

Guide d'utilisation des opioïdes forts

en pratique courante



Dr R. Duclos

coordinatrice du réseau douleur Sarthe
responsable unité douleur CHG Le Mans
expert des SOR douleur

*« la douleur que l'on supporte le mieux ?
celle des autres ! ».*

Ce clin d'œil aux professionnels de santé que nous sommes pour nous rappeler que notre motivation et notre souci de l'autre sont les seuls garants de l'application des bonnes pratiques et des recommandations du Plan national de lutte contre la douleur (www.sante.gouv ; www.setd-douleur.org).

Ce travail est le témoin de la motivation indéfectible et du souci de l'autre, professionnel ou personne malade, d'un médecin resté proche des malades. Il n'a l'air de rien et pourtant il est beaucoup car suivre les conseils pratiques qui y sont indiqués est la garantie de parler la même langue entre professionnels et de soulager la plupart des malades douloureux relevant d'un traitement opioïde.

Il s'agit du « geste simple qui sauve » d'une souffrance inutile encore trop présente...

Que cette dédicace soit pour moi l'occasion de témoigner de l'énergie et de la volonté du Dr Duclos, collègue et amie, de voir changer les choses malgré tous les obstacles...

Docteur Ivan Krakowski

** Membre du Comité de suivi du Programme National Douleur*

** Past-Président de la SETD Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur, chapitre français de l'IASP*

** Coordinateur des « Standards Options Recommandations - SOR » Douleur. FNCLCC-SETD*

GUIDE D'UTILISATION DES OPIOÏDES FORTS

en pratique courante

Introduction

Glossaire

- I. Recommandations générales de l'utilisation des opioïdes forts
- II. Passage des opioïdes faibles palier 2 aux opioïdes forts palier 3
- III. Opioïdes forts les plus utilisés en France dans les douleurs cancéreuses
 1. Morphine – Libération Immédiate – Libération Prolongée
 2. Fentanyl TTS – FTTS
 3. Fentanyl Transmuqueux – FTM
 4. Oxycodone Libération Immédiate – Libération Prolongée
 5. Hydromorphone Libération Prolongée
- IV. Modalités de prescription des antalgiques du palier 3
 1. Initiation et poursuite du traitement
 2. Réductions des doses : situations métaboliques particulières
- V. Effets indésirables et leur gestion
- VI. Rédaction de l'ordonnance sécurisée

Annexe I : principaux opioïdes agonistes niveau 3 OMS

Annexe II : tableau de conversion / tableau de Donner

Annexe III : la rotation des opioïdes

Conclusion

Compléments d'information

Ce document se veut être un guide pratique, d'accès facile, utilisable à tout moment, à l'intention des médecins et internes.

Il est pour l'essentiel inspiré des SOR: Standards – Options – Recommandations – « Traitements Antalgiques Médicamenteux des Douleurs Cancéreuses par Excès de Nociception chez l'Adulte ». Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

Cependant, quelques éléments ont été simplifiés à dessein pour le rendre d'usage plus facile.

Ce document se propose de présenter les opioïdes forts :

- les molécules les plus utilisées en pratique;
- les modalités de prescription;
- les effets indésirables et leur gestion.

Certaines molécules moins utilisées en routine dans la douleur cancéreuse ne seront pas détaillées.

Glossaire

BZD:	benzodiazépine
DB:	dose de base
DS:	dose de secours
EI:	effets indésirables
EVA:	échelle visuelle analogique
F TTS:	fentanyl TTS patch
FTM:	fentanyl transmuqueux
M:	morphine
M LI:	morphine à libération immédiate
M LP:	morphine à libération prolongée
OF:	opioïdes forts
RO:	rotation des opioïdes
VO:	voie orale
VS/C:	voie sous cutanée
VIV:	voie intraveineuse

I. Recommandations générales de l'utilisation des opioïdes forts

→ Elles s'appuient encore aujourd'hui sur celles proposées par l'OMS dans le traitement de la douleur cancéreuse par excès de nociception et qui sont :

Prescription :

- par voie orale préférentielle ou voie non invasive;
- à intervalles réguliers, tenant compte de la cinétique du produit;
- respectant les paliers de l'OMS à 3 niveaux;
- à la carte : selon l'âge, le statut métabolique, la présence d'accès douloureux;
- avec un constant souci du détail, par exemple, voie d'administration la plus pertinente pour le patient.

→ **À ces règles, il convient d'ajouter la nécessité :**

- d'une évaluation qualitative et quantitative rigoureuses de la douleur, préalable à la prescription médicamenteuse, écrite, expliquée au patient;
- d'une information des effets indésirables (EI¹) et de la gestion anticipée de ceux-ci;
- d'une réévaluation régulière du traitement et de ses EI.

→ **Sans omettre les éléments suivants :**

- la prescription de coantalgiques doit être envisagée en complément du traitement antalgique;
- la prescription d'OF² peut être faite d'emblée face à des douleurs très intenses.

→ **Et en déconseillant la prescription d'OF et de certaines associations :**

- Agoniste pur à celle des agonistes partiels, ou agonistes antagonistes;
- de même classe pharmacologique et de même cinétique.

¹ Effets indésirables: EI

² Opioïdes forts: OF

II. Passage des Opioïdes Faibles : palier 2 OMS aux Opioïdes Forts : Palier 3 OMS

Il doit se faire impérativement :

→ **face à une douleur cancéreuse non ou insuffisamment soulagée** par un antalgique de palier 2, douleur à l'EVA > 30 par exemple.

→ **après avoir vérifié :**

- l'utilisation des doses maximales des antalgiques de palier 2 (vérifier si non prises ou vomissements) ;
- le respect de l'intervalle des prises selon la cinétique du produit ;
- l'absence de douleur neuropathique responsable, ou associée à la douleur par excès de nociception comme observée dans 60 % des cas de douleurs cancéreuses.

→ **et se rappeler que :**

- l'intensité de la douleur n'est pas toujours proportionnelle à l'importance de la lésion tissulaire ;
- la perception de la douleur est subjective, individuelle intégrant les processus affectifs et psychologiques pour lesquels une prise en charge adéquate est nécessaire.

Évaluation quantitative avec :

- EVA 0 → 100
- échelle visuelle analogique
- EN 0 → 10
- échelle numérique
- EVS 0 → 5
- échelle verbale simple

III. Opioïdes Forts les plus utilisés en France dans les douleurs cancéreuses cf. annexe I

1. Morphine¹

Agoniste pur de référence

2 formes chimiques • chlorhydrate : buvable, injectable LI²
• sulfate : voie orale LI – LP³

→ Forme LI préférentiellement utilisée :

- dans les douleurs intenses ;
- pour la titration initiale : adaptation du traitement antalgique ;
- pour les accès douloureux ;
- pour prévenir les douleurs provoquées.

→ Forme LP utilisée dans les douleurs stables

→ Modalités de prescriptions de la morphine orale :

Forme Prescrite	Intérêt	Indications	Dose Initiale	Adaptation de la posologie
Libération immédiate	Équilibration rapide Gestion des accès douloureux Moins de risque de surdosage	Titration Douleurs très instables Accès et soins douloureux Malade « fragile » ⁵	10 mg/4 h 5 mg/4 h si malade « fragile »	Toutes les 24 h à 48 h Méthode des interdosés avec LI
Libération prolongée ⁴	Commodité de prescription 2 prises par 24 h	Malade bien équilibré par la forme LI	30 mg/12 h 10-20 mg/12 h si malade « fragile »	Toutes les 48 h à 72 h Méthode des interdosés avec LI

2. Fentanyl Transdermique

→ Mode d'administration original : dispositif transdermique autocollant – *DUROGESIC* 4 dosages : 25, 50, 75, 100 µg/h

→ Option thérapeutique intéressante dans l'initiation d'un traitement OF face à des douleurs stables surtout dans certaines situations. La survenue éventuelle d'accès douloureux impose alors d'y associer un opioïde LI comme pour tout opioïde LP.

¹ Morphine : M – ² Libération Immédiate : LI – ³ Libération Prolongée : LP

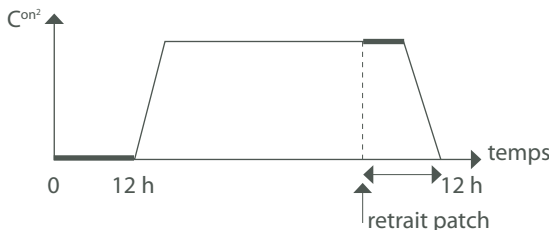
⁴ cette forme peut être associée à la prise de forme LI pour les interdosés ;

⁵ malade « fragile » : grand âge, mauvais état général (par exemple *performance status* OMS égal ou supérieur à 3), insuffisance rénale ou hépatique, hypoprotidémie...

- Mode d'administration de choix dans les situations suivantes :
 - voie orale impossible : nausées, vomissements, cancer ORL...
 - risque occlusif : carcinose péritonéale, cancer digestif bas en récurrence ;
 - malabsorption digestive : fistule, grêle radique, diarrhées...
 - insuffisance rénale modérée (excrétion rénale sous forme de métabolites inactifs) ;
 - polymédication orale gênante.
- Conditions d'application du patch :
 - Il est appliqué sur peau saine, lavée, bien séchée, non rasée, non irradiée. Il est conseillé de maintenir une pression pendant 30 secondes au moment de l'application. Il ne peut être coupé. Le site d'application est différent à chaque pose.
 - Le patch permet une délivrance systématique de *Fentanyl* pendant **72 heures**. Cependant chez 3 % des sujets, métaboliseurs rapides, le changement peut se faire toutes les 48 heures. La diffusion du *Fentanyl* peut être accrue dans des conditions d'hyperthermie, de chaleur extérieure excessive. Pour palier à ces situations, le refroidissement du patch par un glaçon est conseillé. La perte accidentelle du patch impose son remplacement par un patch de même dosage.

La courbe de pharmacocinétique, ici simplifiée, justifie dans les situations de relais :

- Morphine \rightarrow *Fentanyl patch*
Faire coïncider la dernière prise de morphine LP à la 1^{re} pose du patch de *Fentanyl* et de préférence le soir. Cette substitution ne dispense pas de l'utilisation de dose de secours (DS¹) sous forme de M-LI dans l'attente de concentrations plasmatiques antalgiques.
- *Fentanyl Patch* \rightarrow Morphine ou autres OF
Le nouvel opioïde ne sera débuté que 12 h après le retrait du patch en utilisant la dose minimale du tableau de correspondance nouvellement validé AMM (cf. annexe III).



Ce schéma n'est pas une courbe pharmacocinétique mais une représentation simplifiée pour usage pratique.

¹DS : dose de secours – ²C_{on} : concentration µg/ml

3. Fentanyl Transmuqueux

- Opioïde d'action immédiate, sous forme de dispositif pour application buccale ACTIQ, 6 dosages 200, 400, 600, 800, 1 200 et 1 600 µg.
Seule indication : le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients recevant un traitement opioïde de fond pour douleurs cancéreuses.
 - Conditions d'application : Après humidification de la bouche, le dispositif doit être placé entre la joue et la gencive, déplacé activement contre la muqueuse, sans être sucé, ni croqué.
 - Définition de la posologie utile : titration
 - Commencer par une unité dosée à 200 µg.
 - T0 min : Frotter la muqueuse avec 1 unité d'Actiq jusqu'à dissolution complète (15 minutes) même lorsque la douleur a disparu.
 - T15 min : Attendre encore 15 minutes supplémentaires.
 - T30 min : Si nécessaire, prendre une deuxième unité de 200 µg à faire dissoudre en 15 minutes.
En aucun cas il ne faut utiliser plus de 2 unités pour traiter un même accès douloureux paroxystique.
 - Si soulagement satisfaisant avec 1 unité : la dose efficace est déterminée.
 - Si soulagement non satisfaisant avec 1 unité après 30 minutes : la dose efficace n'est pas atteinte. Utiliser le dosage immédiatement supérieur à nouveau pour les accès douloureux suivants, afin de déterminer la posologie efficace.
- Une titration simplifiée doit être prochainement diffusée.

4. Oxycodone LI et LP

Agoniste opioïde pur actif sur récepteurs Mu et Δ
A fait preuve de son action dans un modèle de douleurs neuropathiques post-zostériennes.
Gélules forme LI = *OxyNorm* 4 dosages 5, 10 et 20 mg.
Comprimés forme LP = *Oxycontin* 4 dosages 10, 20, 40 et 80 mg.

5. Hydromorphone LP

Agoniste opioïde pur : dérivé semi-synthétique de la morphine actif sur récepteurs opioïdes µ et Δ.
Propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques, efficacité clinique et tolérance comparables à la Morphine.
Gélules forme LP – *Sophidone LP* 4 dosages 4, 8, 16 et 24 mg.

OPIOÏDES FORTS
les plus couramment utilisés dans la douleur cancéreuse

	VOIE ORALE		VOIE PARENTÉRALE	VOIE TRANSDERMIQUE
	LI	LP	LI	LP – TTS / 72 H
Morphine	+	+	S/C – IV – PAC	
Fentanyl	+		IV – PAC	+
Hydromorphone		+		
Oxycodone	+	+		

Posologie maximale → soulagement de la DL
→ effets indésirables contrôlés

IV. Modalités de prescription des antalgiques du palier 3

Concernent les douleurs **par excès de nociception non ou insuffisamment soulagées par les antalgiques du palier 2**

Modalités qui :

- sont fonctions
 - des situations cliniques;
 - de l'intensité de la douleur;
- nécessitent l'évaluation du traitement pendant toute la durée de l'adaptation thérapeutique
 - intensité et soulagement de la douleur;
 - présence ou non d'EI.

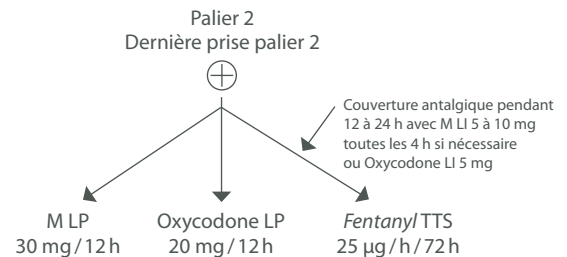
Les situations suivantes sont données à titre d'exemple pour faciliter la prescription.

1. Initiation et poursuite du traitement :

→ **1^{er} exemple :** douleurs d'intensité modérée EVA < 50 par exemple.

Initiation : 3 solutions

- 1^{re} avec la M LP: faire coïncider la dernière prise d'antalgique de palier 2 avec la première prise de M LP dont la posologie initiale est de 30 mg toutes les 12 heures.
- 2^e Oxycodone → Fentanyl/TTS: même processus, la posologie initiale d'Oxycontin sera de 20 mg toutes les 12 heures.
- 3^e Fentanyl/TTS → l'Oxycodone:
 - 1) poursuivre les antalgiques du palier 2 pendant 12 heures au moins après la pose du 1^{er} patch de Fentanyl/TTS dont la posologie initiale est de 25 µg/h pour 72 h, ≃ 60 mg M Orale.
 - 2) Ou utiliser M LI orale ou oxycodone LI toutes les 4 heures pendant 12 h au moins.

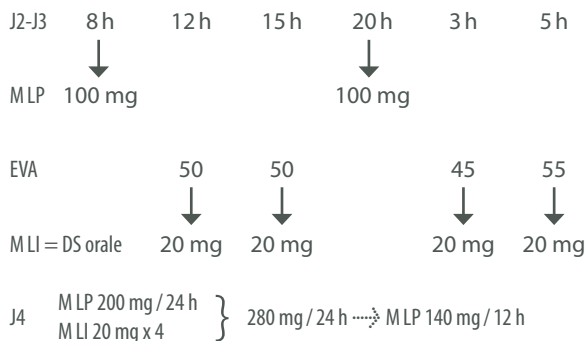


cf. coefficients de conversion – annexe II

Poursuite : le traitement par MLP sera poursuivi après avoir défini les posologies utiles de MLP (phase de titration) qui associent :

- La posologie de base des 24 h ;
- Les DS sous forme de MLI, si celle-ci sont > à 3 (sauf prévention pour douleur des soins, non comptabilisés).

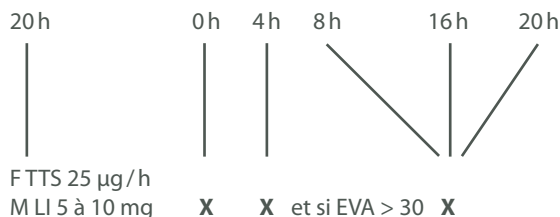
Exemple :



Les jours suivants, même schéma. Si l'intensité de la douleur se situe entre 30 et 50, en l'absence de DS, l'augmentation de la dose de base sera schématiquement de 30% donc pour l'exemple précédent : MLP = 200 mg/24 h + 60 à 80 mg (30%) à 260 à 280 mg/24 h. Avec Oxycodone, même schéma – posologie Oxycodone = posologie Morphine/2

→ **2^e exemple** : douleurs stables d'intensité modérée EVA < 50 associées à des troubles digestifs hauts ou à une pathologie organique digestive : carcinose péritonéale, insuffisance hépatiques.

Initiation : posologie initiale 25 µg/h *Fentanyl* TTS pour 72 h. 1^{re} pose le soir associée à la prise de MLI 10 mg toutes les 4 heures par voie orale si celle-ci est encore possible, ou de 5 mg toutes les 4 heures par voie sous cutanée et ce pendant 12 heures au moins (délai d'action du *Fentanyl* TTS).



Poursuite : avant la pose du troisième patch à J6, la nouvelle posologie sera définie et associée :

- DB¹ équivalent Morphine / 24 h (25 microgrammes/heure pour 72 h de *Fentanyl* ≡ 60 mg/24 h M) ;
- DS de MLI si > 3 DS et totalisent 60 mg M/24 h ;
- le 3^e patch à J6 = 50 µg/h/72 h.

→ NB 1^{er} et 2^e exemple

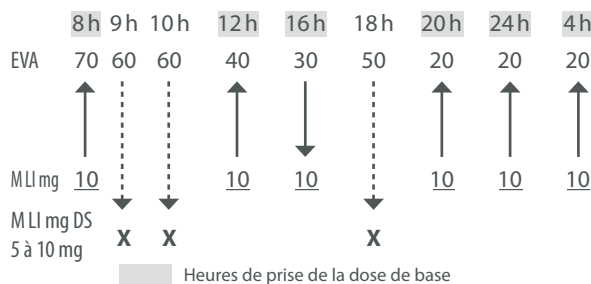
L'utilisation de DS¹ est souvent nécessaire pendant les premiers jours de traitement. **La posologie des Doses de secours est voisine de 1/10^e de la dose** d'opioïdes des 24 heures en équivalent morphine.

L'objectif est d'obtenir le plus rapidement une EVA < 30.

→ **3^e exemple** : douleurs d'intensité forte EVA > 50 et/ou instables.

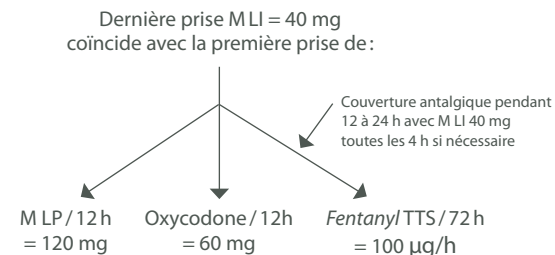
Initiation : Titration initiale sous forme de MLI sur la base de 10 mg ou oxycodone LI 5 mg toutes les 4 heures par voie orale.

Si les douleurs ne sont pas soulagées, le patient doit prendre 5 à 10 mg de MLI ou Oxycodone en complément toutes les heures et jusqu'à 3 prises successives si besoin. La non-sédation de la douleur au-delà de ces 3 prises justifie une réévaluation médicale, voire une hospitalisation.



Poursuite : quand douleur stable, totaliser les doses de MLI (DB + DS) et substituer par antalgique LP.

Exemple à J3 : dose utile totale MLI (DB + DS) = 240 mg / 24 h



¹DS : dose de secours

→ **4^e exemple** : douleurs intenses ± associées à des troubles digestifs hauts sévères.

Initiation : Titration initiale par Chlorhydrate de Morphine par voie parentérale en perfusion continue :

- si port à cath. ou veines périphériques voie IV → posologie de base 20 mg/24h
- si non, voie sous cutanée → posologie de base 30 mg/24 h.

Évaluation quantitative de la douleur toutes les heures

Utilisation de DS¹ si EVA > 30

Posologie de base	DS
Voie IV = 1/3 équivalent M orale = 20 mg/jour	2 mg
Voie S/C = 1/2 équivalent M orale = 30 mg/jour	3 mg

Poursuite : dès la stabilité de la douleur ; EVA < 30, la posologie des 24 h est égale à : DB + DS.

Exemple à J3 : EVA stable voisine de 20

M voie IV : Base 15 mg x 6 = 90 mg

Si 4 DS 9 mg x 4 = 36 mg

Dose totale / 24 h = 126 mg / IV

126 mg M IV = 378 mg M orale

60 mg M orale ≈ 25 µg/h FTTS / 72 h

Relais FTTS² = 150 µg / h / 72 h

2. Réduction des doses :

1° – Après traitements spécifiques de la maladie cancéreuse : le bénéfice d'une autre technique antalgique : associée, radiothérapie ou chimiothérapie, annoncé parfois par l'apparition d'effets indésirables, **et en premier lieu la somnolence**, justifie la réduction des doses d'opioïdes, mais en aucun cas l'arrêt brutal de ceux-ci. De façon empirique, la baisse se fait par palier dégressif sur une semaine ou plus. Ce temps est souvent fonction de la durée d'utilisation des opioïdes forts. La baisse est conditionnée par la réapparition de la douleur. La reprise d'un traitement par antalgique de palier 2 peut-être suffisante si la dose du palier 3 est inférieure à 60 mg/24 h équivalent morphine.

2° – Dans les situations métaboliques particulières : l'insuffisance rénale modérée ou sévère et l'insuffisance hépatique sévère, le sujet âgé, justifient l'utilisation d'une titration minutieuse par **OF d'action immédiate**. L'accumulation de M6G métabolites actifs dans ces situations, ici retardée peut révéler ou augmenter les effets indésirables après plusieurs jours de traitement.

Les doses initiales utilisées doivent être faibles, les intervalles de prises élargies.

Théoriquement le *Fentanyl* est l'opioïde de choix de l'insuffisance rénale mais justifie souvent en début de traitement des posologies inférieures au premier dosage actuellement commercialisé (25 µg/h).

cf. annexe II ICAR

Le traitement de la douleur cancéreuse comme celui de toute douleur chronique est un traitement à la carte qui doit prendre en compte :

- le patient : son statut métabolique, son âge physiologique, sa masse musculaire, les insuffisances mono ou pluri-organiques et les médications spécifiques de ces insuffisances métaboliques ;
- la douleur : le type de la douleur, le profil journalier de celle-ci : fréquence des pics douloureux par exemple.

Tous éléments à considérer et qui justifient une adaptation individuelle :

- de la posologie de base
- de l'intervalle et du nombre de DS, de la posologie des DS. Elle peut varier de 1/10^e à 1/15^e de la DB selon les patients. L'utilisation de DS justifie également une titration qui permet de définir la dose efficace avec le moins d'EI, tout comme pour celles utilisées pour anticiper les gestes ou situations douloureuses.

L'on s'accorde à considérer aujourd'hui que la posologie des DS est **voisine de 1/10^e de la DB**. Si le traitement opioïde fort est relativement standardisé en terme de posologie DB – DS, d'intervalle de prises, il doit être pour un bénéfice antalgique optimal individualisé, variable en fonction du patient à traiter. Tout ceci explique les variabilités de doses entre les patients.

¹DS : dose de base – ²FTTS = *Durogesic*

V. Effets indésirables

Ils sont communs à tous les opioïdes à un degré différent selon la molécule utilisée. La survenue d'effets indésirables en dehors de la dépression respiratoire, n'est pas synonyme de surdosage.

Les expliquer au patient :

- El persistants pendant tout le traitement = constipation
- El souvent notés en début de traitement :
 - Troubles digestifs hauts
 - Somnolence
 - Troubles cognitifs, hallucinations

Les anticiper dès la première prescription d'OF.

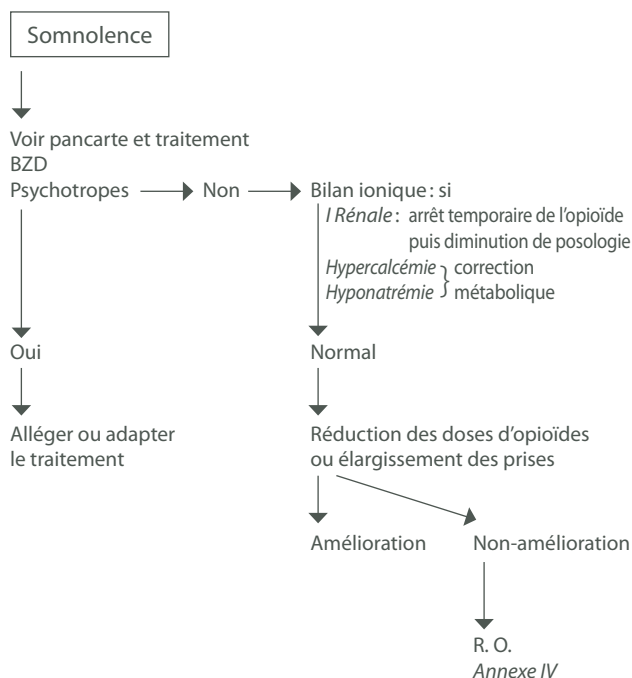
L'ordonnance initiale doit comporter :

- Un traitement laxatif dont la progression sera fonction de la réponse :
 - laxatifs à action ramollissante : paraffine, lactulose ;
 - laxatifs péristaltiques ;
 - lavement normacol tous les trois jours ou PEG ;
 - règles hygiéno-diététiques habituelles.
- un traitement antiémétique pour nausées associant :
 - un accélérateur de la vidange gastrique ;
 - un neuroleptique non sédatif : Halopéridol, Dropéridol à petites doses.
- troubles cognitifs, hallucinations :
 - souvent d'origine plurifactorielle : angoisse, causes iatrogènes médicamenteuses ;
 - traitement symptomatique du trouble neuropsychique = BZD¹, neuroleptiques, antidépresseurs.
- L'allègement d'un traitement anxiolytique ou hypnotique préexistant qui peut participer à la somnolence.

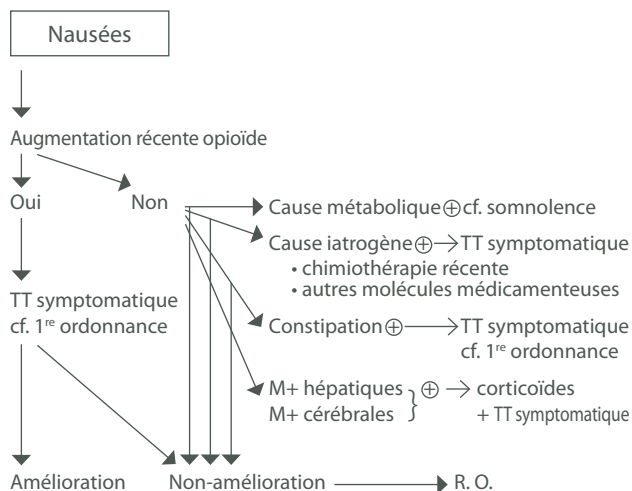
La persistance d'un EI malgré un traitement symptomatique justifie la R.O.² en tenant compte de la dose équianalgésique, du délai d'action des molécules. cf. annexe II

¹BZD = benzodiazépine – ²R.O. = rotation des opioïdes

1. Somnolence : premier signe de surdosage



2. Nausées



3. Vomissements

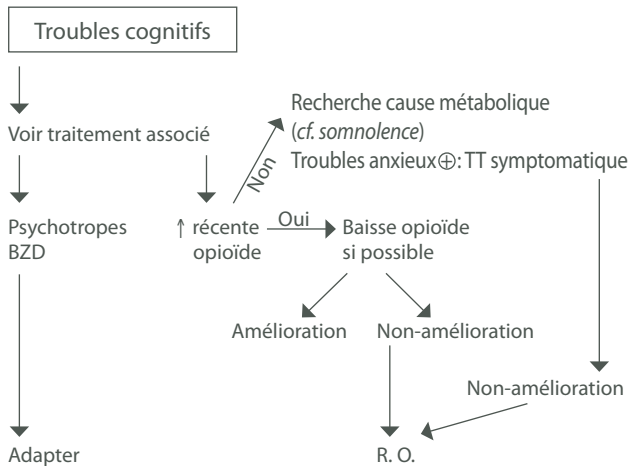
Idem à nausées

⊕ obstacle tractus digestif

⊕ TT spécifique

R.O.
• *Fentanyl* TTS
• M IV ou S/C

4. Troubles cognitifs



5. Myoclonies

Souvent associées à doses élevées de Morphine

Réduction des doses si possible

Oui

Non

BZD

Amélioration

Non-amélioration

R.O.

6. Prurit

Dû à l'histaminolibération → changement d'opioïde.

7. Myosis

N'est pas un signe de surdosage, mais d'imprégnation morphinique.

8. Dépression respiratoire (FR ≤ 8/mn)

N'existe pas sans somnolence préalable.

La douleur est un antagoniste naturel des effets déprimeurs respiratoires de la M.

Rechercher médicaments potentialisateurs : BZD, Psychotropes.
Traitement par NALOXONE

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

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

VII. Rédaction de l'ordonnance sécurisée

à écrire en toutes lettres et à présenter à la pharmacie si possible le jour même.

1. Exemple de prescription pour titration initiale

- Ordonnance pour sept jours car réévaluation thérapeutique à faire. Prescription possible pour 28 jours.
- Une unité de morphine LI¹ à 5 mg ou 10 mg toutes les 4 heures y compris la nuit si besoin (double dose au coucher possible).
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI à 5 mg toutes les heures, selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de 4 doses de secours successives à une heure d'intervalle et/ou 6 doses de secours par jour). 3 boîtes²

2. Exemple de prescription de Morphine à libération prolongée

- Ordonnance pour 28 jours³.
- Une unité de morphine LP⁴ 30 mg toutes les 12 heures.
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI⁵ à 5 mg toutes les heures, selon les recommandations données (appelé le médecin au-delà de 4 doses de secours successives à une heure d'intervalle et/ou 6 doses de secours par jour). 12 boîtes⁶

3. Exemple de prescription complémentaire de morphine à libération prolongée

- Connaissant la prescription en date du..., je prescris en complément pour 11 jours: 30 mg toutes les 12 heures de morphine LP² pour atteindre une dose journalière de 120 mg.
- Les ordonnances ultérieures seront prescrites pour 28 jours une fois les douleurs bien contrôlées.

4. Fentanyl TTS

- Un patch de 50 µg par heure de *Durogésic*[®] tous les 3 jours pendant 28 jours⁷ – quantité suffisante.
- En cas de douleurs, une unité de morphine LI⁴ à 10 mg toutes les heures, selon les recommandations données (appeler le médecin au-delà de 4 doses de secours successives à une heure d'intervalle et/ou 6 doses de secours par jour). 12 boîtes⁴.

Durée de prescription des opioïdes du niveau 3 OMS

Opioïdes forts les plus souvent utilisés pour la douleur chronique

Médicament	Durée maximale de prescription	Fractionnement de la dispensation <i>cf. mention contraire du médecin</i>
Fentanyl transdermique	28 jours	14 jours
Fentanyl transmuqueux ⁸	28 jours	7 jours
Hydromorphone et ses sels	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie orale LI et LP) (voie parentale par système actif de perfusion « pompes »)	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie parentérale, voie discontinue)	7 jours	Non
Oxycodone (voie orale LI ou LP)	28 jours	Non

Vol ou perte d'ordonnances sécurisées

Déclaration :

- au conseil départemental de l'ordre des médecins ;
- à l'inspection régionale de la pharmacie ;
- au commissariat de police ou gendarmerie.

¹Gél. d'*Actiskénan*[®] ou cp de *Sévrédo*[®] ou de sirop de M AGUETTANT (*à venir*) – ²Le nombre de boîtes est facultatif, mais il précise au pharmacien le nombre de boîtes à délivrer. Il correspond au nombre de prises maximales de DS pour sept jours. Attention à ne pas favoriser un stockage excessif lors des prescriptions suivantes. – ³Selon les cas, la prescription peut être inférieure à 28 jours en gardant si possible un multiple de sept pour éviter le déconditionnement. – ⁴Gél. de *Skénan LP*[®] ou cp de *Moscontin LP*[®] – ⁵Gél. d'*Actiskénan*[®] ou cp de *Sévrédo*[®] ou ampoule de morphine buvable ou morphine sirop. – ⁶Le nombre de boîtes est facultatif, mais il précise au pharmacien le nombre de boîtes à délivrer. Il correspond au nombre de prises maximales de doses de secours pour 28 jours. Attention à ne pas favoriser un stockage excessif lors des prescriptions suivantes. – ⁷Délivrance en une fois possible si mentionnée par le médecin. ⁸Réservé à l'hôpital.

ANNEXE I

Principaux opioïdes agonistes niveau 3 OMS

DCI	Spécialité	Forme galénique	Tmax	Délai d'action	Intervalle d'administration
M LI	Solution injectable en ville	10 et 20 mg/ml 50 et 100 mg/5 ml 400 et 500 mg/ 10 ml	NR ¹	≈15 min	4 h ou administration continue
	Solution buvable (Cooper)	Ampoules 10 ou 20 mg/10 ml	15 min à 1 h	20 à 30 min	4 h
	<i>Sevredol</i>	Cp à 10 et 20 mg	48 min à 2 h		4 h
	<i>Actiskenan</i>	Gél. à 5, 10, 20 et 30 mg	30 min à 1 h		4 h
Fentanyl Transmuqueux	<i>Actiq</i>	Dispositif pour application buccale 200, 400, 600, 800, 1 200 et 1 600 µg	20 à 40 min	15 à 60 min	2 unités espacées de 30 min
M LP	<i>Moscontin</i>	Cp à 10, 30, 60, 100 et 200 mg	2 à 4 h	2 à 3 h	12 h
	<i>Skenan</i>	Gél. à 10, 30, 60, 100 et 200 mg			
Fentanyl TTS	<i>Durogesic</i>	Dispositifs transdermiques 20, 50, 75 et 100 µg	24 à 72 h	12 à 16 h	3 j
Hydromorphone LP	<i>Sophidone LP</i>	Gél. à 4, 8, 16 et 24 mg	2,5 à 4,5 h	NR ¹	12 h
Oxycodone LP	<i>Oxycontin LP</i>	Cp à 10, 20, 40 et 80 mg	2,4 à 3,2 h	45 à 60 min	12 h
Oxycodone LI	<i>OxyNorm</i>	Gél. à 5, 10 et 20 mg	NR ¹	env. 15 min	4 h

¹Non renseigné

ANNEXE II

Tableau de conversion validé AMM ou tableau de Donner

Morphine orale (mg / jour)	Fentanyl TTS (mg / jour)	Fentanyl TTS (µg / h)
30 – 90	0,6	25
91 – 150	1,2	50
151 – 210	1,8	75
211 – 270	2,4	100
271 – 330	3,0	125
331 – 390	3,6	150
391 – 450	4,2	175
451 – 510	4,8	200
511 – 570	5,4	225
571 – 630	6,0	250
631 – 690	6,6	275
691 – 750	7,2	300
Pour chaque palier supplémentaire de 60 mg	+ 0,6	+ 25

Coefficients de conversion

DCI ¹	Rapport de dose équianalgique ²	Équivalence de la dose morphine orale
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de dextropropoxyphène ≈ 10 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de codéine ≈ 10 mg de morphine
Tramadol	1/5	60 mg de tramadol ≈ 10 mg de morphine
Morphine orale	1	Opioïde étalon
Morphine intraveineuse	3	3,33 mg de morphine IV ≈ 10 mg de morphine orale
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine SC ≈ 10 mg de morphine
Oxycodone	2	5 mg d'oxycodone ≈ 10 mg de morphine
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone ≈ 30 mg de morphine

¹Dénomination Commune Internationale – ²Dose de morphine orale / dose de l'opioïde

ANNEXE III

La rotation des opioïdes

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

Standards

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

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

Option

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone et/ou par un changement de la voie d'administration.

Recommandations

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

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

La rotation doit tenir compte des doses équianalgiques, mais il est toujours conseillé de **privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion**, lorsque la possibilité en est donnée : exemple Morphine/Fentanyl.

CONCLUSION

Le traitement de la douleur obéit à la même rigueur que le traitement des autres symptômes. Il doit constamment être évalué en terme :

- du soulagement apporté
- des effets indésirables induits et contrôlés.

Un traitement bien conduit doit en permanence rechercher le meilleur équilibre entre ces deux éléments.

Il existe, à ce jour, en France, 4 molécules Opioides de palier III, qui permettent dans 90 %, face à une douleur cancéreuse par excès de nociception en particulier, de conduire à cet objectif d'un soulagement optimum et d'effets indésirables moindres. Cependant 5 à 10 % de douleurs cancéreuses nécessiteront en complément du traitement spécifique du cancer et de la prescription d'Opioides forts, d'autres techniques antalgiques non médicamenteuses.

Ce chapitre, actuellement en cours de rédaction, complémentaire à ce guide, devrait permettre d'en faire un outil pratique pour les traitements des douleurs du cancer par excès de nociception.

NOTES:

Ce guide est appelé à une mise à jour régulière, pour cela nous avons besoin de vos critiques.

*Après quelques mois d'utilisation, merci de bien vouloir nous faire parvenir votre point de vue à l'adresse du réseau :
Réseau Douleur Sarthe – 166, rue des Maillets – 72000 LE MANS.*

Pour complément d'information sur ce sujet

Site Web : <http://www.fnclcc.fr/-sci/sor/traitements/douleur.htm>

Si difficultés : contacter le référent douleur de la structure douleur de votre département, la liste est disponible sur le Site SETD : <http://www.setd-douleur.org>

Le présent document a été conçu
avec le soutien du laboratoire
JANSSEN-CILAG

Réalisation
iMagis 05 46 02 19 50



Réseau Douleur Sarthe

166, rue des Maillets – 72000 LE MANS
Tél. 02 43 82 38 86 – Fax 02 43 89 18 62
E-mail : resodouleursarthe@wanadoo.fr