



Utilisation des nouveaux opioïdes en Soins Palliatifs

Guillemette Laval, Unité de Recherche et de Soutien en Soins Palliatifs, CHU, Grenoble,
Marie-Laure Villard, Unité de Recherche et de Soutien en Soins Palliatifs, CHU, Grenoble,
Brigitte Sang, Pharmacie Moidieu, CHU Grenoble,
Michel Mallaret, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Grenoble.



Summary

Use of new opioids in palliative care

We present a review of strong opioids available for routine use for pain relief in palliative care patients. The goal is to provide the physician with appropriate information concerning choice of an opioid, its administration route and formulation in order to optimize pain relief. A presentation of the different strong opioids available in France, together with their pharmacological properties (mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacovigilance) are helpful for better understanding the different drugs and their use. Several examples illustrate dosage principals for given administration routes and different tables and schemas (formulations, coefficients of conversion, management schemas...) facilitate practical applications of recommendations.

Key-words: pain, cancer, palliative care, opioids, pharmacology, prescription.

Laval G. Utilisation de nouveaux opioïdes en Soins palliatifs. Med Pal 2002; 1: 69-87

Résumé

Le présent travail permet une mise au point sur les opioïdes forts disponibles en pratique clinique pour les patients douloureux en soins palliatifs. L'objectif est d'aider le praticien dans le choix de l'opioïde, de sa voie d'administration et de sa forme galénique afin d'optimiser le traitement de la douleur. Une présentation des différents opioïdes forts disponibles en France ainsi que leur pharmacologie (mécanisme d'action, pharmacocinétique et pharmacovigilance) permet de mieux comprendre leurs spécificités et leurs managements. De nombreux exemples de mise en situation avec calcul des doses nécessaires de l'opioïde considéré, à un moment donné et pour une voie d'administration donnée, ainsi que différents tableaux et schémas (formes galéniques, coefficients de conversion, conduites à tenir diverses, etc.) facilitent la lecture et la mise en pratique des recommandations apportées.

Mots clés : douleur, cancer, soins palliatifs, opioïdes, pharmacologie, prescriptions.

Adresse pour la correspondance :

Guillemette Laval, Unité de Recherche et de Soutien en Soins Palliatifs, CHU, BP 217, 38043 Grenoble. e-mail : Glaval@chu-grenoble.fr

Introduction

Les nouveaux opioïdes sont en fait de nouvelles formes galéniques d'opioïdes déjà commercialisés en France ou des opioïdes déjà utilisés à l'étranger et enfin disponibles en France. La nouveauté de ces substances est essentiellement liée aux progrès galéniques et à la diversité des molécules plus adaptées aux besoins des patients douloureux : durées d'action, délais d'action, voies d'administration, équianalgésie pour des molécules proches mais différentes permettant parfois une meilleure efficacité ou une meilleure tolérance selon le produit utilisé... Ces nouvelles possibilités permettent de résoudre bon nombre de difficultés rencontrées chez les patients douloureux atteints d'une maladie évolutive ou terminale, cancéreuse ou non cancéreuse.

Après une présentation des différents morphiniques existants, de leur pharmacologie, et des principes de la rotation d'opiacés (changement d'un opiacé fort par un

autre), sont abordées dans ce travail, et pour chaque opioïde considéré, leurs indications et modalités pratiques d'utilisation. Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1] et de l'Association Européenne de Soins Palliatifs (EAPC) [2], la morphine reste l'opioïde de référence à utiliser en première intention pour traiter la douleur modérée ou sévère due au cancer. Des tableaux de synthèse et la proposition d'un arbre décisionnel pour le choix et l'utilisation d'un opioïde fort chez un patient douloureux, aideront le lecteur dans cette mise au point. L'utilisation des opioïdes en soins palliatifs pour des symptômes autres que la douleur, en particulier pour la dyspnée, n'est pas abordée ici.

Les différents morphiniques

Selon leur puissance antalgique (*tableaux I et II*), les opioïdes (ou opiacés) appartiennent soit au palier 2 de

l'OMS (codéine, dextropropoxyphène, tramadol), soit au palier 3 (morphine, buprénorphine, hydromorphone, oxycodone, méthadone, fentanyl...) [1]. Ceux du palier 2 sont communément appelés opioïdes faibles et ceux du palier 3 opioïdes forts.

Tableau I : Coefficient de conversion approximatif des principaux opioïdes par voie orale.

Table I: Approximate coefficients of conversion of the main oral opioids.

Dextropropoxyphène	1/10	100 mg de dextropropoxyphène = 10 mg de morphine
Codéine	1/10	100 mg de codéine = 10 mg de morphine
Tramadol	1/10	100 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Morphine	1	
Oxycodone	2/1	5 mg d'oxycodone = 10 mg de morphine
Hydromorphone	7,5/1	8 mg d'hydromorphone = 60 mg de morphine
Méthadone*	2/1	5 mg de méthadone = 10 mg de morphine
Buprénorphine** sublinguale	50/1	0,2 mg de buprénorphine = 10 mg de morphine
Fentanyl** patch	100/1	1 patch 25 µg/h de fentanyl tous les 3 jours = 60 mg de morphine/24 h

* Coefficient variable selon les auteurs et selon que la prise quotidienne est unique ou répétée.

** Buprénorphine par voie sublinguale, fentanyl par voie transdermique.

Les opioïdes sont classés selon leur mécanisme d'action [2] (tableau III). Ils peuvent être agonistes complets des récepteurs opioïdes et reproduisent les effets de la morphine. Ils peuvent être agonistes partiels avec des effets antalgiques rapidement maximaux pour des doses croissantes et qui n'augmentent plus lors de doses élevées (effet plafond). Enfin, il peut s'agir d'antagonistes. Ceux-ci n'ont pas d'effets antalgiques et s'opposent aux effets des opioïdes.

À côté de la morphine, substance de référence disponible sous de nombreuses formes galéniques, de nouveaux opioïdes ont été commercialisés ces dernières années amenant à modifier les habitudes des prescripteurs :

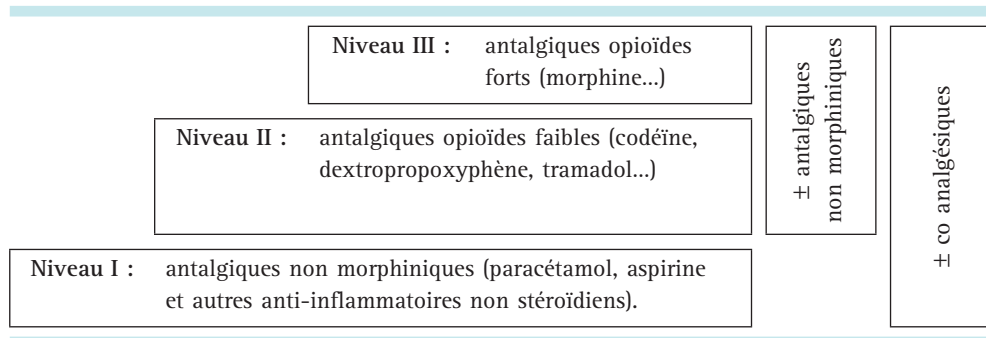
- L'hydromorphone, l'oxycodone et le fentanyl sont les plus intéressants pour la pratique clinique des soins palliatifs. L'oxycodone, d'utilisation courante dans les pays anglo-saxons, l'est encore peu en France du fait de sa commercialisation longtemps limitée à une forme suppositoire (Eubine®) faiblement dosée. La nouvelle forme orale à libération prolongée (Oxycontin®) vient d'avoir l'AMM pour le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

- La méthadone est réservée en France au traitement de substitution chez les toxicomanes et n'a pas, pour cette raison, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la douleur. Elle est cependant utilisée pour la douleur dans le cadre d'essais cliniques.

- La nalbuphine (Nubain®), agoniste des récepteurs kappa et antagoniste des récepteurs mu, n'existe que sous forme injectable. La buprénorphine (Temgesic®), agoniste partiel mu et antagoniste kappa, existe sous forme sublinguale, injectable et transdermique (non disponible en France). La pentazocine (Fortal®), agoniste partiel des récepteurs opioïdes kappa et antagoniste des récepteurs mu, n'existe plus que sous forme injectable. Aucune de ces 3 substances ne peut être associée à un agoniste complet de la morphine, ce qui en limite leur

Tableau II : Échelle de l'OMS classant les antalgiques en 3 paliers.

Table II: The three-level WHO classification of analgesics.



utilisation dans les traitements au long cours. Ils sont préférentiellement utilisés pour les douleurs post-opératoires et post-traumatiques.

– La naloxone (Narcan®) est l'antagoniste morphinique de référence.

À ces opiacés forts présentés dans le *tableau III* (liste non exhaustive), s'ajoutent ceux réservés à l'usage anesthésique hospitalier avec le rémifentanil (Ultiva®), l'alfentanil (Rapifen®) et le sufentanil (Sufenta®). Ce dernier est utilisé par certaines équipes spécialisées pour sa puissance analgésique chez des patients douloureux nécessitant l'équivalent de plusieurs grammes de morphine par 24 heures. Tous les opiacés forts font l'objet d'une prescription sur ordonnance sécurisée conformément aux articles R 5194 et R 5213 du code de la santé publique. Le *tableau IV* présente les principaux morphiniques en pratique de ville, leur forme galénique et leur durée maximale de prescription.

Tableau III : Classification des morphiniques selon leur mécanisme d'action.

Table III: Classification of morphinic opioids by mechanism of action.

AGONISTES COMPLETS DES RECEPTEURS mu	
Codéine	Codenfan®
Dihydrocodéine	Dicodin®
Dextropropoxyphène	Antalvic®
Tramadol	Topalgic®, Contramal®, Zamudol®
Morphine	(plusieurs produits commercialisés)
Hydromorphone	Sophidone®
Fentanyl*	Durogésic patch®
Méthadone	Méthadone®
Péthidine	Dolosal®
Oxycodone	Eubine suppositoire® Oxycontin®
AGONISTES kappa – ANTAGONISTES mu	
Pentazocine	Fortal®
Nalbuphine	Nubain®
AGONISTE PARTIEL mu	
Buprénorphine	Temgésic®
ANTAGONISTE PUR	
Naloxone	Narcan®

* Les morphiniques injectables à usage anesthésique ne sont pas présentés dans ce tableau : Alfentanil, Remifentanil, Sufentanil, Phénopéridine...

Pharmacologie des principaux morphiniques

Mécanismes d'action

Les morphiniques sont des antalgiques d'action centrale (une action périphérique est également évoquée) agissant par l'intermédiaire de récepteurs opioïdes essentiellement mu (moindre efficacité pour les récepteurs delta et Kappa) situés pour la plupart dans la corne postérieure de la moelle.

L'activation des récepteurs aboutit à la diminution de libération de neurotransmetteurs de la douleur telle que la substance P ou la CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide). Il s'en suit, par l'intermédiaire de la stimulation de neurones spinaux à l'origine des voies ascendantes de la douleur, une diminution de l'influx nerveux véhiculant le message douloureux. La mise en évidence de récepteurs opioïdes dans différentes structures supra-spinales suggère que la morphine pourrait exercer une partie de son effet antalgique en agissant sur ces cibles.

Les antalgiques morphiniques sont très efficaces dans les douleurs sévères par excès de nociception. Ils sont d'intérêt plus limité dans les douleurs neurogènes [4, 5] où les systèmes de contrôle de la douleur sont altérés, amenant à l'utilisation d'autres substances comme les antidépresseurs et les anticonvulsivants [6, 7].

Pharmacocinétique

La morphine

Après absorption orale, la morphine subit un important effet de premier passage hépatique. Seulement 20 à 40 % de la dose administrée par voie orale se retrouve sous forme libre dans le plasma. La principale voie de transformation métabolique de la morphine est la glucuronocouplage avec formation de Morphine 3 Glucuronide (M3G) et de Morphine 6 Glucuronide (M6G). Seul le dérivé M6G a une puissante action antalgique alors que le M3G serait inactif sur la douleur [8].

Une autre voie de métabolisation aboutit à un dérivé déméthylé : la normorphine dépourvue d'action antalgique. De nombreux autres métabolites ont été décrits mais les conséquences cliniques de leurs effets ne sont pas toutes connues. La morphine et ses métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire et très peu par voie biliaire (existence d'un cycle entérohépatique).

La responsabilité de l'accumulation des métabolites dans la genèse des effets indésirables est discutée [9, 10]. Le M6G semble entraîner les mêmes effets indésirables que ceux de la morphine ; son accumulation en cas d'insuffisance rénale pourrait expliquer les signes d'intoxication observés, troubles respiratoires inclus, décrits par Osborne et al. [11]. La normorphine [9] et le M3G [12] pourraient également être impliqués dans la survenue d'allodynies et de myoclonies.

Tableau IV : Principaux morphiniques en pratique de ville et durée maximale de prescription.

Table IV: Morphinic opioids used in outpatient care and maximal length of prescription.

Spécialités Concernées	Formes	Durée maximale
Morphine injectable 10-20 - 50-100 - 200*-400*-500**mg (laboratoires Aguettant, Lavoisier, Cooper, Renaudin), *laboratoire Aguettant seulement **laboratoire Lavoisier seulement	Ampoules injectables administrées sans système actif pour perfusion. (avec système actif : 28j.)	7 jours
EUBINE suppositoire 20 mg (Chlorhydrate d'oxycodone)	Suppositoire à libération immédiate.	7 jours
Morphine solution buvable en ampoules 10 et 20 mg	Ampoules et soluté buvables.	28 jours
Morphine solution buvable en flacons préparés en officine (concentration adaptable)		
SEVREDOL® cp. sécable 10 - 20 mg (Sulfate de morphine)	Formes orales à libération immédiate.	28 jours
ACTISKENAN® gel. 5 - 10 - 20 - 30 mg (Sulfate de morphine)		
MOSCONTIN® cp. LP 10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg (Sulfate de morphine)	Comprimés à libération prolongée/12h.	28 jours
SKENAN® gél. LP 10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg (Sulfate de morphine)	Gélules à libération prolongée/12h.	28 jours
KAPANOL® gél. LP 20 - 50 - 100 mg (Sulfate de morphine)	Gélules à libération prolongée/24h.	28 jours
Morphine injectable 10 - 20 - 50 - 100 - 200 - 400 - 500 mg	Ampoules injectables administrées avec système actif pour perfusion.	28 jours
SOPHIDONE® gél. LP 4 - 8 - 16 - 24 mg (Chlorhydrate d'hydromorphone)	Gélules à libération prolongée/12h.	28 jours
OXYCONTIN® cp. LP 10 - 20 - 40 - 80 mg (Chlorhydrate d'oxycodone)	Comprimés à libération prolongée/12h.	28 jours
DUROGESIC® patch 25 - 50 - 75 - 100 µg/h (Fentanyl)	Dispositif transdermique.	28 jours
ACTIQ® cp. avec dispositif pour application buccale 200-400-600-800-1200-1600 µg (Citrate de fentanyl)	Dispositif transmuqueux.	28 jours

(d'après J.O. du 23 juillet 2002)

* Non encore disponible en ville ; tarification en cours.

La demi-vie d'élimination plasmatique de la morphine est d'environ 2 heures, sa durée d'action est de 4 heures. Cela a justifié le développement de formes à libération prolongée de 12 à 24 heures (Moscontin®, Skenan®, Kapanol®) et celui de formes solides à libération immédiate (Sevredol®, et Actiskenan®). Compte tenu de l'absence de premier passage hépatique lorsque la morphine est utilisée par voie parentérale, sa biodisponibilité est au moins 2 fois plus importante, d'où la nécessité de l'utiliser à moindre dose par voie parentérale que par voie orale.

L'hydromorphone

L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine dont la structure est identique à la morphine sauf au niveau du carbone 6 où il existe une fonction

cétone à la place de la fonction alcool. Sa biodisponibilité orale se situe entre 35 et 60 % selon les études ; elle est donc plus élevée que celle de la morphine. Elle est métabolisée au niveau hépatique par une glucuronocouplage avec, pour métabolite principal, l'Hydromorphone 3 Glucuronide (H3G) dépourvu d'activité pharmacologique (peut être une activité neuro-excitatrice ?). Il n'a jamais été mis en évidence de métabolisation en Hydromorphone 6 Glucuronide (H6G) dont on sait que l'équivalent pour la morphine, le M6G, est discuté dans la genèse des troubles neuro-psychiques possibles sous morphine.

L'hydromorphone est éliminée, comme ses métabolites, par voie urinaire avec 40 % de la dose administrée par voie orale retrouvée dans les urines. La clairance de l'hydromorphone est inchangée en cas d'insuffisance

rénale mais ses métabolites vont s'accumuler. Les signes typiques de la toxicité liées aux opioïdes ont été observés chez des patients insuffisants rénaux alors qu'ils recevaient de l'hydromorphone [13] ce qui montre que le mode de toxicité des métabolites apparemment inactifs n'est pas clair. Cela justifie les mêmes règles de prudence que pour la morphine chez la personne âgée et l'insuffisant rénal. L'hydromorphone est également utilisée avec prudence chez l'insuffisant hépatique.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'hydromorphone est équivalente à celle de la morphine. Seule l'hydromorphone sous forme orale à libération prolongée sur 12 heures est commercialisée en France (Sophidone®).

L'oxycodone

L'oxycodone est un dérivé synthétique de la morphine dont la structure est légèrement différente. La présence d'un groupe méthyl en position 3 protégerait l'oxycodone de la métabolisation par glucuroconjugaison [14] réduisant ainsi l'effet de premier passage hépatique après prise orale. Cela pourrait expliquer la biodisponibilité orale élevée de l'oxycodone (entre 60 et 87 % selon les études), par rapport à celle de la morphine. L'oxycodone est métabolisée au niveau hépatique surtout par N-déméthylation en noroxycodone et, à un moindre degré, par O-déméthylation en oxymorphone possédant une activité antalgique cependant minime comparée à celle de l'oxycodone. Ces 2 métabolites sont ensuite glucuroconjugués et sont éliminés dans les urines avec l'oxycodone non transformée. En cas d'insuffisance rénale, la clairance de l'oxycodone et de ses métabolites est diminuée. L'utilisation de l'oxycodone doit donc être prudente chez l'insuffisant rénal. Comme pour la morphine et l'hydromorphone, elle l'est également chez l'insuffisant hépatique.

Le fentanyl administré par voie transdermique

Le fentanyl est un antalgique morphinique du groupe des anilino-4-pipéridines. Son action très puissante (risque d'intoxication) et sa demi-vie courte (multiplicité des prises quotidiennes) rendent la voie orale inappropriée dans le traitement des douleurs continues. La voie intraveineuse est réservée à l'anesthésie. En revanche, ses caractéristiques physicochimiques (faible poids moléculaire et lipophilie élevée) permettent son utilisation par voie transdermique assurant au fentanyl une bonne biodisponibilité. Le fentanyl apparaît dans le sang environ 2 heures après la pose du dispositif transdermique. Sa concentration sérique monte progressivement et atteint un plateau à partir de la 12^e heure avec maintien du plateau jusqu'à 72 heures après la pose du patch (variabilité individuelle).

La biodisponibilité du fentanyl, absorbé par voie transdermique, est de 90 %. La demi-vie moyenne d'éli-

mination (variabilité individuelle) est d'environ 17 heures et double chez le sujet âgé. Ainsi, après le retrait du patch, l'action antalgique persiste en diminuant progressivement avec, à la 17^e heure, encore environ 50 % de la concentration efficace du plateau et à la 34^e heure, 25 % de la concentration efficace [10, 15]. Le fentanyl est métabolisé par le foie en acide phénylacétique, en norfentanyl et en p-hydroxy-phénéthyl-fentanyl dépourvus d'action antalgique. Environ 75 % de fentanyl sont éliminés dans les urines, essentiellement sous forme de métabolites et moins de 10 % sous forme inchangée. Environ 9 % sont retrouvés dans les fèces, essentiellement sous forme de métabolites.

La cinétique du fentanyl transdermique serait peu modifiée par l'insuffisance rénale. Une étude sur le fentanyl administré par voie intraveineuse chez les insuffisants rénaux chroniques [16] a montré une prolongation d'environ 30 % de la demi-vie moyenne du fentanyl par rapport au sujet sain par modification de la clairance et de l'augmentation du volume de distribution. Cela amène à l'utiliser avec les mêmes règles de prudence que pour la morphine chez la personne âgée et l'insuffisant rénal. Sa demi-vie est également augmentée chez l'insuffisant hépatique. En cas de fièvre, l'absorption transdermique du fentanyl est plus importante.

Le fentanyl administré par voie transmuqueuse

Cette voie d'administration, utilisée en Amérique du Nord, a des indications bien précises, réservées aux pics douloureux survenant chez un patient déjà sous opiacés forts [17, 18]. En France, elle vient d'obtenir l'AMM. C'est le citrate de fentanyl (Actiq®) disposé sur un applicateur buccal que le patient fait dissoudre lentement dans sa bouche.

La biodisponibilité est de 50 % (25 % du produit sont directement absorbés par voie transmuqueuse et les 25 % restants sont absorbés plus lentement par voie intestinale). L'action antalgique est obtenue entre 5 et 15 minutes et dure environ 2 heures.

On rappelle que ce médicament puissant à une marge thérapeutique étroite compte tenu de la faible différence entre concentration analgésique (1 ng/ml) et concentration associée à une dépression respiratoire (10 à 20 ng/ml). Cela justifie la restriction de l'indication du citrate de fentanyl aux patients cancéreux déjà sous opiacé fort. Le dispositif doit être mis hors de portée des enfants et des patients douloureux non traités par opioïdes.

Pharmacovigilance

D'une manière générale, à effets analgésiques équivalents, tous les opioïdes exposent globalement aux mêmes complications mais il existe une variabilité individuelle dans la sensibilité à une molécule donnée ainsi

qu'une influence de la voie d'administration utilisée. La constipation, par exemple, est moins fréquente lorsque la voie parentérale ou transdermique est utilisée. Cela s'explique par l'existence de récepteurs périphériques intestinaux aux opiacés. C'est d'ailleurs sur ces données que Sykes [19] et d'autres auteurs [20-22] proposent la naloxone orale ou la méthylaltréxone orale, ou en IV, comme traitement préventif seul ou associé aux laxatifs dans le traitement de la constipation induite par la morphine orale. La biodisponibilité de leur forme orale quasi nulle et le très faible passage dans le système nerveux central pour la méthylaltréxone administrée par voie parentérale expliquent leur action périphérique quasi exclusive [23]. Leur utilisation en pratique clinique n'est pas encore courante du fait de formes galéniques inadéquates et de leur coût. Des essais cliniques sont en cours.

Les effets indésirables des opiacés de niveau III sont revus dans les articles d'Olsen [24] et plus récemment ceux d'Eschalié [3] et de Vuillemin [25]. Ils sont le plus souvent transitoires. Pour prévenir les plus graves, il est nécessaire de prendre en compte les paramètres que sont l'âge avancé et une perturbation éventuelle des fonctions hépatiques ou rénales. Les effets indésirables les plus fréquents et leur traitement symptomatique sont présentés au *tableau V*.

La dépendance physique est à l'origine du syndrome de sevrage observé lors de l'arrêt brutal du produit, provoquant alors irritabilité, frissons, bouffées de chaleur, sudation, nausées, vomissements, crampes abdominales, hypertension et mydriase. C'est pourquoi, si l'on veut arrêter un traitement par morphine, il faut diminuer les doses progressivement, par exemple, de 20 % par jour, voire de 20 % par semaine chez certains patients.

Le phénomène de tolérance traduit la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir un même effet thérapeutique. Chez le patient cancéreux, il est difficile de faire la part entre une augmentation des posologies liée au phénomène de tolérance ou secondaire à l'évolution de la maladie.

La rotation d'opiacés : principes

La rotation est le terme retenu pour indiquer le changement d'un opiacé par un autre. Elle permet d'optimiser la balance entre effets analgésiques et effets indésirables au bénéfice du premier. Aussi, selon l'OMS, elle est indiquée pour les 15 à 20 % des patients à douleurs cancéreuses qui présentent, malgré un traitement morphinique bien conduit, une analgésie insuffisante par résistance au morphinique utilisé, ou bien des effets indésirables sévères et non contrôlés par intolérance au morphinique utilisé.

Les bases pharmacologiques sous-tendant le bénéfice clinique observé ne sont pas bien élucidées et comprennent plusieurs mécanismes physiopathologiques possibles bien exposés dans les articles d'Escher et Dayer [27, 28] à savoir : l'activité propre à chaque opioïde sur différents récepteurs (théorie des récepteurs), l'activité des métabolites (théorie des métabolites), l'efficacité intrinsèque de l'opioïde avec les phénomènes de variabilité d'internalisation du récepteur opioïde [26] et la réponse individuelle à l'action analgésique.

Avant de réaliser une rotation d'opiacés, il est nécessaire d'éliminer d'autres causes d'inefficacité du traitement antalgique ainsi que d'autres étiologies à l'origine des symptômes considérés comme des effets indésirables (*tableau VI*).

La rotation est réalisée en respectant les règles d'équianalgésie et en s'adaptant à la forme galénique utilisée (délais d'action, horaires des prises...) décrites plus loin.

Indications et recommandations d'utilisation des morphiniques forts : morphine, hydromorphone orale Ip, oxycodone orale Ip, fentanyl transdermique, fentanyl transmuqueux

Les opiacés forts sont indiqués en cas de douleurs modérées ou sévères, le plus souvent d'origine cancéreuse, et non suffisamment soulagées par les antalgiques (avec ou sans adjuvants) du palier 1 ou 2 de l'OMS. En France, l'AMM diffère selon le produit utilisé (*tableau VII*). Il existe encore peu de travaux validés concernant l'utilisation des opiacés forts dans la douleur chronique non cancéreuse [29]. Les règles d'utilisation dans ces indications s'appuieront donc aussi sur les recommandations internationales pour le traitement des douleurs cancéreuses [1, 2] en y apportant quelques restrictions et principes de prudence. Les « recommandations de Limoges » pour le traitement des douleurs non malignes en Rhumatologie [30] soulignent ainsi qu'il n'est pas rare, pour les douleurs non malignes, d'utiliser la morphine de manière discontinue, diurne ou nocturne (sans couvrir le nyctémère) ou par périodes de plusieurs semaines en fonction des poussées évolutives de la pathologie douloureuse, ce qui n'est pas le cas pour le patient cancéreux. De même, si la morphine doit être efficace, elle l'est le plus souvent rapidement pour des doses faibles ou modérées, par opposition aux doses souvent plus importantes chez le patient cancéreux.

Tableau V : Effets indésirables des opiacés.

Table V: Adverse effects of opioids.

Symptôme	Traitement	Remarque
Constipation Très fréquente/dose dépendante/diminution des sécrétions et des mouvements péristaltiques et renforcement des sphincters	Prescription conjointe d'un morphinique et d'un laxatif : laxatif osmotique (lactulose : Duphalac® ou macrogol : Forlax®...) et/ou laxatif péristaltique (docusate sodique : Jamlène®...) et parfois un laxatif irritant. (Sénokot®...). Lavement si pas de selles depuis 3 j.	Risque de fécalome. Rechercher d'autres étiologies (organique, métabolique, autre pathologie (hypothyroïdie), médicaments autres...) Règles hygiéno-diététiques (boissons, fibres, activité physique...)
Nausées – vomissements Inconstants/stimulation centre vomissement et retard vidange gastrique	Antiémétiques de référence : métoclopramide (Primperan®) ou halopéridol (Haldol®).	Sétons rarement efficaces. Rechercher d'autres étiologies (organiques, métaboliques, médicamenteuses autres).
Somnolence Fréquente/d'origine centrale et « dette de sommeil »	Savoir tenir dans la prescription mais adapter les posologies plus lentement Amphétamine dans le cadre d'essais clinique (Ritaline®).	Rechercher d'autres étiologies (métabolique, organique, et souvent médicamenteuse). Ne pas introduire en même temps un morphinique et un psychotrope mais plutôt, si possible, l'un puis l'autre.
État confusionnel et hallucinations Plus fréquent chez les personnes âgées/susceptibilité individuelle	Savoir tenir dans la prescription mais adapter les posologies plus lentement. Halopéridol si besoin	Favorisés par la prise conjointe de psychotropes.
Rétention urinaire Plus fréquente chez les personnes âgées	Sondage urinaire transitoire. Souvent succès des alphasbloquants (Vasobral®, Xatral®, Josir® LP)	Y penser devant une agitation inexplicée. Risque majoré par fécalome, adénome prostatique ou par prise conjointe d'anticholinergiques.
Prurit	Souvent succès des antihistaminiques (Atarax®)	
Sueurs	Souvent succès des AINS ou des neuroleptiques (Melleril®)	
Sursauts pendant l'endormissement, myoclonies	Possible utilisation du Rivotril®	Rarement lors de la prescription de l'opiacé, mais plutôt lors d'une augmentation des posologies
Troubles respiratoires	La dépression respiratoire est quasi inexistante chez le patient à douleur cancéreuse traitée de façon continue et régulièrement évaluée. Une bronchoconstriction (asthme) en début de traitement est possible.	
Quelques remarques		
Effets soumis à une grande variabilité individuelle et souvent transitoires. Influence de la voie d'administration. Prise en compte des paramètres que sont l'âge avancé, l'insuffisance rénale ou hépatique, la prise concomitante et récente de psychotropes... Prévenir le patient de leur possible survenue. La rotation d'opiacés peut s'envisager selon le degré d'urgence, par exemple dès le 10 ^e jour de l'échec du traitement symptomatique bien conduit.		

Tableau VI : Ce qu'il faut éliminer avant de réaliser une rotation d'opiacés.

Table VI: Things to rule out before institution opioid rotation.

Autres causes possibles d'inefficacité du traitement	Autres étiologies possibles à l'origine d'un symptôme gênant
Mauvaise observance du traitement.	Troubles métaboliques (hyponatrémie, hypercalcémie...),
Douleurs paroxystiques, par exemple mécanique par métastases osseuses et justifiant de suppléments morphiniques avec ou sans PCA ou de traitement adjuvant spécifique.	Métastases cérébrales, Interférences médicamenteuses (psychotropes, chimiothérapie palliative...),
Douleurs neuropathiques justifiant de traitement adjuvant spécifique.	Infection,
Anxiété ou dépression associée à la douleur.	Hypoxie...

L'évaluation de l'intensité de la douleur se fera par le patient lui-même (auto-évaluation) chaque fois que possible avec l'utilisation d'outils validés comme l'Échelle Numérique Simple ou l'Échelle Visuelle Analogique [31]. C'est l'intensité de la douleur qui oriente le prescripteur dans l'adaptation des doses pour un palier donné et dans le passage d'un palier à un autre.

Comme le recommande l'EAPC, la morphine est l'opiacé de référence et de première intention. La voie orale est la voie de référence et les formes à libération immédiate sont celles à utiliser en priorité lors de la mise en place du traitement.

Les recommandations données pour l'augmentation des doses, une fois le traitement institué, les règles de calcul de la posologie des interdoses (appelées encore « supplément » ou « bolus » ou « dose de secours ») et la surveillance du traitement (effets indésirables, accidents de surdosage...) sont sensiblement les mêmes quel que soit l'opiacé fort considéré.

Les durées de prescription obéissent à la règle des 7 ou 28 jours selon l'opiacé considéré, sa forme galénique et son mode d'administration (tableau IV).

La morphine orale à libération immédiate

La morphine à libération immédiate (tableau VIII) est la forme de choix à utiliser pour la mise en place d'un traitement morphinique chez un patient qui n'en a pas encore (titration).

On l'utilise également chez les patients déjà sous morphine à libération prolongée (ou autres opioïdes forts oraux LP ou transdermique) lorsqu'ils nécessitent des suppléments morphiniques ponctuels ou répétés.

On l'utilise enfin de manière ponctuelle dans des douleurs moyennes ou sévères résistantes aux antalgiques du palier 2, par exemple lors des soins douloureux. La posologie est à adapter à chaque situation.

Tableau VII : Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France des principaux opioïdes forts.

Table VII: Marketing approval of the principal strong opioids in France.

AMM de la morphine : traitement des douleurs d'intensité moyenne ou sévère et non suffisamment soulagées par les antalgiques ± adjuvants) des paliers 1 et 2 de l'OMS.

AMM de l'hydromorphone orale LP (Sophidone®) : traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. L'absence de données cliniques suffisantes la contre-indique chez l'enfant de moins de 7 ans et en limite la prescription à des situations exceptionnelles et sous surveillance médicale attentive chez ceux de 7 ans et plus.

AMM (03.04.02) de l'oxycodone orale LP (Oxycontin®) : traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)).

AMM du Fentanyl transdermique (Durogesic®) : traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse intense ou rebelle aux autres antalgiques, en cas de douleur stable. La sécurité d'emploi et l'efficacité du fentanyl transdermique n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 15 ans.

AMM (14.03.02) du citrate de fentanyl transmuqueux (Actiq®) : traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse (un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique contrôlée par ailleurs par un traitement de fond). La posologie appropriée et la sécurité d'emploi d'Actiq® n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent.

Tableau VIII : Les différentes formes de morphine orale à libération immédiate.

Table VIII: Different forms of immediate release oral morphine.

Spécialités	Composition	Dosages	Durée d'action et rythme des prises	Délai D'action
ACTISKENAN® gel.	Sulfate de morphine	5, 10, 20 et 30 mg	4 h	30 à 45 mn
SEVREDOL® cp.* sécable	Sulfate de morphine	10 et 20 mg	4 h	30 à 45 mn
MORPHINE Amp. buvables**	Chlorydrate de morphine	10 et 20 mg	4 h	30 à 45 mn

* Les comprimés peuvent être écrasés, les gélules peuvent être ouvertes (alimentation liquide, SNG...)

** La morphine des ampoules injectables (10, 20, 50, 100, 200, 400 et 500 mg) peut être bue.

Modalité d'administration

Dose de départ

D'une manière générale, la dose de départ 0,5 à 1 mg/kg/j varie en fonction du traitement antalgique antérieur :

- rapportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.

- chez l'adulte, en pratique, donner 10 mg/4 h s'il recevait déjà un opioïde faible du 2^e palier de l'OMS à dose correcte ou seulement 5 mg/4 h s'il n'en recevait pas ou à doses insuffisantes.

Chez la personne âgée de plus de 75 ans, chez l'insuffisant rénal (clearance à la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/mn) et chez l'insuffisant hépatique sévère, réduire la dose théorique de départ de 50 %.

Schéma d'augmentation posologique

Si la dose de départ n'est pas suffisante, on ajoutera à la demande des suppléments de morphine appelés aussi doses de secours, interdoses ou bolus, jusqu'à trouver la dose efficace qui soulage totalement le patient.

La posologie d'un supplément de morphine à libération immédiate est de 1/10 (10 %) à 1/6 (la dose des 4 heures) de la dose totale de morphine reçue/24 h par la même voie.

La période entre l'administration de 2 suppléments successifs de morphine à libération immédiate est en général de 4 heures, sauf cas particulier de patient très algique où elle peut être réduite à 1 heure.

Toutes les 24 heures (ou toutes les 12 heures si plus de 3 suppléments/12 h), la nouvelle dose de 4 heures est recalculée en tenant compte de la quantité des suppléments administrés sur les 24 heures (ou sur les 12 heures).

Quand la dose efficace des 4 heures est trouvée, avec une absence de douleur depuis au moins 24 heures, le

calcul de la dose totale de morphine administrée par 24 heures permet alors le relais par une morphine à libération prolongée.

Exemple :

- Un patient sous morphine à libération immédiate 10 mg toutes les 4 heures, reçoit 4 suppléments de 10 mg chacun dans les premières 24 heures de mise en route du traitement (J1). La dose totale reçue à J1 est de 100 mg. La dose des 4 heures de départ pour J2 est de $100/6 = 16,6$ mg soit 15, 17,5 ou 20 mg selon la forme galénique choisie et la clinique.

- À J2, le patient reçoit en plus des 15 mg de morphine à libération immédiate administrée toutes les 4 heures, 3 suppléments à 15 mg. La dose totale reçue à J2 est de 135 mg. La dose de 4 heures de départ pour J3 est de $135/6 = 22,5$ mg soit 20 mg.

- À J3 et J4, le patient n'a pas eu besoin de supplément morphinique, la morphine à libération immédiate peut être relayée par la morphine à LP avec une prise toutes les 12 heures de Moscontin® ou Skenan® 60 mg (cf. supra).

Dose maximale, effets indésirables et accident de surdosage

La morphine n'a pas d'effet plafond par opposition à ses agonistes-antagonistes, ou agonistes partiels (*tableau III*). Il n'existe donc pas de posologie maximale : c'est l'intensité de la douleur qui guide l'augmentation de la dose de morphine.

Les effets indésirables seront prévenus et surveillés régulièrement (*tableau V*). Les accidents de surdosage sont exceptionnels si les règles de prescription sont bien suivies. Leurs risques obligent le prescripteur à être particulièrement vigilant aux facteurs qui peuvent les favoriser, à savoir, entre autres : une mauvaise compréhension des mécanismes de la douleur (douleurs neurogènes, douleurs

Tableau IX : Conduite à tenir en cas de surdosage.

Table IX: Management of overdose.

La constatation d'un surdosage impose l'observation, toutes les 4 heures ou plus*, de la fréquence respiratoire (FR) du patient sous opiacé fort :

- Si la FR est comprise entre 10 et 12/minutes : diminution de 30 % de la dose de morphine.
- Si la FR est comprise entre 8 et 10/minutes : arrêt provisoire de la morphine.
- Si la FR est inférieure à 8/minutes :
 - diluer 1 ampoule (1 ml = 0,4 mg) de nalbuphine (Narcan®) dans 10 cm³ de chlorure de sodium,
 - l'injecter en intraveineuse directe à la vitesse de 1 cm³/mn jusqu'à restauration d'un rythme respiratoire satisfaisant (ou en SC),
 - cette injection est à renouveler en fonction de l'horaire de l'accident par rapport à la dernière prise de morphine compte tenu de la durée d'action brève du Narcan® qui est d'une à deux heures seulement,
 - discuter de la reprise ultérieure et à dose adaptée de la morphine,

dans tous les cas, l'injection de Narcan® expose au sevrage morphinique avec reprise des douleurs et fréquentes manifestations neuropsychiques d'agitation et d'angoisse.

* Limites du protocole au domicile du patient.

psychogènes) ; une insuffisance rénale méconnue ; une augmentation trop rapide des doses ; des interactions médicamenteuses avec les psychotropes.

Les signes cliniques liés au surdosage sont le plus souvent la bradypnée à moins de 10/mn et la modification de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma.

L'utilisation de l'antagoniste de la morphine, le Narcan®, peut s'imposer (*tableau IX*).

La morphine orale à libération prolongée (LP)

Les différentes formes de morphine orale LP sont rappelées au *tableau X*.

Modalités de prescription et d'administration

Dose de départ

C'est celle donnée par la titration préalable de la morphine avec la morphine à libération immédiate.

Si le patient ne reçoit pas encore de morphine, il est préférable, chaque fois que cela est possible, de débiter le traitement par la morphine à libération immédiate. Si la forme à libération prolongée est choisie d'emblée, on prendra la forme à libération toutes les 12 heures en commençant le plus souvent par 30 mg matin et soir (soit environ 1 mg/kg/24 heures) de Moscontin® ou de Skenan®. Chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal, on débutera avec 10 mg/12 heures.

Schéma d'augmentation posologique

Si la dose de départ n'est pas suffisante, on ajoutera, à la demande, des suppléments de morphine à libération immédiate jusqu'à trouver la dose efficace qui soulage totalement le patient.

La nouvelle dose des 12 heures est recalculée toutes les 24 heures (ou toutes les 12 heures si au moins 3 suppléments ont été administrés/12 heures) en tenant compte de la quantité des suppléments administrés sur les 24 heures (ou sur les 12 heures).

Si le patient n'est pas à même de demander des suppléments, la posologie de la morphine orale à libération prolongée (12 ou 24 heures) peut être augmentée de 30 à 50 % par palier de 12, 24 ou 48 heures en fonction de sa tolérance et de son efficacité sur la douleur.

Dans tous les cas, quand la dose efficace est trouvée, il convient de la renouveler à heure fixe toutes les 12 heures (ou 24 heures pour la morphine à libération

Tableau X : Les différentes formes de morphine orale LP.

Table X: Different forms of delay-release oral morphine.

Spécialités	Composition	Dosages	Durée d'action et rythme des prises	Délai D'action
MOSCONTIN® cps.*	Sulfate de morphine	10, 30, 60, 100, 200 mg	12 heures	2 à 3 heures
SKENAN® gél.**	Sulfate de morphine	10, 30, 60, 100, 200 mg	12 heures	2 à 3 heures
KAPANOL® gél.	Sulfate de morphine	20, 50, 100 mg	24 heures	2 à 3 heures

* Ne pas casser, ne pas piler, ne pas croquer les comprimés afin de préserver le système de libération prolongée.

** Possibilité d'ouvrir les gélules contenant des microgranules à LP dans un liquide ou semi-liquide (intérêt chez les patients porteurs de sonde gastrique ou jéjunale).

prolongée/24 heures) et la maintenir sans chercher à la diminuer, sauf en cas d'éléments cliniques nouveaux.

Cas particuliers

Si la maladie évolue avec reprise des douleurs, le traitement de fond n'est plus adapté : les doses de morphine LP doivent être réajustées en suivant la règle des suppléments comme précédemment décrite.

Si le patient est calmé au repos et que les douleurs sont déclenchées par des mobilisations ponctuelles ou des soins, il suffit de donner des suppléments ponctuels de morphine à libération immédiate de 10 % de la dose des 24 heures, 30 à 60 minutes avant les mobilisations ou les soins.

Si le patient présente des accès douloureux paroxystiques fréquents, c'est à dire des exacerbations de la douleur, par ailleurs contrôlée par un traitement de fond, et que l'augmentation des doses du traitement de fond provoque des effets indésirables (sommolence...), il suffit de donner des suppléments de morphine à libération immédiate dont la posologie est égale à 10 % de la dose totale de morphine reçue par 24 heures par la même voie jusqu'à une fois toutes les heures. Le délai d'action (30 à 60 mn) de la morphine orale à libération immédiate peut amener, dans certains cas (rapidité de l'effet recherché...), à utiliser une voie d'administration de la morphine plus adaptée, en principe la voie IV avec l'utilisation de la PCA (Patient Controlled Analgesia). Celle-ci permet l'administration continue de morphine et la possibilité de bolus que s'auto-administre le patient, avec une action quasi-immédiate du bolus au moment même de la recrudescence de la douleur. L'Actiq® semble également intéressant dans cette indication (AMM) mais nous ne disposons pas encore, à ce jour, de recul suffisant pour en juger dans notre pratique clinique.

Nous avons précédemment abordé les points spécifiques concernant les doses maximales, les effets indésirables et les accidents de surdosage.

Autres voies d'administration de la morphine et rotation d'opiacés

Lorsque les patients ne peuvent plus prendre leur médicament par voie orale, d'autres voies sont possibles.

La voie sous-cutanée

C'est la première alternative à la voie orale.

La morphine à libération immédiate, ampoule injectable, peut être donnée par voie sous-cutanée, soit en injection discontinuée toutes les 4 heures, soit en continue avec un système actif de perfusion (pousse-seringue, pompe...). La dose pour une équianalgésie (voie orale/voie sous-cutanée) est la moitié de celle donnée par 24 heures *per os*. Le délai d'action est de 15 à 30 minutes.

Par exemple : une dose de morphine *per os* équivaut à une demi-dose de morphine par voie sous-cutanée. En

continu, 240 mg de morphine *per os*/24 heures = 120 mg de morphine par voie sous-cutanée/24 heures, en discontinu (par tranche de 4 heures), 240 mg de morphine *per os*/24 heures = 20 mg de morphine par voie sous-cutanée/4 h

La voie veineuse

Elle est choisie en deuxième intention après la voie sous-cutanée sauf si le patient possède déjà une voie centrale facile d'utilisation.

L'équianalgésie voie orale/voie intraveineuse, est de 3 pour 1 et l'administration sera continue afin d'éviter l'effet de pic après chaque injection en IV (les suppléments peuvent être faits par voie IV directe). L'action est très rapide, de 5 à 10 minutes.

Exemple : une dose de morphine *per os* = 1/3 de la dose de morphine administrée par voie intraveineuse (240 mg de morphine *per os*/24 heures = 80 mg de morphine IV continue/24 heures).

Dans le cas d'analgésie contrôlée par le patient (PCA – voie SC ou IV), les règles sont identiques. S'il s'agit d'un patient non traité précédemment par un opioïde *per os*, la titration est nécessaire et peut se faire chez l'adulte comme décrit au *tableau XI*.

Tableau XI : Analgésie Contrôlée par le Patient (ou PCA).

Table XI: Patient-controlled analgesia.

Patient adulte* non traité précédemment par un opioïde <i>per os</i>
Titration nécessaire
IV : 2 à 3 mg toutes les 10 mn jusqu'à douleur faible.
SC : 5 mg toutes les 20 mn jusqu'à douleur faible.
Débit de base : mg/h = dose titration x 6/24 h
Dose de bolus : 1/10 dose journ. Svt dose horaire
Intervalle de sécurité (Block out) : 15 à 30 mn
Nombre maximum de bolus par heure ou dose maximale par 4 heures suivant les possibilités des pompes utilisées
J1 ou J2 : réajustement de la posologie
Posologie du débit de base :
si plus de 4 bolus répartis dans la journée : augmenter le débit
si patient somnolent : diminuer le débit
Posologie du bolus :
si bolus partiellement efficace : augmenter la posologie
si somnolence après chaque bolus : diminuer la posologie

* adaptation en fonction de l'âge et de l'insuffisance rénale.

La voie rectale

Elle est possible mais peu utilisée en France par défaut de forme galénique adaptée (pas de suppositoire de morphine commercialisé en France).

Autres voies

La voie sublinguale et la voie de nébulisation ne sont pas recommandées pour la morphine dans la mesure où dans l'état actuel de la recherche il n'y a pas de preuve que ces voies soient plus avantageuses que les voies plus conventionnelles.

La voie transdermique et la voie transmuqueuse pourraient, peut être, être une alternative à la voie orale mais elles ne sont possibles qu'avec le Fentanyl (Durogesic®, ou Actiq®).

Les voies péridurales et intrathécales sont parfois nécessaires.

L'hydromorphone orale LP : Sophidone®

La Sophidone® a l'AMM pour le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (tableau VII).

Avant de la prescrire, il est nécessaire d'éliminer les autres causes d'inefficacité du traitement antalgique (tableau VI) et de discuter des autres voies possibles d'administration de la morphine puisque l'on sait que ces voies peuvent améliorer le rapport analgésie/effets indésirables [2].

Il existe 4 dosages des gélules de Sophidone LP/12 heures : 4, 8, 16 et 24 mg. Bien que cela ne soit pas précisé dans les caractéristiques du produit, l'expérience clinique montre la possibilité d'ouvrir les gélules contenant des microgranules à libération prolongée dans un liquide ou semi-liquide chez les patients avec des difficultés à la déglutition et chez ceux porteurs de sonde gastrique ou jéjunale. Comme pour la morphine orale à libération prolongée, l'action antalgique débute environ 2 heures après la prise de la (ou des) gélule(s).

Modalités d'administration

Dose de départ

Elle est équianalgésique avec l'opiacé fort qu'elle va remplacer, le plus souvent la morphine : 1 mg de chlorhydrate d'hydromorphone = 7,5 mg de morphine orale (4 mg de Sophidone® LP/12 heures = 30 mg de Moscontin® ou de Skenan®/12 heures).

La prise de Sophidone® obéit à la chronologie suivante :

- Morphine à libération prolongée : dernière prise de morphine LP/12 heures (Moscontin® ou Skenan®) à H 0 et prise de Sophidone® à H12.
- Morphine à libération immédiate : dernière prise de morphine (sirop, ampoule à boire, Sevredol®, Actiskenan®) à H 0 et prise de Sophidone® à la même heure. Der-

nière injection de Morphine administrée en discontinu à H 0 et prise de Sophidone® à la même heure. Arrêt de la Morphine parentérale administrée en continu au pousse-seringue à H 0 et prise de Sophidone® à la même heure.

Schéma d'augmentation posologique

En cas d'antalgie insuffisante, faute d'hydromorphone orale à libération immédiate non disponible en France, des suppléments de morphine à libération immédiate peuvent être donnés en suivant la même règle que celle recommandée pour l'adaptation d'un traitement morphinique.

La dose de la prochaine prise de Sophidone® sera calculée en fonction de la quantité de suppléments morphiniques donnée pendant les 24 heures écoulées.

Par exemple, pour un patient qui recevait 240 mg de morphine orale/24 heures, et mis sous Sophidone® 32 mg/24 heures, soit 16 mg LP \times 2/jour, le supplément est de 25 mg de morphine orale à libération immédiate ou de 10 à 15 mg de morphine SC ou de 7,5 à 10 mg de morphine IV.

Effets indésirables et accident de surdosage

Les effets indésirables sont ceux décrits avec la morphine, avec une variabilité qui dépend d'un patient à l'autre et d'un opiacé à un autre (rotation). Le risque de leur survenue impose les mêmes mesures de prévention et de surveillance, à maintenir pendant toute la durée du traitement. En cas de surdosage, on utilisera, si besoin, le Narcan®.

Cas particuliers du passage de la Sophidone® à la morphine

Cette situation doit s'envisager par exemple lorsque le patient n'a plus la possibilité de prendre la Sophidone® par voie orale (elle n'existe pas en France sous forme injectable).

Deux situations se présentent :

Dans le cas du patient qui avait été mis sous Sophidone® car il avait présenté sous morphine des effets indésirables ou sévères, la règle d'équianalgésie Sophidone® - morphine orale est appliquée (1/7,5). Par exemple, pour un patient qui recevait 32 mg de Sophidone®/24 heures, la dose de morphine orale théorique à donner serait de 240 mg/24 heures, soit 120 mg de morphine par voie sous-cutanée/24 heures, ou 80 mg de morphine en continu par voie intraveineuse/24 heures.

Dans le cas du patient qui avait été mis sous Sophidone® car il était résistant à la morphine : la règle d'équianalgésie Sophidone®-morphine orale n'est pas appliquée car l'expérience clinique montre qu'il faut être prudent puisque bien souvent la résistance qu'avait développée le patient à la morphine s'est en partie estompée au cours des semaines de traitement sous Sophidone®. La reprise

de morphine se fera à une posologie, en moyenne de 30 à 50 % moindre que celle dictée par la règle d'équianalgésie. Par exemple, pour un patient qui recevait 32 mg de Sophidone®/24 heures, la dose de morphine orale théorique à donner serait de 240 mg/24 heures, soit 120 mg de morphine par voie sous-cutanée/24 heures, ou 80 mg de morphine par voie intra-veineuse/24 h. Mais, en pratique, on commencera à 80 mg/24 heures en sous-cutané ou 60 mg/24 heures en IV, soit 30 % de moins que prévu.

La rotation d'opiacés peut aussi se faire avec le fentanyl patch sauf si la surface corporelle à couvrir est trop importante, ou encore avec l'oxycodone si la voie orale reste possible. Exceptionnellement, c'est le fentanyl IV ou l'administration de morphine par voie péridurale ou intrathécale qui s'impose.

L'oxycodone orale LP

L'Oxycodone a l'AMM pour le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse intense ou rebelle aux antalgiques de niveau plus faible chez l'adulte à partir de 18 ans (*tableau VII*). Elle peut donc être prescrite en première intention, rejoignant les indications et recommandations d'utilisation de la morphine orale à libération prolongée. Il existe plusieurs dosages d'Oxycontin® à libération prolongée/12 heures : 10, 20, 40 et 80 mg. Comme pour les comprimés de morphine à libération prolongée, ils ne doivent être ni cassés, ni pilés, ni croqués.

Modalités d'administration

Dose de départ

C'est celle qui est donnée par la titration préalable par la morphine orale à libération immédiate.

Si l'Oxycontin® est choisi d'emblée, chez un sujet qui n'est pas encore sous opiacé fort, on prendra, comme pour la mise en place d'un traitement morphinique LP, une dose de départ équivalente à 0,5 à 1 mg/kg/24 heures de morphine, soit 1 comprimé à 10 ou 20 mg d'Oxycontin®/12 heures (rapport 2/1, *tableau I*).

Si l'Oxycontin® est choisi pour réaliser une rotation d'opiacé, l'équianalgésie est calculée avec l'opiacé fort utilisé jusque-là. L'horaire de la prise du premier comprimé d'Oxycontin® par rapport à l'horaire de la dernière prise de l'opiacé fort précédemment utilisé dépendra de la pharmacocinétique de cet opiacé. Dans le cas le plus simple d'un patient sous morphine à libération prolongée ou sous Sophidone®, l'Oxycontin® sera pris 12 heures après la dernière prise de morphine à libération prolongée ou de Sophidone® (cf. supra).

Schéma d'augmentation posologique, effets indésirables et surdosage

Les recommandations sont celles concernant la morphine LP et la Sophidone®. Faute d'oxycodone orale à

libération immédiate, les suppléments de morphine orale à libération immédiate seront utilisés, par exemple, pour un patient qui recevait 320 mg de morphine orale/24 heures et mis sous Oxycontin® 160 mg/24 heures, soit 80 mg à libération prolongée/12 heures, le supplément est de 32 mg (plus simplement 30 mg) de morphine orale à libération immédiate ou de 15 mg de morphine injectable si elle est administrée par voie sous-cutanée.

Cas particulier du passage de l'Oxycontin® à la morphine (cf. Sophidone®)

Les règles de prudence proposées pour l'utilisation de la Sophidone® sont applicables pour l'Oxycontin® et tout autre opiacé fort.

Le Fentanyl patch : Durogesic®

Le Durogesic® a obtenu l'AMM pour le traitement des douleurs cancéreuses stables (*tableau VII*).

Il existe 4 dispositifs de dosages différents permettant la libération de 25, 50, 75 et 100 µg fentanyl/h. Les surfaces des dispositifs transdermiques correspondantes sont de 10, 20, 30 ou 40 cm². Un cinquième dispositif est à l'étude permettant l'apport de 12,5 µg fentanyl/h. Chaque nouveau patch doit être appliqué sur peau saine, à un emplacement différent du précédent. L'heure et la date de la pose sont notées.

L'équivalence analgésique du Durogesic® avec la morphine orale est de 100/1, selon plusieurs travaux dont l'étude de la revue *Pain* en 1996 [32]. Ces résultats, sur lesquels s'appuie la pratique clinique actuelle, diffèrent des données de l'AMM [15] qui donnent un rapport de 150/1 insuffisant dans le calcul de l'équianalgésie. On retiendra donc, pour un ratio de 100/1, que 0,6 mg de Fentanyl/24 heures, soit un patch de 25 µg/h pour 3 jours équivaut à 60 mg de morphine orale/24 heures (*tableau I*).

Il est, en pratique, de plus en plus utilisé du fait de sa voie d'administration et de son faible effet constipant par rapport à la morphine. Il est particulièrement intéressant lorsque la voie orale devient impossible et la voie parentérale difficile. Il fait partie des morphiniques à utiliser en cas de rotation d'opiacés. Pour les patients cancéreux dont la maladie échappe aux traitements chimiothérapeutiques ou radiothérapeutiques, nous invitons le prescripteur à rester prudent quant aux indications du Durogesic®, préférant de loin la morphine orale ou injectable plus maniable que les patches, en cas de douleur insupportable.

Modalités d'administration du Durogesic®

Les situations les plus fréquemment rencontrées sont le passage de la morphine au Durogesic® et celui du Durogesic® à la morphine.

Passage de la morphine au Durogesic®

Pour calculer la dose de Durogesic® : règle d'équivalence définie en préambule. Par exemple, un patient recevant 120 mg de Moscontin® ou Skenan® par tranche de 12 heures, reçoit 240 mg de morphine orale/jour, soit l'équivalent de 240/60 donc 4 patchs de Durogesic® 25 µg/h ou 1 patch de Durogesic® 100 µg/h tous les 3 jours.

Pour la mise en place du patch, il faut tenir compte de la pharmacocinétique des produits utilisés afin de maintenir l'antalgie en permanence. Exemple : dernière prise de morphine LP/12 heures à la pose du patch à H 0 (pose à l'heure H 0), la prise de morphine à libération immédiate (sirop, ampoule à boire, Sevredol®, Actiskenan®) se fera à H 0, H 4 et H 8. On maintiendra de la morphine parentérale administrée en continue par voie sous-cutanée ou intraveineuse de H 0 à H 8. On maintiendra de la morphine parentérale administrée en discontinue par voie sous-cutanée ou intraveineuse à H 0, H 4 et H 8.

En cas d'antalgie insuffisante, des suppléments de morphine à libération immédiate peuvent être donnés en suivant la même règle que celle recommandée pour l'adaptation d'un traitement morphinique. La posologie du prochain patch sera calculée en fonction de la quantité de suppléments morphiniques donnée pendant ces 3 premiers jours. Exemple : un patient avec 1 patch de Durogesic® 100 µg/h, est un patient qui reçoit 240 mg de morphine orale par 24 heures. Le supplément est donc de 25 mg (environ 10 % de 240 mg) de morphine orale à libération immédiate de 10 à 15 mg de morphine SC ou de 7,5 à 10 mg de morphine IV. Si le patient a eu besoin de 5 suppléments sur les 3 jours écoulés, le prochain patch de Durogesic® sera de 150 µg/h, soit par exemple 2 patchs à 75 µg/h.

La prévention des effets indésirables du Durogesic® patch et le traitement des accidents de surdosage sont les mêmes que ceux réalisés chez les patients sous morphine. En cas de surdosage, retirer immédiatement le (ou les) patch(s).

Passage du Durogesic® à la morphine

Il s'agit du cas particulier de l'arrêt du traitement par Durogesic® et de la reprise d'un traitement par la morphine lorsqu'un patient présente une douleur instable avec accès douloureux mal contrôlés. Cette situation s'impose assez fréquemment en milieu hospitalier lors de l'hospitalisation d'un patient cancéreux en fin de vie qui s'aggrave. Elle fait appel à l'utilisation de la morphine injectable, mais peut également être réalisée avec de la morphine orale (sous réserve que cette voie soit possible). Le calcul des posologies de morphine doit alors tenir compte des règles d'équianalgésie :

- 0,6 mg de fentanyl administré par 24 heures (soit un patch de 25 µg/h pour 3 jours) équivalent à 60 mg de morphine orale par 24 heures.

- une dose de morphine orale = 1/2 dose de morphine sous-cutanée = 1/3 de dose de morphine intraveineuse.

La réintroduction de la morphine doit être progressive afin de tenir compte de la pharmacocinétique du Durogesic® et de sa lente élimination après le retrait du patch. Bien qu'aucune procédure validée ne soit pour l'instant rédigée, nous proposons donc un schéma qui s'appuie sur les concentrations sériques du fentanyl en fonction du temps écoulé après le retrait du patch (*tableau XIII*).

Le citrate de Fentanyl transmuqueux

L'Actiq® a l'AMM pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse (*tableau VII*). Il est particulièrement intéressant chez le patient qui ne dispose pas de PCA et qui présente des accès douloureux imprévisibles.

Il existe 6 dosages des comprimés : 200, 400, 600, 800, 1 200 et 1 600 µg.

Il s'agit de comprimé avec applicateur buccal que le patient fait dissoudre lentement dans la bouche en le plaçant entre la face interne de la joue et qu'il déplace contre la muqueuse des joues afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il ne faut pas le sucer, le mâcher ou le croquer car le fentanyl serait alors dégluti et rejoindrait l'absorption par voie gastro-intestinale perdant le bénéfice de la voie transmuqueuse (plus rapide sur la douleur). Le délai d'action est de 5 à 15 minutes et la durée d'action de 2 heures.

Modalités d'administration*Dose de départ*

Selon les recommandations d'utilisation [33], la dose de départ est toujours la plus minime possible tant la susceptibilité individuelle au fentanyl transmuqueux est importante et qu'il n'a pas été établi de relation entre la dose efficace d'Actiq® dans l'accès douloureux paroxystique et la dose du traitement morphinique de fond. Si le comprimé sur applicateur buccal dosé à 200 µg n'a pas amené d'antalgie au bout de 30 minutes (dissolution complète en 15 minutes plus 15 minutes d'attente supplémentaires), le patient reprendra une deuxième unité du même dosage (pas plus de 2 unités pour un même accès douloureux). Pour un prochain accès douloureux, le patient reprendra ce même dosage initial (2 fois à 30 minutes d'intervalle si besoin), et c'est seulement devant une nouvelle inefficacité sur la douleur qu'il passera au dosage supérieur...

Dose d'entretien

La dose d'entretien efficace est celle qui soulagera complètement le patient. Au-delà de 4 accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il est recommandé de réadapter le traitement de fond.

Tableau XII : Schéma de relais Durogésic-morphine.

Table XII: Rules for Durogesic-morphine transition.

Après le retrait du patch	Recommandations	Exemples
Pendant les 12 premières heures	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas administrer de manière systématique de la morphine en continu mais uniquement par bolus et à la demande. - La dose du bolus est de 10 % de la dose totale de morphine-équivalent par 24 h après calcul de l'équivalence Durogésic-morphine orale et à adapter ensuite en fonction de la voie utilisée. - Si besoin, le bolus peut être renouvelé toutes les heures. La surveillance de la fréquence respiratoire s'impose toutes les 4 h ou plus jusqu'à l'équilibration du traitement antalgique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Un patient sous 100 µg/h de Durogésic reçoit l'équivalent oral de 240 mg de morphine/24 h, soit l'équivalent de 120 mg de morphine en SC ou de 80 mg de morphine IV/24h. - Le bolus sera donc de 12 mg de morphine en SC ou de 8 mg de morphine en IV (ou plus simplement de 10 mg, les ampoules étant dosées à 10 mg).
De la 12 ^e à la 24 ^e heure	<ul style="list-style-type: none"> - La morphine est administrée en continu par voie sous-cutanée ou intraveineuse avec une posologie de 50 % de la dose équivalente initiale des 12 h en SC ou en IV. - Les bolus, si besoin, sont possibles, et obéissent à la même règle que précédemment décrite. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pour un patient sous 100 µg de Durogésic, la dose de morphine administrée en continue sur les 12 h à venir est de 30 mg par voie SC et de 20 mg par voie IV. - Les bolus restent de 10 mg par voie SC ou IV.
De la 24 ^e à la 36 ^e heure	<ul style="list-style-type: none"> - La morphine est administrée en continu par voie sous-cutanée ou intraveineuse avec une posologie de 75 % de la dose équivalente initiale des 12 h en SC ou en IV. - Les bolus sont possibles aux mêmes posologies et suivant la règle initiale. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pour un patient sous 100 µg/h de Durogésic, la dose de morphine administrée en continu sur les 12 h à venir est de 45 mg par voie SC et de 30 mg par voie IV. - Les bolus sont de 10 mg par voie SC ou IV.
À partir de la 36 ^e heure	<ul style="list-style-type: none"> - Le fentanyl est presque totalement éliminé et la quantité de morphine à apporter en continu sur les 24 h suivantes est celle calculée dès le départ. - Dans la plupart des cas, les posologies seront différentes de celles théoriquement prévues, puisqu'il faut tenir compte avant tout de l'évaluation clinique de la douleur et de la quantité nécessaire des suppléments morphiniques administrés. 	

Rappel pharmacocinétique :

- 17 h après le retrait du patch, la concentration plasmatique du fentanyl est d'environ 50 % de la concentration efficace (extrême entre la 13^e et la 20^e heure).
- 34 h après le retrait du patch, elle est à 25 %.
- 48 h après le retrait du patch, elle est de 12 %.

Effets indésirables

Les effets indésirables à attendre en cas de surdosage sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl® ou d'autres morphiniques et font appel aux mêmes mesures de prévention et de traitement.

Autres opioïdes forts

Le fentanyl® IV (équianalgésie avec le fentanyl transdermique) et le Sufentanil (Sufenta®, analgésie 10 fois supérieure à celle du fentanyl) sont utilisés de manière très spécifique, en collaboration avec les médecins anesthésistes (risque de dépression respiratoire) chez les patients à douleur rebelle nécessitant un opiacé fort par voie parentérale, autre que la morphine (il n'y a pas en France de forme injectable d'hydromorphone et d'oxycodone).

Deux rotations, voire davantage, peuvent être nécessaires particulièrement chez les patients ayant peu à peu développé une accoutumance à la morphine avec perte de son efficacité malgré l'augmentation bien conduite des posologies. Quel que soit l'opiacé choisi, le principe reste le même : remplacer l'opiacé utilisé par un autre en respectant les règles d'équianalgésie. La sensibilité individuelle à l'opiacé étant grande, il peut être prudent de donner 20 à 30 % de moins que la posologie théorique de départ.

Le plus simple, pour le calcul des posologies, est de toujours repasser par la morphine orale qui est la valeur de référence.

Par exemple, pour la rotation entre la Sophidone® et l'Oxycontin® : 80 mg de Sophidone®/24 heures correspondent à 600 mg de morphine orale/24 heures et donc à 300 mg d'Oxycontin®/24 heures...

Arbre décisionnel pour l'utilisation des opiacés forts dans les douleurs par excès de nociception

La *figure 1* permet de résumer les règles d'utilisation de la morphine chez le patient douloureux et de proposer au prescripteur une conduite thérapeutique dans le choix de tel ou tel morphinique selon les situations rencontrées. S'il est acquis que la morphine est l'opioïde de première intention à privilégier en soins palliatifs, nous ne disposons pas encore de recommandations validées concernant le choix de l'opioïde en cas de rotation d'opiacés en particulier entre l'hydromorphone orale et l'oxycodone orale (les autres opioïdes ont leur spécificité propre : puissance analgésique, forme galénique...). L'arrivée prochaine en France de forme orale à libération immédiate ou de forme injectable pour l'une ou l'autre de ces molécules pourrait

orienter le choix. La question du coût pourrait également intervenir. Les voies médullaires, péridurales et intrathécales de la morphine ne sont choisies qu'en dernière intention lorsque les autres traitements ont été mis en échec malgré un maniement adéquat.

Cet arbre décisionnel ne doit pas nous faire oublier, cependant, que bien souvent la morphine orale suffit, associée ou non à d'autres co-analgésiques, dans le traitement médicamenteux des patients douloureux.

Conclusion

Les différents opioïdes maintenant disponibles en France et la diversité de leurs formes galéniques offrent des possibilités thérapeutiques qui répondent à la multiplicité des situations rencontrées chez les patients douloureux quel que soit le stade de leur maladie.

Il s'agit cependant d'utiliser ces thérapeutiques à bon escient dans leurs indications précises et limitées. Une prescription trop large, hors des indications, conduit à des difficultés dans le contrôle de la douleur et favorise la majoration des effets indésirables. Lorsque la morphine est nécessaire chez un patient en fin de vie, on rappelle cependant que selon les recommandations éthiques de l'OMS, le soulagement de la douleur est prioritaire sur le risque potentiel de surdosage.

La prise en charge médicamenteuse des patients douloureux en soins palliatifs ne doit pas faire oublier la dimension plurielle de la douleur et de son intrication avec la souffrance psychique, sociale et spirituelle. Seule une approche en équipe pluridisciplinaire, déployant compétences et solidarité humaine permet de l'aborder.

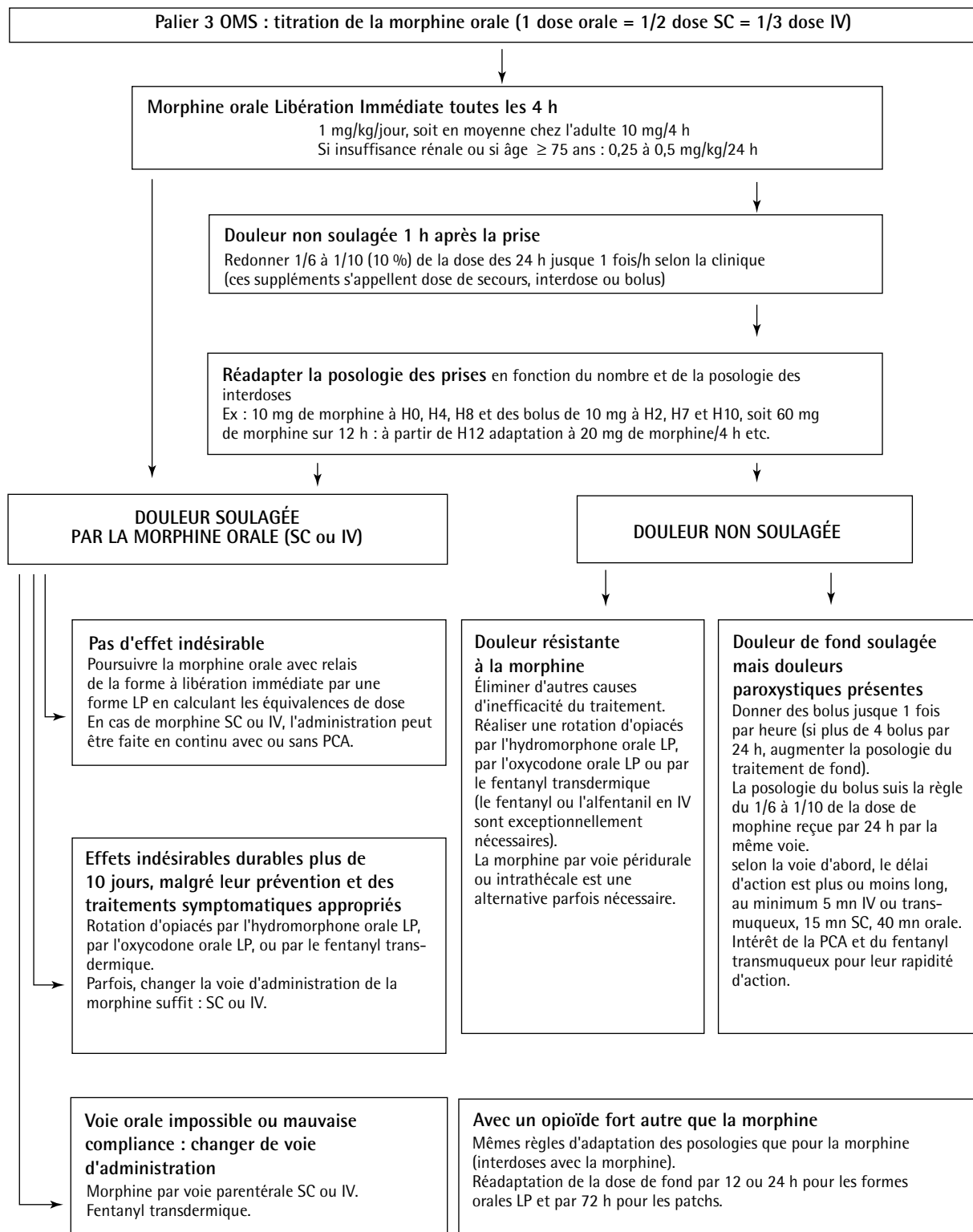


Figure 1. Arbre décisionnel pour l'utilisation des opiacés forts dans la douleur par excès de nociception après échec des paliers 1 et 2 de l'OMS.

Figure 1. Decision tree for using strong opioids for excessive nociception after WHO levels 1 and 2.

Points essentiels

La morphine est l'opioïde à utiliser en première intention pour traiter les douleurs modérées ou sévères non soulagées par les antalgiques des paliers 1 et 2 de l'OMS. La voie orale est la voie de référence pour son administration.

Les règles d'utilisation des morphiniques (titration, prévention des effets indésirables, surveillance du traitement) chez les patients douloureux et en soins palliatifs, s'appuient sur les recommandations internationales de l'OMS et de l'EAPC pour le traitement des douleurs cancéreuses.

Une interdose de morphine chez un patient non suffisamment soulagé par un traitement morphinique de fond est de 1/6 à 1/10 (10 %) de la dose des 24 heures reçue par la même voie. Elle peut être donnée jusqu'à une fois par heure. La dose de fond sera recalculée ensuite si le patient reçoit plus de 3 à 4 suppléments par 24 heures.

D'une manière générale, à doses analgésiques, tous les opioïdes exposent aux mêmes effets indésirables et complications mais il existe une grande variabilité individuelle dans la sensibilité à la molécule utilisée.

L'administration de la morphine par voie intraveineuse à l'aide d'une PCA (pompe portable avec possibilité d'auto-administration de supplément morphinique par le patient) ou l'utilisation du citrate de fentanyl par voie transmuqueuse avec applicateur buccal sont intéressants pour leur rapidité d'action et leur voie d'administration chez les patients déjà sous opiacés forts et présentant des accès douloureux paroxystiques. Le fentanyl administré par voie transdermique est intéressant chez les patients constipés sous morphine orale ou lorsque la voie orale n'est plus possible et que la voie parentérale est difficile.

Le choix d'un autre opiacé fort que la morphine (rotation d'opiacés) est dicté par la clinique et l'histoire médicale du patient. On privilégiera la voie orale avec l'utilisation de l'hydromorphone ou de l'oxycodone.

Les possibilités amenées par les opioïdes ne doivent pas faire oublier qu'ils doivent être utilisés à bon escient et que seule l'analyse du symptôme, la compréhension de son étiologie et l'écoute du patient permettent d'orienter au mieux la conduite à tenir dans une approche globale et pluridisciplinaire.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé : Traitement de la douleur cancéreuse complété par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes. Genève OMS. 2^e édition ; 1997:18-46.
2. Experts working group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br. J. Cancer 2001; 84: 587-93.
3. Eschalié A, Picard P, Dubray C. Analgésiques : principes et règles d'utilisation, posologies de la morphine et de ses dérivés. Rev. Prat. 2000 ; 50 : 907-15.
4. Navez M. L, Laurent B, Peyron R, Queneau P. Données physiopathologiques concernant les douleurs et les antalgiques. In Queneau P, Ostermann G. Le médecin, le malade et la douleur. Paris : Masson ; 2000: 11-25.
5. Laurent B, Peyron R, Michel D. Douleurs neurologiques, douleurs par déafférentation périphérique et douleurs neurologiques centrales. In Queneau P, Ostermann G. Le médecin, le malade et la douleur. Paris : Masson ; 2000: 36-47.
6. Eschalié A, Laurent B, Ostermann G, Queneau P. Effets antalgiques des antidépresseurs. In Queneau P, Ostermann G. Le médecin, le malade et la douleur. Paris : Masson ; 2000: 178-89.
7. Touchon J, Portet F, Blard JM. Place des psychotropes (neuroleptiques, antiépileptiques, tranquillisants, hypnotiques, bêta-bloquants, antiparkinsonniens, lithium) dans le traitement de certaines douleurs. In Queneau P, Ostermann G. Le médecin, le malade et la douleur. Paris : Masson ; 2000: 190-3.
8. Penson RT, Joel SP, Bakhshi K, et al. Randomized placebo-controlled trial of the activity of the morphine glucuronides. Clin. Pharmacol. 2000; 68: 667-76.
9. Chast F. Quand la morphine orale ne permet plus de contrôler la douleur : la rotation des opioïdes. Le moniteur hospitalier, supplément UPSA, septembre 1999 : 3-4.
10. Esteve M. Pharmacologie des morphiniques : voie orale et transdermique. Médecine thérapeutique 1995 ; 1 : 659-71.
11. Osborne RJ, Thompson PI, Joel SP, et al. The analgesic effects of morphine 6-glucuronide. Br. J. Clin. Pharmacol. 1992; 34: 130-8.
12. Faura C, Collins S, Moore R, Mc Quay H. Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. Pain 1998; 74: 43-53.
13. Babul N, Darke A, Hagen N. Hydromorphone metabolite accumulation in renal failure. J. Pain Symptom manage 1995; 10: 184-6.
14. Pöyhiä, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. J. Pain Symptom Manage 1993; 8: 63-7.
15. Janssen-Cilag. Durogésic, premier antalgique majeur transdermique. Dossier « produit » 1998 ; 23-8.
16. Duthie JR. Renal failure, surgery and fentanyl pharmacokinetics. 7th European Congress of Anesthesiology, Vienna, Austria, sept. 1986. Beitrage Zur Anaesthesiologie und Intensivmedizin 20: 374-5.
17. Hanks G. L'utilisation du fentanyl par voie transdermique pour traiter les accès de douleur paroxystique. Eur. J. Palliat. Care 2001 ; 8 : 6-9.
18. Payne R, Coluzzi P, Hart L, et al. Long term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain.

- J. Pain Symptom Manage 2001 ; 22 : 575-83. (traduction française – Douleur 2001 ; 2 : 268-76).
19. Sykes N. Contrôle de la constipation morphino-induite. J. Palliat. Care 1998 ; 5 : 12-5.
 20. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhart K. Oral Naloxone reverses opioid-associated constipation. Pain 2000; 84: 105-9.
 21. Liu M, Wittbrodt E. Low dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. J. Pain Symptom Manage 2002; 23: 48-53.
 22. Yuan CS, Foss J, O'connor M, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic Methadone use. A randomized controlled trial. Jama 2000; 283: 367-72.
 23. Escher M. Les antagonistes mu : de nouvelles perspectives dans le traitement de la constipation aux opioïdes. Douleur et analg. 2001 ; 3 : 151-3.
 24. Olsen H. Opioid analgesic and narcotic antagonists. In Dukes M.N.G.: Meyler's side effects of drugs. An encyclopedia of adverse reactions and interactions, Thirteenth edition. Amsterdam: Elsevier; 1996: 160-90.
 25. Vuillemin N. Morphine : ne pas en avoir peur. Rev. Prat. médecine générale 2000 ; 14 : 481-5.
 26. Roth BL, Willins DL. What's all the RAVE about receptor internalization? Neuron 1999; 23: 629-31.
 27. Escher M, Dayer P. Rotation d'opioïdes : une alternative dans la prise en charge de la douleur cancéreuse. Med Hyg 2000 ; 58 : 831-3.
 28. Escher M, Dayer P. Les bases pharmacologiques de la rotation des opioïdes. Med Hyg 2001 ; 59 : 829-32.
 29. Graziotti P, Goucke CR. The use of oral opioids in patients with chronic non cancer pain management strategies. Med J. Aust 1997; 167: 30-4.
 30. Perrot, Bannwarth B, Bertin Ph, et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges. Rev. Rhum 1999 ; 66 : 651-7.
 31. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Évaluation et suivi de la douleur Chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Texte de recommandation, ANAES 75640 PARIS cedex 13. Février 1999.
 32. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. Pain 1996; 64: 527-34.
 33. Lafon. Dossier ATU ACTIQ® : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information 2001 – N° 752.