minutes. Pendant cette période les patients ne peuvent ni boire ni manger. À la fin des 30 min, si la dissolution n'est pas complète les morceaux restants peuvent être avalés.

### Précaution d'utilisation

Pour maintenir l'intégrité du comprimé et éviter toute dissémination, le comprimé de Recivit® ne doit pas être récupéré en le poussant au travers de l'opercule.

Il faut d'abord décoller le bord de l'opercule, puis retirer délicatement le comprimé.

### Pharmacocinétique

Le fentanyl est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité absolue du Recivit® n'a pas été étudiée, mais elle est estimée à 70%.

## **2.3 LE FENTANYL TRANSMUQUEUX PAR VOIE NASALE**

La muqueuse nasale est constituée par un épithélium qui repose sur une lame basale, elle-même soutenue par un chorion (tissu conjonctif lâche très vascularisé).

L'absorption est élevée pour les molécules de faible poids moléculaire, la vascularisation riche permet un passage rapide au niveau systémique en évitant un effet de premier passage hépatique. La surface d'échange que représente la muqueuse nasale est d'environ 160cm<sup>2</sup> ce qui est faible par rapport à la surface d'échange offerte par le tractus gastro-intestinal.

L'épithélium cilié de la muqueuse est à l'origine d'un flux muco-ciliaire qui limite le temps d'absorption du médicament.

### 2.3.1 Instanyl®

#### Présentation

Spécialité mise sur le marché par le laboratoire Nycomed, racheté en 2011 par le groupe pharmaceutique japonais Takeda.

Le citrate de fentanyl est présenté sous forme d'une solution pour pulvérisation nasale. La spécialité contient un pulvérisateur et une boîte à ouverture sécurisée.

Il existe 3 dosages 50, 100 et 200 microgrammes par dose. En boîte de 6 flacons unidoses, chaque dispositif étant contenu dans un blister individuel (Figure 36) et aussi en flacon multidoses avec une capacité de 10 doses (Figure 37).



Figure 36: Instanyl® unidoses leurs blisters. *Extrait de [38]*



Figure 37: Instanyl en flacon multidoses et leurs boîtiers sécurisés. *Extrait de [38]*

### Mode d'administration

Le patient doit se tenir debout ou assis pour l'administration, il faut retirer le capuchon de protection et s'il s'agit de la première utilisation, il est nécessaire d'amorcer le pulvérisateur (uniquement pour le dispositif multidoses), jusqu'à obtenir une fine brume.

La tête du patient doit être légèrement inclinée vers l'avant. Pour l'administration (Figure 38), il faut fermer une narine en appuyant dessus avec un doigt et insérer dans l'autre narine l'embout du flacon sur environ 1cm. Il faut ensuite appuyer sur la pompe rapidement tout en inspirant par le nez pour délivrer une dose.



**Figure 38: Schéma  
d'administration d'Instanyl®.**  
*Extrait de [38]*

### Précaution d'utilisation

- Flacon multidoses :

Afin de limiter l'accès aux enfants à l'Instanyl® le médicament est contenu dans une boîte disposant d'un système d'ouverture sécurisée.

Il faut exercer une pression sur 3 des côtés de la boîte de façon simultanée (Figure 39).

D'une main il faut exercer avec le majeur et le pouce une pression sur les languettes situées sur les petits côtés de la boîte.

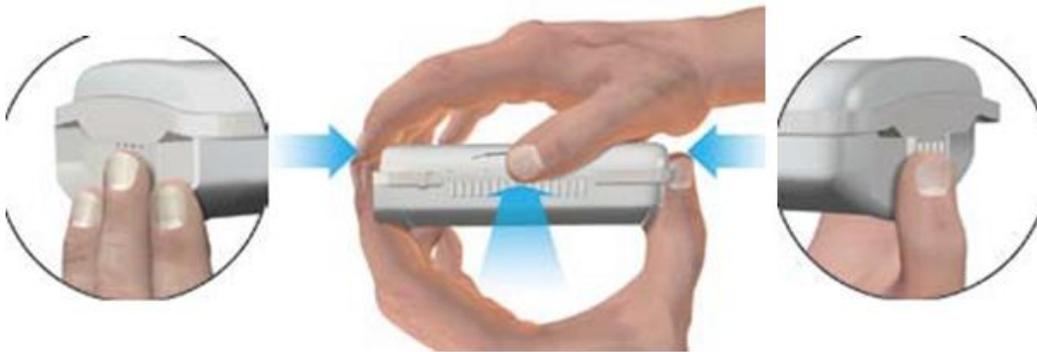


Figure 39: Schéma d'ouverture du boîtier sécurisé d'Instanyl® (1). Extrait de [38]

Avec l'autre main exercé une pression avec le pouce sur le grand côté, puis tirer pour ouvrir la boîte.

Après utilisation, replacer le pulvérisateur dans la boîte, la refermer en s'assurant qu'elle soit bien clipsée (Figure 40).



Figure 40: Schéma d'ouverture du boîtier sécurisé d'Instanyl® (2). Extrait de [38]

- Unidose :

Pour ouvrir le blister, découper à l'aide d'une paire de ciseaux le long de la ligne pointillée, puis retirer le film de protection (Figure 41).



Figure 41: Schéma d'ouverture du blister unidose d'Instanyl®. Extrait de [38]

### Pharmacocinétique

Le fentanyl est rapidement absorbé par la muqueuse nasale, et présente une biodisponibilité absolue de 89%.

### 2.3.2 Pecfent®

#### Présentation

Pecfent® (Figure 42) est commercialisé depuis 2010 par le laboratoire Archimedes pharma, racheté en juillet 2014 par ProStrakan. Pecfent utilise la technologie PecSys : elle consiste à la formation d'un gel de pectine à la surface de la muqueuse, qui permet de meilleures conditions d'absorption du principe actif par la muqueuse.

Le citrate de fentanyl est délivré sous la forme d'une solution pour pulvérisation nasale.

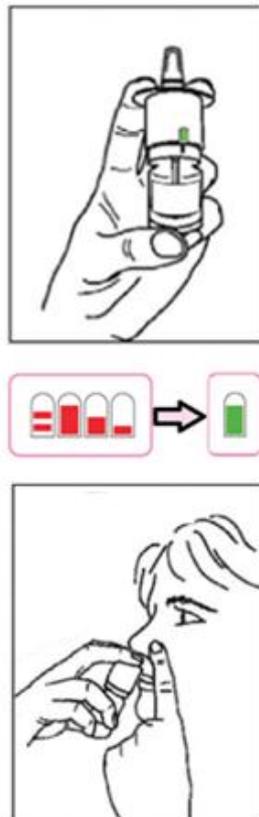


Figure 42: Emballages de Pecfent® et leurs boîtiers sécurités. Extrait de [32]

La spécialité existe sous 2 dosages 100 microgrammes et 400 microgrammes. Il existe des conditionnements de 1 ou 4 flacons pour chaque dosage. Le flacon pulvérisateur contient 8 doses et il est fourni avec un boîtier sécurité enfant.

### Mode d'administration

Avant toute utilisation, le capuchon protecteur doit être retiré. Lors de la première utilisation, il est nécessaire d'amorcer le pulvérisateur (Figure 43), jusqu'à l'apparition d'une barre verte dans le compteur de dose (3 à 4 amorçages devraient être suffisants). Pour l'administration, enfoncer l'embout d'environ 1cm dans une narine, boucher l'autre, puis effectuer une pression jusqu'à entendre un « clic ». Le compteur de dose indiquera qu'une dose supplémentaire a été délivrée.



**Figure 43: Amorçage et administration de Pefent®**  
*Extrait de [32]*

### Précaution d'utilisation

Pour ouvrir le boîtier sécurité enfant il faut à l'aide du pouce et de l'index, exercer une pression dans les cavités latérales, puis appuyer sur le bouton situé en haut du boîtier (Figure 44).

Après chaque utilisation l'embout protecteur doit être repositionné avant de remettre le flacon dans le boîtier sécurité enfant.

La conservation du produit est limitée à 14 jours après l'ouverture et 5 jours après la dernière utilisation. Il est recommandé au patient de noter la date d'ouverture dans l'emplacement prévu à cet effet sur le boîtier sécurité.



**Figure 44: Manipulation du boîtier sécurité enfant Pecfent® Extrait de [32]**

### Pharmacocinétique

La technologie PecSys permet d'améliorer les conditions d'absorption du principe actif, à dose équivalente (200 microgrammes) Pecfent possède par rapport à l'Actiq, un T<sub>max</sub> (temps au bout duquel la concentration systémique maximum est atteinte) plus court 15min contre 1h30min pour l'Actiq® et une biodisponibilité relative de 120% vis-à-vis de l'Actiq® 200microgrammes.

## **2.4 TITRATION DES TRAITEMENTS DES PATIENTS PRESENTANT DES ADPc**

### **2.4.1 Définition de la titration**

La titration est un procédé d'ajustement des posologies, qui a pour but de rendre le plus efficient possible le traitement, l'objectif étant de soulager les douleurs du patient avec la posologie la plus faible possible. En limitant les doses utilisées au strict nécessaire, on limite le risque de survenue d'effets indésirables.

Le procédé est désigné sous les termes de « titration initiale » lorsqu'il est utilisé pour la première fois lors de la mise en place d'un traitement par opioïde fort.

Durant la phase de titration, de nombreuses auto-évaluation et hétéro-évaluation sont effectuées afin d'ajuster le traitement, jusqu'à obtenir un soulagement satisfaisant des douleurs.

### **2.4.2 Titration d'un traitement de fond**

Le schéma de prise consiste en un traitement quotidien à dose fixe, le plus souvent sous la forme d'opioïdes à libération prolongée, additionnée de la prise de doses de « secours », les interdoses.

Les opioïdes utilisés pour les interdoses sont d'action rapide avec une demi-vie courte pour éviter tout phénomène d'accumulation comme les formes à libération immédiate de la morphine, de l'oxycodone et de l'hydromorphone.

La prise des interdoses se fait à la demande, la posologie est d'une interdose toutes les 4h au maximum. Les interdoses doivent correspondre à  $1/10^{\text{ième}}$  de la dose journalière d'opioïde.

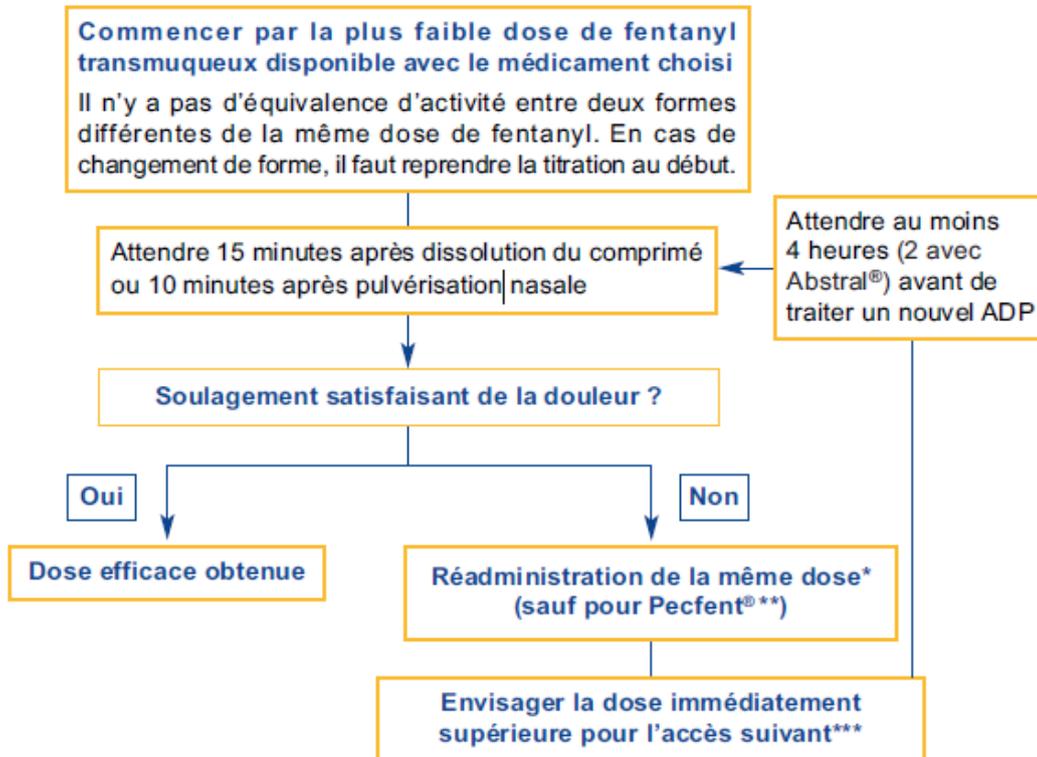
Si la douleur du patient est mal soulagée et nécessite la prise de plus de 6 interdoses par 24h, cela donne lieu à une réévaluation du traitement de fond, avec par exemple comme conséquence une augmentation de la dose quotidienne.

### **2.4.3 Titration du traitement des ADP**

Lors de l'instauration d'un traitement par fentanyl transmuqueux, une phase de titration est nécessaire. Même s'il existe un fort lien statistique entre la dose administrée pour le traitement de fond, on commence toujours par le dosage le plus faible de la spécialité choisie [39]. Cela peut être considéré comme une perte de temps dans la recherche de la dose effective, néanmoins la sécurité du patient est prioritaire. L'arbre décisionnel (Figure 45) utilisé pour la phase de titration est similaire pour toutes les formes de fentanyl transmuqueux [40].

Comme nous l'avons vu précédemment, la biodisponibilité et la cinétique d'absorption du fentanyl varient d'une spécialité à l'autre, il n'y donc pas d'équivalence possible et une titration est nécessaire en cas de changement de spécialité. Ce qui a donné lieu à une alerte par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé): « Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables en déterminant la dose minimale efficace pour chaque patient, il est indispensable que le patient soit étroitement surveillé pendant la période de titration du traitement. Par ailleurs, ces spécialités ne sont pas équivalentes entre elles. En cas de remplacement de l'une par une autre, il est nécessaire de recommencer la procédure de titration. » [41].

## Traitement des accès douloureux paroxystiques (patient sous traitement de fond antalgique à posologie stable)



\* Pour Abstral® : administration de 100 µg si la dose précédente était de 100 à 300 µg, administration de 200 µg si la dose précédente était de 400 ou 600 µg.

Pour Effentora® : le second comprimé ne doit être pris que 30 minutes après le premier.

Pour Instanyl® : la réadministration se fait dans l'autre narine.

\*\* Pour Pecfent® : l'efficacité doit être évaluée sur les 30 minutes suivant l'administration. En cas d'échec, pas de réadministration de la même dose.

\*\*\* Pour Pecfent® : 2 pulvérisations de 100 µg (une dans chaque narine) si la dose précédente était de 100 µg, 2 de 400 µg si la dose précédente était de 400 µg.

Figure 45: Arbre décisionnel de la titration des traitements des ADPc. Extrait de HAS : Bon usage du médicament, les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer [40]

## **2.5 EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS DES ADPc**

Un effet indésirable se définit comme une « réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ».

### **2.5.1 Les effets indésirables liés au mode d'administration**

L'administration transmuqueuse buccale est susceptible de provoquer des ulcérations de la bouche, une inflammation et des saignements des gencives, une affection de la langue...

L'administration transmuqueuse nasale peut entraîner une sensation de gêne nasale, une rhinorrhée, une épistaxis, une perforation de la cloison nasale...

### **2.5.2 Les effets indésirables liés au principe actif**

Même si les antalgiques de palier III possèdent des sélectivités et des affinités différentes vis-à-vis des récepteurs opioïdes, ils partagent néanmoins les mêmes effets indésirables. Leurs actions ne se limitent pas aux récepteurs qui entrent en jeu dans le mécanisme de la douleur, ils agissent à différent niveau de l'organisme, sur différents systèmes, appareils et organes :

- Le système nerveux : Les opioïdes ont une action psychomotrice qui entraîne soit une sédation ou plus rarement une réaction paradoxale d'agitation (plus fréquente aux âges extrêmes de la vie). L'action psychoaffective des opioïdes entraîne euphorie, diminution de l'émotivité et mal-être. Enfin l'action hypnotique est liée à une dépression des centres nerveux au niveau sous-cortical.
- Le système respiratoire : Les opioïdes provoquent une dépression des centres bulbaires, qui ont un rôle dans la détection des hypoxémies, des hypercapnies et dans la régulation de la fréquence respiratoire ce qui peut engendrer une dépression respiratoire. Il y a aussi dépression des centres responsables de la toux.

- Le système cardiovasculaire : La stimulation centrale du nerf vague provoque bradycardie et hypotension.
- Le système digestif : La stimulation de l'area postrema entraîne nausées et vomissements. L'inhibition des fibres musculaires lisses gastriques provoque une diminution de la vidange gastrique et l'inhibition des fibres musculaires lisses longitudinales ainsi que l'augmentation du tonus des fibres circulaires des sphincters sont à l'origine de constipations.
- Le système endocrinien : La prise d'opioïdes entraîne une diminution de la sécrétion d'ACTH (adrénocorticotrophine), de TSH (hormone thyroïdienne) et LH (hormone lutéinisante), et une augmentation de la sécrétion de prolactine.
- Action sur l'œil : La stimulation d'un noyau parasympathique du nerf moteur oculaire provoque un myosis.
- Appareil urinaire : L'augmentation du tonus des fibres circulaires des sphincters et diminution du tonus des fibres longitudinales vésicales est à l'origine de problèmes de rétention urinaire.

La plupart des effets indésirables ne sont présents qu'à l'instauration du traitement et disparaissent avec le temps ; c'est le cas des nausées, des vomissements, des somnolences et des dysuries.

La constipation persiste dans le temps et sa présence est constante. On a aussi constaté des cas de myoclonie et de crise convulsive mais le mécanisme impliqué est peu connu.

Les cauchemars, l'excitation et les hallucinations sont des manifestations moins fréquentes.

La dépression respiratoire, même si elle est possible aux posologies analgésiques, est surtout un signe de surdosage. Quant au myosis il ne s'agit que d'un signe d'imprégnation ; ce n'est ni un effet indésirable ni un signe de surdosage.

## 2.6 TOLÉRANCE ET DÉPENDANCE AUX MORPHINIQUES

### 2.6.1 Le phénomène de tolérance ou accoutumance

La tolérance ou accoutumance à une substance, conduit à l'augmentation progressive des doses prises afin de maintenir l'effet obtenu à un même niveau (Figure 46).

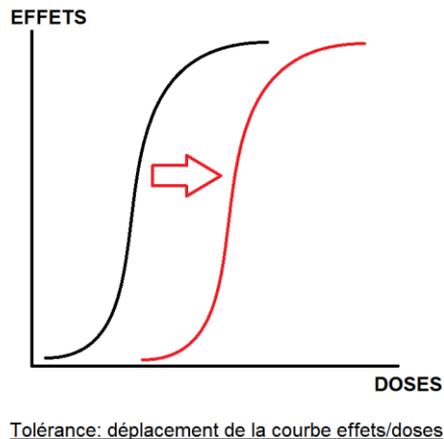


Figure 46: Représentation schématique du phénomène de tolérance

Dans le cadre du traitement des douleurs du patient cancéreux il faut rester prudent. La nécessité de l'augmentation de la posologie n'est pas synonyme de tolérance. L'évolution de la maladie peut être à l'origine d'une augmentation du phénomène douloureux et de l'intensité du fond douloureux.

Le phénomène de tolérance aux opioïdes est surtout visible vis-à-vis des effets secondaires qu'ils engendrent. En effet le phénomène de tolérance qui s'installe en une dizaine de jours après l'instauration du traitement conduit à la disparition de certains effets secondaires comme les nausées, les vomissements et la somnolence.

La tolérance vis-à-vis de l'effet antalgique, lorsqu'elle survient entraîne une augmentation de la posologie, ce qui élève le risque de survenue des effets secondaires et rend plus difficile leurs contrôles.

## 2.6.2 Dépendance

Les opioïdes introduisent un biais dans le circuit de la récompense. Le circuit de la récompense est un mécanisme d'apprentissage qui récompense une action positive par une sensation de plaisir qui renforce alors la motivation du sujet à renouveler la réalisation d'une action positive (Figure 47).

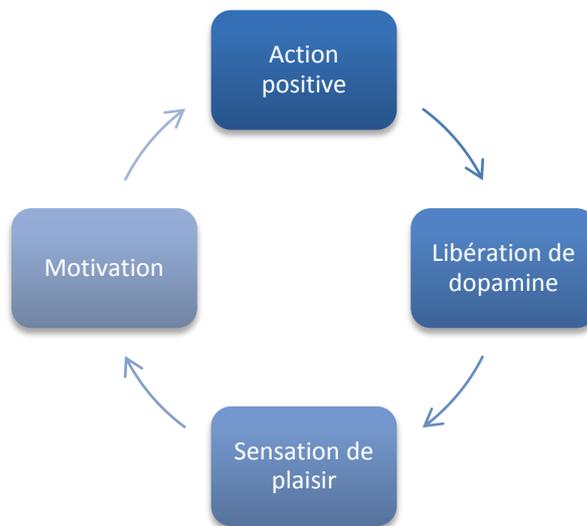


Figure 47: Circuit de la récompense

Le neuromédiateur, principalement impliqué, est la dopamine, or les opiacées augmentent la libération de dopamine. Le circuit de la récompense est alors dévié, l'action positive est remplacée par l'apport d'opioïde (Figure 48). La dépendance psychique correspond au besoin impérieux de se procurer et de consommer un produit.

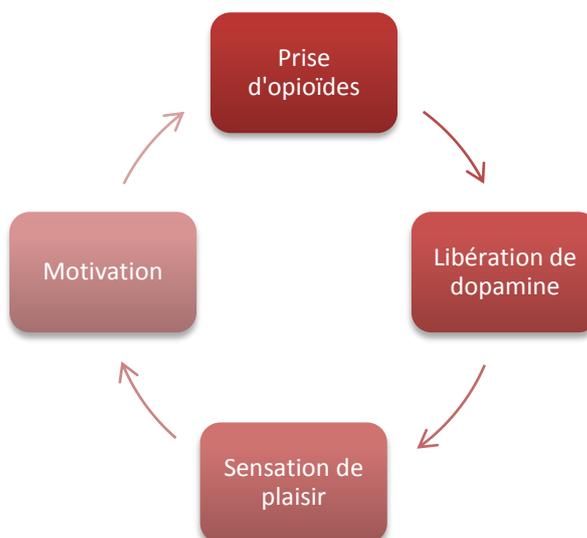


Figure 48: Circuit de la récompense corrompue par la prise d'opioïdes

La dépendance physique est la conséquence des modifications physiologiques provoquées par la prise d'antalgiques morphiniques, notamment à cause de leur action sur les récepteurs opioïdes mu et kappa. L'arrêt d'un traitement antalgique à base d'opioïdes ne doit jamais être brutal, la diminution de la posologie doit être progressive jusqu'à l'arrêt du traitement. Un arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage, dont les symptômes sont nombreux : nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, bouffées de chaleur, frissons, sudation, mydriase...

Dans le cadre des douleurs cancéreuses, l'utilisation des opioïdes n'entraîne que de façon exceptionnelle une dépendance psychique, quant à la dépendance physique de simples précautions comme la diminution progressive des doses et l'absence d'administration d'antagoniste pendant la durée du traitement suffisent à contrôler les risques d'apparition d'un syndrome de sevrage.

## 2.7 LE SURDOSAGE

On parle de surdosage lorsque la « quantité de médicament présent dans l'organisme est supérieure à la quantité nécessaire à un effet thérapeutique et de provoquer des effets toxiques.» [18]

La quantité de médicament présent dans l'organisme dépend de deux données, les doses administrées et le temps de demi-vie du produit. Une dose trop importante ou des prises trop rapprochées peuvent conduire à une accumulation du médicament dans l'organisme. De même une modification des fonctions émonctoires va perturber la demi-vie du produit et peut entraîner un surdosage alors même que les posologies sont à des niveaux thérapeutiques. En résumé lorsque les apports sont supérieurs aux capacités d'élimination de l'organisme il y a un risque de surdosage.

Dans le cadre d'un traitement antalgique par opioïde de la douleur cancéreuse, il n'existe pas de posologie thérapeutique maximum. La limite est atteinte lorsque nous ne sommes plus en mesure de contrôler les effets secondaires.

Les premiers symptômes du surdosage en morphiniques comprennent donc la majoration de certains effets secondaires comme des nausées, des vomissements, une somnolence excessive...

L'intoxication aux morphiniques conduit à un coma calme hypotonique, hyporeflexique, une hypotension accompagnée d'une bradycardie, et une dépression respiratoire, qui se caractérise par une bradypnée. La dépression respiratoire est qualifiée de sévère lorsque la fréquence respiratoire est alors inférieure à 8 mouvements par minutes.

L'antidote de l'intoxication aux morphiniques est la naloxone. La naloxone est un antagoniste aux récepteurs opioïdes de forte affinité ; il peut déplacer des récepteurs l'opioïde agoniste impliqué dans le surdosage et lever son action.

La prise en charge du patient repose essentiellement sur le contrôle de la fonction respiratoire avec la mise en place d'une oxygénothérapie et d'une ventilation ainsi que sur la surveillance des fonctions hémodynamiques et de l'équilibre acido-basique.

Le patient, traité pour des douleurs cancéreuses bénéficie d'un suivi thérapeutique important, son traitement est réévalué fréquemment, le risque de surdosage reste par conséquent faible.

## **2.8 LA ROTATION DES OPIOÏDES**

### **2.8.1 Définition de la rotation des opioïdes**

La rotation des opioïdes se définit comme la substitution d'un opioïde par un autre, le changement s'effectue entre les opioïdes agonistes purs.

Le terme de rotation implique qu'il est possible d'effectuer plusieurs changements successifs et même de revenir à l'opioïde initial.

### **2.8.2 Indication et objectif de la rotation des opioïdes**

La mise en œuvre d'une rotation des opioïdes est indiquée lorsque la balance bénéfice/risque du traitement diminue. Concrètement l'augmentation des risques se traduit par l'apparition d'effets secondaires non contrôlables, et la diminution du bénéfice peut se traduire par l'apparition d'une tolérance vis-à-vis de l'effet antalgique de l'opioïde utilisé.

La rotation des opioïdes a pour but de restaurer l'équilibre de cette balance bénéfice/risque. En changeant d'opioïde, on espère gommer le phénomène de tolérance. Les doses d'antalgique alors employées pour obtenir un même effet sont moindres, et par conséquent le risque d'apparition d'effets indésirables diminue.

### 2.8.3 Mécanisme d'action de la rotation des opioïdes

Le mécanisme impliqué dans la rotation des opioïdes reste inconnu. Il existe plusieurs théories :

- La théorie des récepteurs repose sur le fait que les opioïdes agonistes purs bien qu'agissant sur les même familles de récepteurs opioïdes ( $\mu$   $\delta$   $\kappa$ ), possèderaient des sélectivités pour différent sous types de chaque récepteur. La stimulation constante d'un sous-type de récepteur conduirait à une désensibilisation, par exemple par diminution du nombre de récepteur exprimé ou internalisation des récepteurs à l'origine du phénomène de tolérance. Le fait de changer d'opioïde et de stimuler un autre sous-type de récepteur, serait équivalent à mettre les cellules en « jachère », ce qui donnerait le temps aux cellules nerveuses de se resensibiliser.
- La théorie des métabolites, se base sur le fait que tous les opioïdes ne subissent pas les mêmes processus de métabolisation. La morphine et l'oxycodone possèdent des métabolites actifs, et ils pourraient avoir un rôle dans la survenue des effets indésirables.

En clinique la méthode prouve son efficacité ainsi plusieurs études ont montrées que dans plus de 80% des cas une rotation permettait d'améliorer la balance entre antalgie et effets indésirables [42].

Néanmoins cette technique n'est pas à utiliser de façon préventive, il ne faut pas changer un traitement efficace de peur de voir survenir une tolérance et des effets indésirables. De même, qu'avant toute rotation, il faut s'assurer de la relation de causalité entre l'opioïde et la survenue des effets secondaires. Dans le cas du patient cancéreux il existe par exemple beaucoup d'autres causes à la survenue de nausées vomissements.

## **2.9 PRECAUTIONS D'EMPLOI, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CONTRE INDICATIONS DES TRAITEMENTS DES ADPc**

### **2.9.1 Précaution d'emploi des traitements des ADPc**

Les spécialités utilisées dans le traitement des ADPc contiennent toutes du fentanyl à un dosage potentiellement mortel et particulièrement pour un enfant. Ils doivent toujours être conservés hors de portée des enfants et des personnes non concernées par le traitement.

Le patient doit être étroitement surveillé pendant la phase de titration par un médecin car il existe de nombreux risques et situations qui nécessitent de prendre des précautions (Tableau V).

Tableau V: Précautions d'emploi des médicaments des ADPc. Données issues des monographies des médicaments des ADPc [30] [44] [45] [46] [47] [48] [49]

<b>Précautions d'emploi des médicaments des ADPc (ADP du cancer)</b>	
<i>Communes à toutes les spécialités</i>	
Dépression respiratoire	Le risque de dépression respiratoire est commun à tous les opioïdes
Pathologie pulmonaire chronique obstructive	Prudence lors de la titration, car il existe un risque d'aggraver les troubles respiratoires et de provoquer une insuffisance respiratoire.
Augmentation de la pression intracrânienne, trouble de la conscience	Administration prudente chez les personnes sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie car il y a un risque de masquage de l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien.
Pathologie cardiaque	Prudence, car l'administration du fentanyl en intraveineux peut provoquer une bradycardie.
Insuffisance rénale ou hépatique	L'insuffisance rénale ou hépatique peut modifier la pharmacocinétique de fentanyl : Prudence lors de la phase de titration.
Accoutumance et dépendance	Il existe un risque d'apparition d'accoutumance ou de dépendance avec tous les morphiniques, cependant la toxicomanie iatrogène est rare
<i>Spécifiques à certaines spécialités</i>	
Diabète, intolérance au fructose, malabsorption du glucose	ACTIQ® contient du glucose
Régime hyposodé	EFFENTORA® contient 8mg de sodium par comprimé
<b>Etat de la muqueuse</b>	<b>ABSTRAL®, BREAKYL®, RECIVIT®: Patient présentant une mucite ou des lésions buccales, il ya un risque d'augmentation systémique du médicament, il faut être prudent lors de la phase de titration.</b>  <b>INSTANYL®, PECFENT®: Il faut envisager un autre mode d'administration en cas de gêne au niveau du nez ou d'épistaxis récurrent.</b>

### **2.9.2 Les interactions médicamenteuses des opioïdes forts**

Les principales interactions sont dues à un antagonisme vis-à-vis de l'effet antalgique, une potentialisation des effets secondaires, une modification des processus de métabolisation et élimination.

Les agonistes-antagonistes et les antagonistes des récepteurs opioïdes sont contre-indiqués car ils vont altérer l'effet antalgique et ils risquent de provoquer un syndrome de sevrage. Ils rentrent en compétition et bloquent les récepteurs opioïdes.

L'alcool, provoquant un effet déprimeur au niveau du système nerveux central va avoir une action synergique avec les opioïdes forts et renforcer l'effet sédatif de l'analgésie. Son association avec les opioïdes est déconseillée. Il faut rester vigilant lors de l'association avec tout autre déprimeur du système nerveux central (antihistaminiques H1, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs...) qui vont entraîner une altération de la vigilance. Les benzodiazépines et les autres opioïdes vont de plus majorer le risque de dépression respiratoire.

Les opioïdes de niveau III sont métabolisés au niveau hépatique par un système d'isoenzymes, les cytochromes P450. L'activité du cytochrome P450 peut être modulée par certains médicaments.

Les inhibiteurs enzymatiques vont provoquer une diminution de la métabolisation et donc une accumulation du médicament pouvant conduire à un surdosage. Les inducteurs enzymatiques vont augmenter la métabolisation, ce qui va se traduire par une diminution de la concentration plasmatique du médicament métabolisé. C'est le cas de la rifampicine qui va diminuer la concentration plasmatique et donc l'effet de la morphine.

Il existe aussi une contre indication absolue avec les IMAO (inhibiteur de monoamine oxydase), avec un risque de survenue de syndrome sérotoninergique. Un intervalle de 15 jours doit être respecté entre l'arrêt du traitement pas IMAO et la prise d'opioïde.

### **2.9.3 Contre-indications**

Les contre-indications principales sont :

- Hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des excipients
- Patients ne recevant pas de traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques
- Administration concomitante ou interrompue depuis moins de 2 semaines, d'inhibiteurs de monoamine –oxydase
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes
- Enfant de moins de 18 ans
- Grossesse
- Allaitement
- Voie IV
- Voie intra artérielle
- Consommation d'alcool
- Antécédent de radiothérapie du visage (Instanyl®)

## **2.10 EFFICACITE CLINIQUE DES TRAITEMENTS DES ADPc**

Le fentanyl transmuqueux s'avère efficace dans 80% des cas et ce quel que soit le type de la douleur, neuropathique ou nociceptive.

Les critères de jugement utilisés pour prouver la supériorité de l'efficacité du fentanyl transmuqueux vis-à-vis du placebo sont :

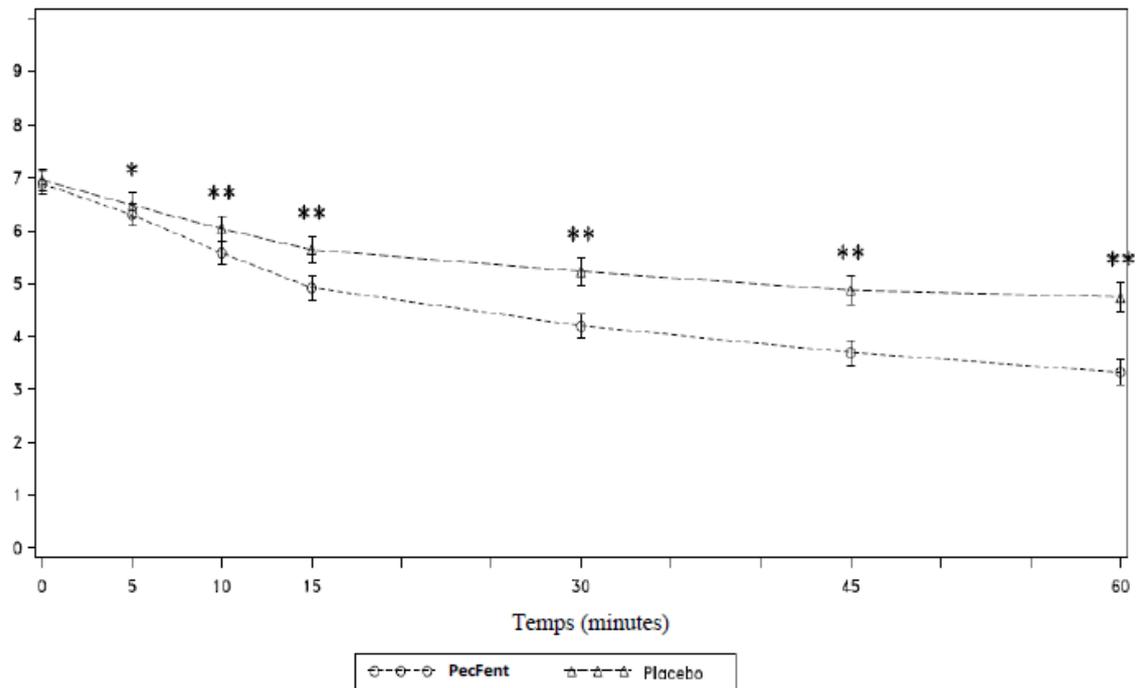
- la différence d'intensité de la douleur (visualisée sur une EVA graduée de 0 à 10) à un temps T post prise ou par rapport au temps précédent
- la somme des différences de score d'intensité de la douleur à un temps t
- le soulagement par rapport à la douleur initiale sur une échelle de 0 (pas de soulagement) à 4 (soulagement complet)

L'ensemble des spécialités montre un effet supérieur à celui du placebo bien que les cinétiques varient pour chaque spécialité [50], le profil d'efficacité reste semblable.

Exemple du Pecfent® (étude CP043):

Les scores moyens d'intensité de la douleur ont été mesurés à 5, 10, 15, 30,45 et 60 min chez 73 patients après administration de Pecfent® ou d'un placebo pour traiter des accès douloureux paroxystiques. On remarque que la diminution la plus importante dans l'intensité douloureuse due au placebo se fait majoritairement dans les 30 à 45 min, ce qui correspond à la durée moyenne d'un ADP (Figure 49).

Le Pecfent® permet d'obtenir une diminution de la douleur plus importante que le placebo de façon significative dès la cinquième minute après administration.



Remarque : Scores d'intensité de la douleur ID (moyenne des moyennes des sujets) après l'administration de PecFent ou d'un placebo

\* Différence significative décelée au seuil  $\alpha \leq 0,05$  entre PecFent et le placebo à ce point de mesure

\*\* Différence significative décelée au seuil  $\alpha \leq 0,01$  entre PecFent et le placebo à ce point de mesure

Figure 49: Scores moyens d'intensité de la douleur dans le temps pour le Pecfent® et un placebo. *Extrait de [51]*

Parmi les 7 spécialités de fentanyl actuellement commercialisées, aucune étude n'a pu démontrer la supériorité de l'une par rapport aux autres. Peu d'études de comparaison avec un composé actif ont été réalisées, et les limites méthodologiques rendent leur interprétation délicate.

Le choix de la spécialité est donc laissé aux praticiens en fonction des avantages et inconvénients de chacune vis-à-vis de l'état de santé du patient.

Par exemple chez un patient souffrant de mucite buccale, effets indésirables souvent liés aux chimiothérapies anticancéreuses (notamment avec des molécules comme le méthotrexate, le cyclophosphamide, le 5-FU...), la voie nasale sera privilégiée. A l'opposé, en cas de congestion nasale, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie de la face, la voie buccale sera préférée.

La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé que le SMR (Service médicale rendu) est important pour les 7 spécialités de fentanyl transmuqueux, elles sont donc toutes remboursées à 65% par l'assurance maladie.

Par contre seul l'Actiq® présente un ASMR de niveau III, car il présentait lors de sa mise sur le marché en 2002 une amélioration vis-à-vis de la prise en charge des accès douloureux paroxystiques des patients souffrant de douleurs d'origine cancéreuse. Les autres spécialités apparues ultérieurement, ne présentant pas de progrès majeur par rapport à l'Actiq® ont une cotation d'ASMR V (Tableau VI).

Tableau VI: Cotation SMR et ASMR

<b><u>Cotation SMR et ASMR</u></b>	
<p style="text-align: center;"><b>SMR</b> (taux de remboursement)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Important (65%)</li><li>• Modéré (30%)</li><li>• Faible (15%)</li><li>• Insuffisant (pas de remboursement)</li></ul>	<p style="text-align: center;"><b>ASMR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• I, majeure</li><li>• II, importante</li><li>• III, modérée</li><li>• IV, Mineure</li><li>• V, inexistante (absence de progrès thérapeutique)</li></ul>

**Troisième partie : LE PHARMACIEN  
D'OFFICINE ET LES MEDICAMENTS DES  
ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUES DU  
PATIENT CANCEREUX**

# 1 DISPENSATION DU MEDICAMENT

L'une des premières missions du pharmacien consiste à effectuer l'acte de dispensation du médicament, défini dans l'article R4235-48 du code de santé publique :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe

2° La préparation éventuelle des doses à administrer

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament » [52].

Les médicaments des ADPc sont soumis à la réglementation des médicaments stupéfiants. Leur dispensation sera traitée en deux étapes, la validation après analyse de l'ordonnance et la délivrance du médicament.

## **1.1 VALIDATION DE L'ORDONNANCE**

### **1.1.1 Analyse réglementaire**

#### L'ordonnance

La prescription de médicament stupéfiant se fait sur ordonnance sécurisée (ArtR.5132-5 CSP) qui comporte les caractéristiques suivantes :

- papier filigrané blanc naturel
- identification du prescripteur pré-imprimé en bleu
- carré en micro-lettre où doit être indiqué le nombre de spécialité prescrite
- numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées

#### Le prescripteur

Il doit être indiqué sur l'ordonnance « les nom et prénoms, la qualité et, le cas échéant, le titre, ou la spécialité du prescripteur telle que définie à l'article R. 5121-91, son identifiant... » (Art R.5132-3 CSP)[52]. Actuellement, il n'existe pas de restriction pour les médicaments des ADPc, la prescription peut être réalisée par tout médecin.

#### Le patient

Il doit être indiqué au minimum les nom, prénoms, sexe et âge du patient (Art R5132-3).

#### La date

Pour que l'intégralité de l'ordonnance soit délivrée, la date de prescription ne doit pas précéder de plus de 3 jours la date de délivrance. Il faut aussi vérifier l'absence de chevauchement lors de la prescription de médicaments stupéfiants (Art R.5132-33) : « une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance» [52].

### La prescription

Sur l'ordonnance doit figurer lisiblement « la dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie et le mode d'emploi » (Art R.5132-3 CSP) [52].

Pour les produits stupéfiants, le prescripteur« indique en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités, les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations. »(Art R.5132-29 CSP) [52]. Le tout est suivi sans espace de sa signature (Art R.5132-3CSP).

La prescription des médicaments stupéfiants est limitée à 28 jours.

Exemple d'une ordonnance non valide (Figure 50)

DR [redacted] Patrice  
 D1 - Médecine Générale  
 12 rue Edouard [redacted]  
 44990 STE LUCE SUR LOIRE

Conventionné

44 [redacted] 00 1 23 1  
 CAB CONV ZISO IK

cefa N° 60-3937

l'étiquette du patient est à coller ici  
 1 [redacted] Jacques

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
 (AFFECTION EXONÉRANTE)

13/01/20 [redacted]

① Duo oprioc 25  
 1 patch toutes les 72 heures  
 pendant six jours

② Actiq 200 2 Deux boîtes  
 1 application dans la bouche  
 en cas de douleurs intenses à renouveler  
 toute minute après si besoin

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
 (MALADIES INTERCURRENTES)

Absence de l'âge

Dosage non écrit en toutes lettres

Absence de la signature

Absence du nombre de spécialité

Figure 50: Prescription médicale d'Actiq® non valide

### **1.1.2 Analyse pharmaceutique**

Le Pharmacien agit en tant que professionnel du médicament, et utilise ses connaissances pour s'assurer que la prescription médicamenteuse ne comporte pas d'erreurs qui pourraient nuire à la sécurité du patient.

#### Respect de l'indication du médicament

L'indication des médicaments des ADPc est : « le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. »

Les informations fournies par la prescription médicamenteuse seule ne suffisent pas à déterminer le contexte pathologique et médicamenteux du patient. Le pharmacien peut s'aider du DP (dossier pharmaceutique) qui comporte l'identification, les quantités et les dates de dispensation des médicaments pris par le patient (Art R.161-58-2 décret du 15 décembre 2008).

En consultant le dossier pharmaceutique du patient, le pharmacien peut vérifier, par exemple, si le patient reçoit bien un traitement de fond morphinique. « Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »

### Absence de contre-indication

Le pharmacien peut vérifier dans le DP l'absence de prise d'IMAO dans les 15 jours précédant l'instauration d'un traitement avec du fentanyl.

### Interactions médicamenteuses

Les patients cancéreux sont souvent polymédiqués, ils prennent en moyenne 7 médicaments différents [53], sur des ordonnances multiples provenant de prescripteurs différents (oncologue, médecin généraliste...). Le risque d'interaction médicamenteuse avec les médicaments du traitement des ADPc est réel.

En plus des interactions communes à tous les morphiniques, il existe de nombreuses interactions liées au processus de métabolisation du fentanyl. Le fentanyl est dégradé par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450, il y a donc interaction médicamenteuse entre le fentanyl et tout médicament inducteur ou inhibiteur de cette enzyme.

### Respect des posologies

Il faut s'assurer que la prescription respecte bien le processus de titration, en commençant toujours par la posologie la plus faible.

Il faut s'assurer que le nombre de prises, le dosage et l'espacement entre les prises soient conformes aux RCP de chaque produit.

### Prévention des effets indésirables

Exemple : dans le cadre d'une prescription de morphinique, l'absence de traitement laxatif doit entraîner une intervention de la part du pharmacien.

La constipation étant un effet indésirable persistant des morphiniques, toute prescription de morphinique s'accompagne de laxatif.

### **1.1.3 La validation de l'ordonnance**

La délivrance n'intervient qu'après l'étape de validation de l'ordonnance. Si le pharmacien constate une anomalie, il doit prendre contact avec le prescripteur afin de trouver une solution.

Le fait de prendre contact avec le prescripteur ne suffit pas à exonérer le pharmacien de ses responsabilités « En 2007, le Conseil d'Etat a reconnu la responsabilité d'un pharmacien qui avait délivré un médicament hors AMM sur prescription malgré un coup de fil au médecin. » [54].

Dans le cas extrême où le pharmacien estime qu'une prescription comporte un danger pour le malade, il se doit de refuser de délivrer l'ordonnance. Il doit informer le prescripteur de son refus et l'indiquer sur l'ordonnance (Art R.4235-61CSP).

## **1.2 REGLES DE DELIVRANCE APPLIQUEES AUX STUPEFIANTS**

La délivrance des médicaments des APDc est soumise à un fractionnement de 7 jours, la quantité de médicaments délivrée doit correspondre à la quantité nécessaire pour 7 jours de traitement au regard de la posologie indiquée sur la prescription, sauf mention du prescripteur sur l'ordonnance « délivrance en une seule fois. » (Art R.5132-30 CSP).

Lorsque la personne qui présente l'ordonnance n'est pas le malade, le pharmacien doit enregistrer le nom et l'adresse du porteur de l'ordonnance. Si le porteur est inconnu du pharmacien, celui-ci demande une justification d'identité (Art R.5132-35 CSP).

Lors de la délivrance, le pharmacien doit inscrire chaque médicament délivré à l'ordonnancier. Depuis 2007 la gestion des transcriptions et l'enregistrement des médicaments stupéfiants ont été simplifiés. Il n'est plus nécessaire de posséder un ordonnancier dédié au stupéfiant, il est maintenant commun pour les médicaments de liste I, II et stupéfiants. De plus l'ordonnancier peut être informatisé, de même que le registre des stupéfiants à condition que les supports informatiques remplissent les exigences indiquées dans les articles R.5132-9 et R.5132-36 du CSP.

Ensuite le pharmacien doit apposer les mentions obligatoires sur l'ordonnance et sur l'emballage du médicament.

Sur l'ordonnance (Article R.5132-13 CSP) :

« Après exécution, sont apposés sur l'ordonnance ou le bon de commande :

1° Le timbre de l'officine ;

2° Le ou les numéros d'enregistrement prévus à l'article R. 5132-10 ;

3° La date d'exécution ;

4° Les quantités délivrées ;

5° Le cas échéant, les mentions prévues au premier alinéa de l'article R. 5125-53. »

Il n'y a pas d'obligation de réaliser l'apposition de ces mentions de façon manuscrite, en toute lettre ou en rouge...

Sur l'emballage le pharmacien doit inscrire son nom et adresse, le numéro d'ordre ainsi que la posologie (Art R.5132-15).

Un double des ordonnances ainsi complétées doit être conservé par le pharmacien pendant une durée de 3ans, et ce, sans obligation de classement depuis 2007 (Art R.5132-35). Les feuilles de commandes des médicaments stupéfiants sont à conserver de manière identique (Art R.5432-32).

## **2 LE PHARMACIEN D'OFFICINE : UN PROFESSIONNEL DE SANTE VIGILANT**

### **2.1 PHARMACOVIGILANCE**

#### **2.1.1 Définition**

Elle est définie dans l'article L5121-22 du CSP : « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1. »

#### **2.1.2 Réalisation d'une déclaration d'effets indésirables**

A la base du système de pharmacovigilance se trouve la déclaration des effets indésirables par les professionnels de santé ou les patients.

Elle est obligatoire pour les professionnels de santé (Art L5121-25).

Le formulaire de déclaration des effets indésirables (Annexe 3) est disponible sur le site de l'ANSM.

La déclaration doit comporter au minimum :

- L'identification du professionnel de santé effectuant la notification
- Un patient identifiable
- Le nom du médicament suspecté et le numéro de lot
- La nature de l'effet indésirable

Une fois qu'elle est dûment remplie, la déclaration doit être transmise par courrier postal ou électronique au CRPV (centre régional de pharmacovigilance) dont le déclarant dépend. La liste des CRPV et leurs coordonnées sont disponibles sur le site de l'ANSM ainsi que dans le dictionnaire VIDAL®.

L'information est ensuite transmise par les CRPV au niveau national, au département de pharmacovigilance de l'ANSM ainsi qu'à la commission nationale de pharmacovigilance et son comité technique.

### **2.1.3 Pharmacovigilance des médicaments du traitement des ADPc**

Le risque d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors AMM est important pour l'ensemble des spécialités à base de fentanyl transmuqueux. Dès 2011 les médicaments des ADPc faisaient partie de la fameuse liste des « 77 médicaments sous surveillance » qui avait fait grand bruit dans les médias.

Ce suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, a permis de mettre en évidence un mésusage important des médicaments des ADPc, notamment lié à un usage hors AMM.

Le comité technique de pharmacovigilance a recensé les cas d'effets indésirables liés aux spécialités contenant du fentanyl transmuqueux sur la période du 01/08/11 au 31/12/12. A l'époque seulement 5 spécialités étaient commercialisées [55], et sur les 324 cas d'effets indésirables (dont 140 graves) recensés 299 étaient liés à un mésusage avec un total de 16 cas de décès rapportés.

Le mésusage est défini dans l'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance comme une « utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21. Dans le cadre des bonnes pratiques de pharmacovigilance, le mésusage s'entend plus largement comme :

- l'usage inapproprié par rapport aux données de référence, survenant au cours de la chaîne de soins et exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif ;
- l'usage dans des conditions normales d'utilisation en dehors des indications autorisées. » [52]

Les mésusages vus le plus souvent sont :

- prescription dans le traitement de la douleur mais hors indication cancéreuse
- traitement de fond inexistant ou insuffisant
- doses prescrites supérieures aux recommandations
- abus/dépendance

La prescription hors AMM constitue une des causes majeures de mésusage.

Elle est faite sous la responsabilité du médecin prescripteur, qui se doit d'indiquer la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » sur l'ordonnance (Art L162-4).

Dans le cadre d'une prescription hors AMM le patient ne peut pas bénéficier du remboursement de la Sécurité Sociale, et ces traitements ont un coût important, en effet le coût moyen d'un traitement pour 28 jours à raison de 4 ADP par jour est de 828,64 Euros (Tableau VII).

Tableau VII: Coût du traitement des ADPc en fonction des spécialités : par prise, par jour et mensuel (28 jours) à raison de 4 ADP par jour

Spécialité	Coût d'une prise	Coût journalier	Coût mensuel
Abstral®	7,11€	28,44€	796,32€
Actiq®	9,09€	36,36€	1018,08€
Breakyl®	6,99€	27,96€	782,88€
Effentora®	7,14€	28,56€	799,68€
Instanyl®	7,67€	30,68€	859,04€
Pecfent®	7,49€	29,96€	838,88€
Recivit®	6,30€	25,20€	705,60€
<b>Moyenne des coûts</b>	<b>7,40€</b>	<b>29,59€</b>	<b>828,64€</b>

*Prix effectif en mai 2014*

Afin de limiter le mésusage, il a été proposé de modifier les conditions de prescription, en limitant la prescription initiale à certains spécialistes, ou bien en instaurant une surveillance du traitement au moyen d'un carnet-patient destiné à être présenté à chaque délivrance [55].

## **2.2 PHARMACODEPENDANCE (addictovigilance)**

### **2.2.1 Définition**

La pharmacodépendance est définie dans les Articles R5132-97 et R5132-98 :

« On entend par :

1° Pharmacodépendance, l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique ;

2° Abus de substance psychoactive, l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique ;

3° Pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive, la pharmacodépendance ou l'abus de substance psychoactive, soit léthal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale. »

### **2.2.2 Déclaration d'un cas de pharmacodépendance**

Le système d'addictovigilance est similaire dans son organisation au système de pharmacovigilance; il repose sur la déclaration immédiate et obligatoire de tout cas de pharmacodépendance constaté par le professionnel de santé (Art R5132-114 CSP).

Le formulaire de déclaration (Annexe 4) doit être complété par l'identification du praticien déclarant, un patient identifiable, la description du cas et la substance ou médicament impliqué. Une fois rempli le formulaire doit être transmis au C.E.I.P (Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance), dont dépend le déclarant, les coordonnées des différents centres sont disponibles sur le site de l'ANSM.

Une fois recueillis et traités par les C.E.I.P, les cas sont transmis à l'ANSM ainsi qu'à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et son Comité technique.

### **2.2.3 Pharmacodépendance liée aux médicaments des ADPc**

L'usage illicite du fentanyl est motivé par l'effet d'euphorie intense provoqué par le produit. Il existe deux formes de fentanyl en circulation, le fentanyl non médicamenteux issu de la fabrication par des laboratoires clandestins et le fentanyl médicamenteux [56] [57].

Il existe différentes méthodes pour se procurer du fentanyl médicamenteux :

- Le vol du médicament en pharmacie
- Le vol ou falsification d'ordonnances
- Le nomadisme médical : prescription par plusieurs médecins et délivrance dans des pharmacies différentes
- Le détournement de médicaments usagés (persistance de substance active sur les patchs de fentanyl après 3 jours d'utilisation)
- Etc...

Les modes de consommation ont pour but d'obtenir un « shoot », un effet « Flash » qui se définit comme un effet fulgurant et intense.

Les patches de fentanyl sont conçus pour libérer leur principe actif sur une longue durée, pour obtenir l'effet de « shoot » ils sont :

- Mâchés
- coupés en lamelle pour être fumés
- appliqués sur les muqueuses
- grattés pour récupérer une poudre destinée à être « sniffée »
- soumis à des méthodes d'extraction afin d'obtenir une solution injectable

Les médicaments des ADPc, eux sont conçus pour obtenir une action rapide, et procurent donc l'effet « flash » tant recherché, tout en étant plus faciles d'administration [29].

Selon l'ONU DC (Office des Nations Unies contre la drogue et le crime), il existe actuellement un changement de comportement parmi les personnes dépendantes aux opioïdes aux Etats –Unis, en Finlande et en Estonie. Ils alternent héroïne et fentanyl en fonction des disponibilités de chacune sur le marché [58], avec la pénurie d'héroïne la consommation d'opioïde médicamenteux augmente.

L'héroïne est le principal opioïde consommé en Europe [59] mais en Estonie le fentanyl l'a supplanté, il représente 75% des admissions en traitement pour usage illicite de drogue. Le fentanyl est un puissant opioïde, les doses à manipuler sont faibles ce qui accroît le risque d'erreur dans le dosage et le risque d'overdose. La dose létale du fentanyl chez un sujet naïf est voisine de 1 à 2 milligrammes contre 200mg pour l'héroïne.

La consommation d'héroïne et de fentanyl peuvent entraîner un arrêt respiratoire et la mort. En Estonie entre 2011 et 2012 l'augmentation des décès par overdose était de 38% et 80% de ces décès étaient liés au fentanyl ou à un de ces dérivés [58]. La consommation illicite de fentanyl n'est pas un phénomène récent, juste dû à une pénurie d'héroïne. En 1997 une étude Suédoise faite sur une période de 16 mois avait mis en évidence 9 morts liés au fentanyl. Dans 7 des cas l'intoxication aiguë au fentanyl était considérée comme la cause du décès [60].

En France les résultats de l'enquête D.R.A.M.E.S (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) réalisée en 2012 ont montré une constante augmentation des décès liés au fentanyl au cours des 3 années précédentes (même si le nombre de décès répertoriés est faible, 3 en 2012) [61] [62].

## CONCLUSION

La mise en lumière de l'existence des accès douloureux paroxystiques est récente. Il n'existe toujours pas, à l'heure actuelle, de consensus international pour les définir, ni d'outil d'évaluation validé pour les dépister. Des travaux sont actuellement en cours pour remédier à cette situation.

Des médicaments pour le traitement des ADP sont sur le marché depuis 13 ans, ils sont pour le moment réservés à la prise en charge des ADP des patients cancéreux. Le nombre de spécialités disponibles a connu un développement récent rapide ; en effet 6 des 7 spécialités disponibles sont apparues au cours des 6 dernières années.

On peut s'interroger sur l'intérêt de la multiplication du nombre de spécialités. Même si les galéniques et les cinétiques d'action diffèrent d'une spécialité à l'autre, elles partagent toutes le même principe actif le fentanyl, la même voie d'administration, la voie transmuqueuse et aucune ne s'est montrée supérieure aux autres sur le plan de l'efficacité clinique.

Ces médicaments sont classés comme antalgiques de palier III. Ce sont de puissants opioïdes qui permettent grâce à une cinétique d'action rapide, de soulager les douleurs des patients. Cette efficacité liée, à la puissance du principe actif, s'accompagne comme pour tous les dérivés morphiniques d'effets indésirables et d'un risque important en cas de prise accidentelle ou abusive.

Plus de 90% des effets indésirables recensés en France sont directement liés à un mésusage, et notamment un usage hors AMM. Depuis « l'affaire du Médiator® » le législateur a renforcé le cadre de l'usage hors AMM. Les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de faire la promotion de leur médicament auprès des professionnels de santé, uniquement dans le cadre de l'AMM (Art L5122-2).

Pour le moment l'utilisation de ces médicaments dans le traitement d'ADP de douleurs non cancéreuses constitue donc un mésusage. Pourtant environ trois quart des patients présentant des douleurs chroniques contrôlées par un traitement de fond opioïdes

présentent des ADP [63]. Mais là encore des évolutions et des changements sont possibles, des demandes d'extension d'AMM pour le traitement des ADP non cancéreux ont été faites par les laboratoires fabricant les médicaments des ADPc. Aucune autorisation n'a été accordée que ce soit au niveau européen par l'EMA (European medicines agency) [64] ou aux Etats Unis par la FDA (U.S Food and Drug Administration) [65]. En effet le trop grand nombre d'effets indésirables et de mésusages constatés dans le cadre pourtant bien contrôlé des douleurs cancéreuses, laissent à penser que la balance bénéfice/risque serait défavorable pour le patient en cas d'extension de l'AMM [66] [67].

Depuis 2009 la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire), a clairement défini l'éducation thérapeutique comme étant une des nouvelles missions attribuées au pharmacien, il a donc aussi un rôle à jouer dans la promotion du bon usage des médicaments.

Le bon usage du médicament ne se définit pas seulement par le respect du RCP, mais aussi par une optimisation de la balance bénéfice/risque. Le pharmacien en est le garant lors de la délivrance et participe à la surveillance du respect du bon usage au travers des différentes vigilances (pharmacovigilance et addictovigilance). Mais même si tous les paramètres nécessaires au bon usage sont respectés durant la chaîne de soin de la prescription à la délivrance, le patient reste le facteur clef du bon usage du médicament.

Une étude allemande a montré qu'une meilleure prise en charge par des infirmières de l'éducation des patients sur leur traitement antalgique, permet d'améliorer l'adhésion des patients à leur traitement, d'améliorer l'efficacité du traitement et ainsi la qualité de vie des patients [68].

Le pharmacien est encore trop souvent perçu comme le dernier acteur du système de soin, comme celui dont le rôle se limite à préparer et délivrer les médicaments prescrits par le médecin. Pourtant il est un des professionnels de santé les plus accessibles, grâce aux 22000 officines réparties de façon homogène sur le territoire, et bien souvent une simple demande de conseil auprès du pharmacien constitue la première étape dans le parcours de soin du patient.

Le métier de pharmacien évolue, les nouvelles missions qui lui sont allouées accentuent son rôle dans l'accompagnement des patients tout au long de leur maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

- [01] Guy-Coichard C., Rostaing-Rigattieri S., Doubrère J.-F., et al. Conduite à tenir vis-à-vis d'une douleur chronique. EMC - Anesthésie-Réanimation, 2005, Volume 2, Issue 1, p. 1-22
- [02] HAS Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Consensus formalisé, 2008, [en ligne] disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)
- [03] INCA: Institut national du cancer [en ligne] <http://www.e-cancer.fr> (dernière consultation le 08/05/2015)
- [04] F.F.C.L.C.C : La Fédération française des centres de lutte contre le cancer [en ligne] <http://www.unicancer.fr> (dernière consultation le 08/05/2015)
- [05] Banque de schémas académie de Dijon [en ligne] <http://svt.ac-dijon.fr> (dernière consultation le 21/05/2015)
- [06] Steeds E. C. The anatomy and physiology of pain. Surgery (Oxford) , 2013, Volume 31, Issue 2, p.49-53
- [07] Le Bars D., Willer J. Physiologie de la douleur EMC - Anesthésie-Réanimation, 2004, Volume 1, Issue 4, p.227-266
- [08] ANAES Service des Recommandations et Références Professionnelles, 1999, [en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)
- [09] Portenoy R.K., Hagen N.A. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics, Pain, 1990, Volume 41, Issue 3, p. 273-281
- [10] Haugen D.F, Hjermstad M.J,Hagen.N et al. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: A systematic literature review, PAIN, 2010, Volume 149, Issue 3, p.476-482
- [11] Lassaunière J-M. Les accès douloureux transitoires. Douleur et Analgésie 2, 2000, p.51-53
- [12] Caraceni.A, Bertetto.A, Labianca.R, et al. Breakthrough/Episodic Pain Italian Study Group: Episodic (Breakthrough) Pain Prevalence in a Population of Cancer Pain Patients. Comparison of Clinical Diagnoses with the QUDEI—Italian Questionnaire for Intense Episodic Pain, Journal of Pain and Symptom Management, 2012, Volume 43, Issue 5, p. 833-841

[13] Caraceni A., Portenoy R. K., a working group of the IASP Task Force on Cancer Pain. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes, Pain, 1999, Volume 82, Issue 3, p.263-274

[14] Deandrea S., Corli O., Consonni D., et al. Prevalence of Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review and a Pooled Analysis of Published Literature, Journal of Pain and Symptom Management, 2014, Volume 47 No. 1

[15] Webber K., Davies A.N., Zeppetella G. et al. Development and Validation of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT) in Cancer Patients, Journal of Pain and Symptom Management, 2014, Volume 48, Issue 4, p.619-631

[16] Portenoy R. K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain, Pain, 1999, Volume 81, Issues 1–2, p.129-134

[17] Serge Robard Les accès douloureux paroxystique en cancérologie, 2008, [en ligne] disponible sur : <http://www.reseaudouleurouest.com> (dernière consultation le 14/05/2015)

[18] Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer. Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, [en ligne] disponible sur : <http://www.sfetd-douleur.org>

[19] <http://www.stabilis.org> (dernière consultation le 21/05/2015)

[20] HAS Instasnyl Commission de la transparence avis du 13 janvier 2010, [en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)

[21] Poulain P., Michenot N., Ammar D. et al. Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. Douleur et Analgésie Juin 2012, p.102-117

[22] HAS Abstral Commission de la transparence avis du 01 avril 2009 [en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)

[23] HAS Actiq Commission de la transparence avis du 18 mars 2009[en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)

[24] HAS Breakyl Commission de la transparence avis du 05 septembre 2012[en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)

[25] HAS Effentora Commission de la transparence avis du 22 juillet 2009[en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)

[26] HAS Pecfent Commission de la transparence avis du 16 février 2011[en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)

[27] HAS Recivit Commission de la transparence avis du 19 mars 2014[en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)

[28] Levesque S., Favraud S., Ganne A., et al. Le fentanyl revisité, ou comment concilier puissance antalgique à risques et usage courant en 2010 ? Actualités Pharmaceutiques Hospitalières, 2010, Volume 6, Issue 22, p.12-24

[29] [www.psychosocial.org](http://www.psychosocial.org) (dernière consultation le 14/05/2015)

[30] [www.actiq.com](http://www.actiq.com) (dernière consultation le 14/05/2015)

[31] [www.tevauk.com](http://www.tevauk.com) (dernière consultation le 14/05/2015)

[32] [www.prostrakan.com](http://www.prostrakan.com) (dernière consultation le 14/05/2015)

[33] [www.abstral.com](http://www.abstral.com) (dernière consultation le 14/05/2015)

[34] [www.bdsi.com/bema\\_technology.aspx](http://www.bdsi.com/bema_technology.aspx) (dernière consultation le 14/05/2015)

[35] RCP Breakyl® [en ligne] disponible sur : [www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr) (dernière consultation le 14/05/2015)

[36] [www.medapharma.cz](http://www.medapharma.cz) (dernière consultation le 14/05/2015)

[37] [www.grunenthal.fr](http://www.grunenthal.fr) (dernière consultation le 14/05/2015)

[38] [www.instanyl.com](http://www.instanyl.com) (dernière consultation le 14/05/2015)

[39] Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 80, 2011, p. 460–465

[40] HAS : Bon usage du médicament, les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer. Mise à jour juillet 2014[en ligne] disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (dernière consultation le 08/05/2015)

[41] ANSM : Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications. Septembre 2013[en ligne] disponible sur : [www.ansm.sante.fr/](http://www.ansm.sante.fr/) (dernière consultation le 08/05/2015)

[42] Penet E., Javerliat M., Terrier G. Prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 2011, Volume 7, Issue 27, p.18-30

- [43] Base Claude Bernard Monographie de l'ACTIQ® (dernière consultation le 30/01/2015)
- [44] Base Claude Bernard Monographie de l'ABSTRAL® (dernière consultation le 30/01/2015)
- [45] Base Claude Bernard Monographie de BREAKYL® (dernière consultation le 30/01/2015)
- [46] Base Claude Bernard Monographie de l'EFFE NTORA® (dernière consultation le 30/01/2015)
- [47] Base Claude Bernard Monographie de l'INSTANYL® (dernière consultation le 30/01/2015)
- [48] Base Claude Bernard Monographie de PECFENT® (dernière consultation le 30/01/2015)
- [49] Base Claude Bernard Monographie de RECIVIT® (dernière consultation le 30/01/2015)
- [50] Zeppetella G., Davies A., Eijgelshoven I., et al. A Network Meta-Analysis of the Efficacy of Opioid Analgesics for the Management of Breakthrough Cancer Pain Episodes. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2014, Volume 47, Issue 4, p.772-785.
- [51] RCP Pecfent®[en ligne] disponible sur : [www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr) (dernière consultation le 14/05/2015)
- [52] [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) (dernière consultation le 21/05/2015)
- [53] Kotlinska-Lemieszek A., Paulsen Ø., Kaasa S., et al. Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain. A European Cross-Sectional Study of 2282 Patients, *Journal of Pain and Symptom Management*, 2014, volume 48, Issue 6, p.1145-1159
- [54] Porphyre, 2012, n°484 juillet-août, p.27
- [55] ANSM : Compte rendu de séance : Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 16 avril 2013[en ligne] disponible sur : [www.ansm.sante.fr/](http://www.ansm.sante.fr/) (dernière consultation le 08/05/2015)
- [56] D.E.A: National Forensic Laboratory Information System (NFLIS) Special Report. Fentanyl 2003-2006 [en ligne] disponible sur : [www.nflis.deadiversion.usdoj.gov](http://www.nflis.deadiversion.usdoj.gov) (dernière consultation le 08/05/2015)

- [57] D.E.A: Fentanyl Octobre 2013 [en ligne] disponible sur : [www.deadiversion.usdoj.gov](http://www.deadiversion.usdoj.gov) (dernière consultation le 08/05/2015)
- [58] United Nations Office on Drugs and Crime, *World Drug Report 2014* (United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7)
- [59] ONUDC, *Rapport mondial sur les drogues 2012* (Publication des Nations Unies, numéro de vente: F. 12.XI.1).
- [60] Kronstrand R., Druid H., Holmgren P., et al. A cluster of fentanyl-related deaths among drug addicts in Sweden, *Forensic Science International* 88, 1997, p.185–195
- [61] ANSM Commission des stupéfiants et Psychotropes Compte-rendu de la séance du 20 mars 2014, [en ligne] disponible sur : [www.ansm.sante.fr/](http://www.ansm.sante.fr/) (dernière consultation le 08/05/2015)
- [62] ANSM Centres d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) DRAMES (Décès en Relation avec l’Abus de Médicaments Et de Substances) RESULTATS DE L’ENQUETE 2012[en ligne] disponible sur : [www.ansm.sante.fr/](http://www.ansm.sante.fr/) (dernière consultation le 08/05/2015)
- [63] Portenoy R. K., Bennett D. S., Rauck R., et al. Prevalence and Characteristics of Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients With Chronic Noncancer Pain *The Journal of Pain*, 2006, Volume 7, Issue 8, p.583-591
- [64] EMA (European medicines agency) <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [65] U.S Food and Drug Administration [en ligne] <http://www.fda.gov> (dernière consultation le 08/05/2015)
- [66] Markman J. D. Not so fast: The reformulation of fentanyl and breakthrough chronic non-cancer pain. *PAIN*, 2008, Volume 136, Issue 3, p. 227-229
- [67] ANSM Commission des stupéfiants et Psychotropes Compte-rendu de la séance du 25 avril 2013, [en ligne] disponible sur : [www.ansm.sante.fr/](http://www.ansm.sante.fr/) (dernière consultation le 08/05/2015)
- [68] Jahn P., Kuss O., Schmidt H., et al. Improvement of pain-related self-management for cancer patients through a modular transitional nursing intervention: A cluster-randomized multicenter trial, *Pain*, 2014, Volume 155, Issue 4, p.746-754

# **ANNEXES**



9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

A) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

B) Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

C) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

D) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

E) Relations avec les autres

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

F) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

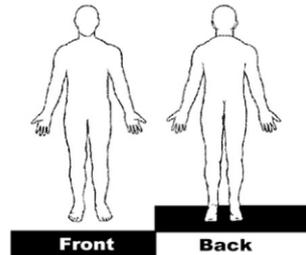
G) Goût de vivre

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

## Breakthrough pain Assessment Tool-BAT

**The following questions relate to your breakthrough pain over the last week.  
Breakthrough pain refers to the short-lived increases in your cancer pain.**

**Where is your breakthrough pain?**  
Please indicate on picture with a cross (X)



**How often do you get breakthrough pain?**  
Please circle one answer

Less than  
once a day

1-2 times  
a day

3-4 times  
a day

More than 4  
times a day

**Does anything bring on your breakthrough pain?**  
If yes, please write down

**Does anything relieve your breakthrough pain? (painkillers or other)**  
If yes, please write down

**How long does a typical episode of breakthrough pain last?**  
Please circle one answer

< 5 min

5-15 min

15-30 min

30-60 min

> 60 min

**How severe is your *worst* episode of breakthrough pain?**  
Please circle one number

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No pain

Pain as bad as  
you can imagine

**How severe is a *typical* episode of breakthrough pain?**  
Please circle one number

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No pain

Pain as bad as  
you can imagine

## Breakthrough pain Assessment Tool-BAT

***The following questions relate to your breakthrough pain over the last week  
Breakthrough pain refers to the short lived increases in your cancer pain***

**How much does the breakthrough pain distress you?**

Please circle one number

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Not at all Very much

**How much does the breakthrough pain stop you from living a normal life?**

Please circle one number

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Not at all Very much

**What painkillers do you take for your breakthrough pain (if any)?**

Please write down type and dose of painkillers

**How effective is the painkiller that you usually take for your breakthrough pain?**

Please circle one number

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Not at all Completely effective  
effective effective

**How long does the painkiller for your breakthrough pain take to have a meaningful effect?**

Please circle one answer

No effect 0-10 min 10-20 min 20-30 min >30 min

**Do you get any side-effects from the painkiller for your breakthrough pain?**

If yes, please write down type of side effect

**How much do side-effects from the painkillers for your breakthrough pain bother you?**

Please circle one number

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Not at all Very much

Annexe 3: Fiche de déclaration d'effet indésirable



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU  
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du  
Code de la Santé Publique**



Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT  
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids <input type="text"/> kg Taille <input type="text"/> m Date de Naissance Jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année Ou Age <input type="text"/> ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles <input type="checkbox"/> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
---	---	---

**Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable**

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré  Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles *préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot*

Déclaration d'hémovigilance : oui  non

<b>Effet</b> Département de survenue <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année Durée de l'effet <input type="text"/> ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<b>Gravité</b> <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input checked="" type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles <input type="checkbox"/> en cours <input checked="" type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> dû à l'effet <input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnu
---	--	---

#### Description de l'effet indésirable

*Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :*

- *après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)*
- *s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)*
- *si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.*

*Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)*

*Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).*



**Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.**



**Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :**

<p><b>Nom :</b>          Voie d'administration (2) :          Dose unitaire (3) :          Dose journalière (3) :          Date de début :          Date de fin :          Motif de prise (effets recherchés) :          Mode d'obtention (4) :          Tolérance (5) :          Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :          Commentaires :</p>	<p><b>Nom :</b>          Voie d'administration (2) :          Dose unitaire (3) :          Dose journalière (3) :          Date de début :          Date de fin :          Motif de prise (effets recherchés) :          Mode d'obtention (4) :          Tolérance (5) :          Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :          Commentaires :</p>
<p><b>Nom :</b>          Voie d'administration (2) :          Dose unitaire (3) :          Dose journalière (3) :          Date de début :          Date de fin :          Motif de prise (effets recherchés) :          Mode d'obtention (4) :          Tolérance (5) :          Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :          Commentaires :</p>	<p><b>Nom :</b>          Voie d'administration (2) :          Dose unitaire (3) :          Dose journalière (3) :          Date de début :          Date de fin :          Motif de prise (effets recherchés) :          Mode d'obtention (4) :          Tolérance (5) :          Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :          Commentaires :</p>

(1) y compris traitements de substitution  
 (2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre  
 (3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)  
 (4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, ruse (deal), vol, autre...  
 (5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début  
 (6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

**Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé** (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

**Gravité / Evolution:**

(prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...

incapacité ou invalidité permanente

mise en jeu du pronostic vital

décès : le .../.../...

autre : .....

**Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :**

**A qui déclarer ?**

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- dans le dictionnaire VIDAL®



**Vu, le Président du jury,**

Jean Michel ROBERT

**Vu, le Directeur de thèse,**

Christine BOBIN-DUBIGEON

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom - Prénoms:** REVAILLOT Flavien Alain Jérôme

**Titre de la thèse :** Les accès douloureux paroxystiques du cancéreux : définitions, traitements par fentanyl et le rôle du pharmacien d'officine

---

**Résumé de la thèse :**

Les accès douloureux paroxystiques (ADP) du patient atteint d'un cancer est une notion relativement récente, décrite pour la première fois en 1990 sous le terme anglo-saxon Breakthrough pain. Un ADP peut être défini comme une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère qui survient sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort efficace.

Actuellement il existe 7 spécialités pharmaceutiques, qui possèdent une AMM en France pour le traitement des ADP du patient cancéreux. Elles partagent le même principe actif : le fentanyl et la même voie d'administration : la voie transmuqueuse. Ces spécialités sont efficaces et apportent un réel soulagement de la douleur au patient, mais elles génèrent aussi un risque important de mésusage et de détournement.

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans le processus de sécurisation de l'usage de ces médicaments, lors de la délivrance et ultérieurement, en participant activement à la pharmacovigilance et à l'addictovigilance.

---

**MOTS CLÉS :**

ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUE - CANCER - BREAKTHROUGH PAIN – FENTANYL - DOULEUR - PHARMACIEN D'OFFICINE

---

**JURY**

**PRÉSIDENT :** Mr ROBERT Jean Michel, Professeur de chimie thérapeutique

**ASSESEURS :** Mme BOBIN-DUBIGEON Christine, Maître de Conférence des Universités de pharmacologie  
Mme LE RESTE Valérie, Docteur en Pharmacie

---

**Adresse de l'auteur :** 44800 Saint-Herblain