

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**



ANNEE 2007

Thèse n° **3318**

12

**ACTIQ® ET LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR DANS LA  
PATHOLOGIE CANCEREUSE**

**THESE**

**POUR LE**

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 176083 5

*Présentée et soutenue publiquement le 8 Juin 2007 à Limoges*

**Par**

**Caroline GIRAUD**

**Née le 05 avril 1982 à Chateauroux (Indre)**

**JURY**

Madame le Professeur Dominique CHULIA.....Président  
Monsieur le Professeur Philippe BERTIN.....Directeur de Thèse  
Monsieur Francis COMBY, Maître de Conférences.....Juge  
Madame Dominique LEYCURAS, Docteur en Pharmacie.....Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

1.9.2006

## FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX  
ASSESEUR : Madame le Professeur Dominique CHULIA  
ASSESEUR : Monsieur Francis COMBY

### PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION- THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

**ATER A MI-TEMPS :**

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scé M.le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scé M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scé M.le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scé M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scé Mme le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scé M. le Prof. BUXERAUD

A Madame le Professeur Dominique CHULIA,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, je vous en remercie très sincèrement.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance pour la qualité de votre enseignement et de vos précieux conseils.

Merci pour votre grande disponibilité et la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur Philippe BERTIN,

Très touchée par l'honneur que vous m'avez fait de diriger et de juger cette thèse, je vous adresse tous mes remerciements.

Merci également pour votre disponibilité et votre rapidité tout au long de ce travail.

A Monsieur Francis COMBY,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouvez ici le témoignage de ma profonde gratitude

A Monsieur Dominique LEYCURAS,

C'est avec une grande joie que je vous voie siéger dans ce jury.

Merci de m'avoir fait partager votre expérience et votre professionnalisme dans la bonne humeur lors de mon stage.

Merci également pour votre gentillesse et la confiance que vous continuez de m'accorder.

Je dédie cette thèse,

A mes parents, pour l'amour et le soutien que vous m'avez manifestés durant toutes ces années.

A ma sœur, pour tout le soutien et l'amour partagés depuis vingt cinq ans.

A mes grands-parents, vous avez toujours été formidables pour moi.

A Mamie et Pépé, avec mon souvenir le plus cher.

A toute ma famille : oncles, tantes, cousin, cousines (petits et grands), merci pour tous les moments de complicité vécus.

A Gautier, pour sa présence, sa patience et son soutien.

A tous mes amis pour tous les bons moments passés et j'espère à venir : Maider, Benoit, Xav, Tef, Ludivine, Axel, Pierre, Nico, Sigo, Violyne, Nelly et les autres de la corpo, de ma promo ou d'ailleurs.

# **1 La douleur**

## **1.1 Définitions**

### **1.1.1 Définition officielle**

### **1.1.2 La douleur, un phénomène multidimensionnel complexe**

### **1.1.3 Notions de douleur aiguë et chronique**

### **1.1.4 Mécanismes générateurs**

## **1.2 Physiologie de la douleur**

### **1.2.1 Les structures périphériques**

#### **1.2.1.1 Les fibres C**

#### **1.2.1.2 Les fibres A $\delta$**

#### **1.2.1.3 Les fibres A $\alpha\beta$**

### **1.2.2 L'activation biochimique périphérique**

### **1.2.3 La transmission, des nerfs périphériques à la moelle épinière**

#### **1.2.3.1 Des nerfs périphériques à la moelle épinière**

#### **1.2.3.2 Relais médullaire**

### **1.2.4 Structures et transmission de la moelle épinière au cortex**

#### **1.2.4.1 Les voies supra-spinales**

#### **1.2.4.2 Les structures supra-spinales**

#### **1.2.4.3 L'intégration corticale**

### **1.2.5 Les mécanismes de contrôle de la douleur**

#### **1.2.5.1 Les mécanismes de modulation au niveau médullaire**

#### **1.2.5.2 Les mécanismes de contrôles supra-spinaux**

## **2 La douleur cancéreuse**

### **2.1 Epidémiologie**

### **2.2 Physiopathologie**

#### **2.2.1 La douleur par excès de nociception**

#### **2.2.2 La douleur neuropathique**

#### **2.2.3 La souffrance morale ou douleur idiopathique**

### **2.3 Diagnostic et évaluation**

#### **2.3.1 Historique de la maladie cancéreuse**

#### **2.3.2 Historique de la douleur**

##### **2.3.2.1 L'origine topographique**

##### **2.3.2.2 La description qualitative de la douleur**

##### **2.3.2.3 L'intensité**

##### **2.3.2.4 L'historique des thérapeutiques antalgiques**

#### **2.3.3 Impact psycho-social, affectif et cognitif**

#### **2.3.4 Examen clinique**

### **2.4 Classification et exemples de syndromes douloureux du cancer**

#### **2.4.1 Syndromes douloureux dus au cancer lui-même**

##### **2.4.1.1 Les syndromes douloureux dus à des lésions osseuses**

##### **2.4.1.2 Les syndromes douloureux dus à des lésions nerveuses**

##### **2.4.1.3 Les syndromes de douleurs viscérales**

#### **2.4.2 Syndromes douloureux dus aux traitements anti-cancéreux**

##### **2.4.2.1 Les douleurs post-chimiothérapie**

##### **2.4.2.2 Les douleurs post-chirurgicales**

##### **2.4.2.3 Les douleurs post-radiothérapie**

### **3 Le traitement de la douleur cancéreuse**

#### **3.1 Prise en charge des douleurs cancéreuses et objectifs du traitement**

#### **3.2 Les antalgiques**

##### **3.2.1 Palier 1**

##### **3.2.2 Les paliers 2 et 3 : les antalgiques opioïdes**

###### **3.2.2.1 La morphine**

###### **3.2.2.2 Les opioïdes faibles**

###### **3.2.2.3 Les opioïdes forts**

###### **3.2.2.4 Législation et règles de prescription**

###### **3.2.2.5 La rotation d'opiacés**

#### **3.3 Prise en charge de la douleur neuropathique**

##### **3.3.1 Les traitements médicamenteux**

###### **3.3.1.1 En première intention**

###### **3.3.1.2 En seconde intention**

##### **3.3.2 Les traitements non médicamenteux**

###### **3.3.2.1 La neurostimulation électrique**

###### **3.3.2.2 La chirurgie**

###### **3.3.2.3 Les approches psychologiques**

#### **3.4 Les traitements interventionnels**

##### **3.4.1 L'analgésie périmédullaire**

##### **3.4.2 Les blocs nerveux**

##### **3.4.3 Les blocs neurolytiques**

#### **3.5 Les radiopharmaceutiques**

## **4 ACTIQ® : une innovation galénique au service de la prise en charge de la douleur**

### **4.1 Généralités**

### **4.2 Indication et action pharmacologique**

### **4.3 Innovation galénique**

#### **4.3.1 Analyse galénique**

#### **4.3.2 Mode d'administration**

##### **4.3.2.1 Rappels sur la structure de la muqueuse buccale**

##### **4.3.2.2 Protocole d'utilisation**

#### **4.3.3 Pharmacocinétique**

### **4.4 Posologie**

### **4.5 Contre-indications et effets indésirables**

### **4.6 Pharmacovigilance, conditions de prescription et délivrance**

En cancérologie, la douleur constitue une complication très fréquente, influant sur la qualité de vie des malades et celle de leur entourage. Elle est considérée comme une menace pour l'organisme malgré sa fonction essentielle à la survie. La douleur constitue un véritable problème de santé publique. Les cancers étaient à l'origine de près de 154000 décès en France par an en 2002 (1). A ce titre, la prise en charge de la douleur dans cette pathologie est un domaine de recherche majeur afin de permettre d'améliorer la qualité de vie des patients atteints par le cancer. C'est la raison pour laquelle tous les domaines de la recherche pharmaceutique sont mis à contribution, particulièrement la galénique, afin de développer des formes originales permettant de nouvelles alternatives dans le traitement de la douleur. C'est le cas du médicament ACTIQ®, qui par son caractère innovant a été mis sur le marché dans le cadre la prise en charge de la douleur chez les patients cancéreux.

Afin de mieux comprendre la portée de ce médicament, il est important dans un premier temps de revenir sur le mécanisme physiopathologique de la douleur dans son caractère général puis plus particulièrement d'aborder la douleur cancéreuse. Dans un deuxième temps, les différents traitements médicamenteux ou non, ainsi que leurs caractéristiques seront rappelés pour pouvoir plus facilement replacer ACTIQ® au sein de la multitude de traitements existant au préalable. Enfin, les caractéristiques d'ACTIQ® seront traitées, particulièrement son caractère innovant.

# 1 La douleur

## 1.1 Définitions

### 1.1.1 Définition officielle

La définition officielle a été établie par l'International Association of the Study of Pain (IASP) en 1976. On définit comme douleur « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en relation avec une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion ». L'intérêt de cette définition est de ne pas réduire la notion de douleur aux seules causes lésionnelles mais d'en accepter la réalité même en l'absence de démonstrations étiologiques lésionnelles (2).

### 1.1.2 La douleur, un phénomène multidimensionnel complexe

La douleur est un terme général regroupant en fait, plusieurs composantes plus ou moins présentes selon les cas :

- La composante sensoridiscriminative : elle renseigne sur la topographie et les caractéristiques quantitatives et qualitatives de la douleur : durée, intensité, localisation, qualité et évolution.
- La composante affective et émotionnelle : elle correspond au ressenti du patient pouvant aller du désagréable à l'insupportable. Elle joue un rôle important dans le vécu global de la maladie.
- La composante cognitive : elle se réfère à tous les processus mentaux pouvant influencer sa perception (interprétation et valeurs attribuées à la douleur, langage et savoir sur la douleur, anticipation, référence à des situations passées).
- La composante comportementale : c'est l'ensemble des manifestations verbales ou physiques de la douleur par le patient : plaintes, mimiques, posture antalgique, impossibilité de maintenir un comportement normal... (1, 2, 3).

### 1.1.3 Notions de douleur aiguë et chronique

La douleur aiguë est généralement provoquée par des stimulations dommageables pour les tissus (brûlure, piqûre, pincement...). Elle reflète le plus souvent un syndrome de blessure ou de maladie corporelle. Elle joue dans ce cas un rôle de signal d'alarme permettant de détecter une anomalie de l'intégrité de l'organisme. Ainsi, c'est un élément primordial du diagnostic médical (4).

La douleur chronique, quant à elle, n'a aucune fonction biologique ; elle est inutile, dévastatrice et parfois « diabolique ». Lorsqu'elle devient chronique, la douleur envahit l'univers affectif de l'individu (tableau I). Elle constitue un réel problème de santé publique dans le sens où elle devient la cause d'une véritable incapacité.

Tableau I : Comparaison des douleurs aiguë et chronique (3)

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Finalité biologique	Utile, protectrice	Inutile, destructrice
Mécanisme générateur	Unifactoriel	Plurifactoriel
Réactions somato-végétatives	Réactionnelles	Habitude ou entretien
Composante affective	Anxiété	Dépression
Comportement	Réactionnel	Appris
Modèle	Médical classique	Pluridimensionnel somato-psycho-social
Objectif thérapeutique	Curatif	Réadaptatif

Toutefois, il faut séparer les douleurs chroniques au moins en deux groupes :

- les douleurs liées à une pathologie évolutive maligne telle que le cancer
- les douleurs chroniques non malignes liées à une pathologie séquellaire, peu ou pas évolutive comme les lésions post-traumatiques, les lombalgies, les lésions nerveuses... (1, 5, 6)

### **1.1.4 Mécanismes générateurs**

Schématiquement, on distingue cinq grands types de douleur :

- les douleurs par excès de nociception, les plus fréquentes ;
- les douleurs neurologiques, qui sont consécutives à des lésions du système nerveux en l'absence de stimulation périphérique ;
- les syndromes régionaux douloureux complexes c'est-à-dire les algodystrophies et les causalgies. Ils résultent le plus souvent d'un traumatisme orthopédique ou d'un déficit neurologique mais peuvent également être idiopathiques ;
- les douleurs psychogènes, qui sont des douleurs vécues dans le corps mais dont la cause essentielle serait dans le psychisme. Cette catégorie est fortement discutée.
- les douleurs psychiques ou souffrances morales (3, 4).

### **1.2 Physiologie de la douleur**

De la périphérie aux centres nerveux supérieurs, le cheminement du trajet de l'information nociceptive permet d'illustrer le mécanisme physiologique de la douleur. En effet, on qualifie de nociception une stimulation susceptible d'affecter l'intégrité de l'organisme, plus précisément ici, l'information potentiellement douloureuse avant son arrivée aux centres nerveux supérieurs.

Entre le stimulus et la douleur ressentie, on distingue quatre étapes majeures marquées par une série de réactions chimiques et électriques :

- la transduction du stimulus, quelle que soit sa nature, en énergie chimio-électrique dans les terminaisons sensorielles spécialisées ;
- la transmission de l'influx depuis la périphérie jusqu'au cortex ;

- la modulation c'est-à-dire le contrôle exercé sur les neurones responsables de la transmission ;
- la perception qui constitue l'aboutissement d'un stimulus nociceptif parcourant l'ensemble du système nerveux (4).

### 1.2.1 Les structures périphériques

A l'origine de la nociception, on trouve un stimulus capable de nuire à l'intégrité de l'organisme. Néanmoins, il est généralement admis qu'il n'existe pas à proprement dit de récepteurs nociceptifs. Le message nociceptif résulte de la mise en jeu de terminaisons libres constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans les parois des viscères (1, 3, 4).

Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés par ces différentes fibres nerveuses cutanées, dont les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau II. Elles sont réparties en trois classes :

- les fibres C
- les fibres A $\delta$
- les fibres A $\alpha\beta$

**Tableau II : Caractéristiques des fibres nociceptives**

Type de fibres	A $\alpha\beta$	A $\delta$	C
Diamètre (microns)	5 à 15 $\mu\text{m}$	1 à 5 $\mu\text{m}$	0,3 à 1,5 $\mu\text{m}$
Gaine de myéline	+++	+	-
Vitesse de conduction (mètres/seconde)	35 à 75 m/s	5 à 30 m/s	1 à 2 m/s
Récepteurs périphériques	Mécanorécepteurs	Mécanonocicepteurs et récepteurs polymodaux	Nocicepteurs polymodaux
Stimulus spécifique	Pression légère	Pression forte	Pression forte Température >45°C Chimique
Sensation produite	Tact	Douleur rapide et localisée	Douleur lente et diffuse

### **1.2.1.1 Les fibres C**

Ce sont des fibres amyéliniques dont le diamètre est compris entre 0,2 et 1,5 microns. Leur vitesse de conduction est inférieure à 2 m/s ; de ce fait, elles sont responsables de la douleur tardive et diffuse, à type de brûlure. Elles sont très nombreuses, elles représentent près des trois quarts des fibres des nerfs périphériques et forment des récepteurs polymodaux C.

Elles possèdent un seuil d'activation correspondant au seuil de sensation douloureuse (par exemple, 42°C en ce qui concerne les stimuli thermiques). Au delà de ce niveau, le nombre de potentiels d'action enregistré par ces fibres est proportionnel à l'intensité du stimulus ainsi qu'à la douleur perçue. Lors de stimuli répétés, on assiste à des phénomènes de sensibilisation tels qu'une diminution du seuil d'activation, une augmentation de leur réponse à un même stimulus supraliminaire ou l'apparition d'une activité spontanée. Cependant, on observe des phénomènes d'adaptation ou de « fatigue » lorsque la répétition se fait à intervalles trop brefs ou qu'un stimulus est maintenu sans interruption pendant plusieurs minutes.

Enfin, on note également la présence de nocicepteurs C dits « silencieux » qui ne sont activés qu'en cas de conditions pathologiques tels que les syndromes inflammatoires (1, 3, 4).

### **1.2.1.2 Les fibres Aδ**

Il s'agit de fibres myélinisées de diamètre compris entre 1 et 5 microns. Elles présentent des vitesses de conduction variant entre 5 et 30 m/s. On les associe donc plutôt à la première douleur ressentie pour un stimulus, soit une douleur rapide et localisée, évoquant une piqûre.

Tout comme les fibres C, elles ne sont pas spontanément activées (1,3, 4, 6).

Leurs terminaisons se répartissent en deux catégories :

- les mécanonocicepteurs qui représentent 20% des fibres Aδ cutanées, aussi appelés récepteurs Aδ de type 1. On les retrouve beaucoup dans la paume de la main. Ils sont sensibles aux stimulations mécaniques et thermiques intenses (4, 6).

- les récepteurs polymodaux A $\delta$  ou récepteurs A $\delta$  de type 2. Ils se caractérisent par un seuil d'activation inférieur et une vitesse de conduction plus lente ( $\approx 15$ m/s). Ils répondent aux stimuli aussi bien mécaniques, thermiques que chimiques (dans une moindre mesure). Leur mode d'action est proche de celui des récepteurs polymodaux des fibres C (1, 4, 6).

Certaines fibres A $\delta$  agissent comme récepteurs thermiques pour la sensation chaud/froid.

### **1.2.1.3 Les fibres A $\alpha\beta$**

Cette catégorie de fibres intervient de façon indirecte dans la perception de la douleur. Elles forment des mécanorécepteurs à seuil de réponse très bas. Elles présentent un diamètre important (6 à 12 microns). De plus, elles sont myélinisées ; ce sont donc des fibres à conduction rapide (35 à 75 m/s).

La stimulation de ces fibres ne produit pas de douleur ; en revanche leur blocage lors de la stimulation des fibres C et A $\delta$  entraîne une douleur plus intense. Ceci semble donc montrer qu'elles ont un rôle dans le mécanisme de régulation voire d'inhibition du message nociceptif (1, 4, 6).

### **1.2.1.4 Cas particuliers des récepteurs musculaires, articulaires et viscéraux**

#### *1.2.1.4.1 Au niveau des muscles et des articulations*

La terminologie utilisée pour ces types de récepteurs diffère de celle dédiée aux récepteurs cutanés, on parle de type I à IV.

- I = A $\alpha$
- II = A $\beta$
- III = A $\delta$

- IV = C

C'est au niveau des articulations, qu'ont été décrits les premiers récepteurs dits « silencieux ». Au niveau musculaire, de nombreuses fibres III et IV forment des récepteurs polymodaux particulièrement sensibles thermiquement. Néanmoins, il semble que certains soient des « ergo récepteurs » impliqués dans les phénomènes de réajustement circulatoires et respiratoires lors de l'exercice musculaire (1, 4, 6).

#### *1.2.1.4.2 Au niveau des viscères*

Il est difficile de savoir si la douleur viscérale résulte de l'excitation des nocicepteurs présents dans ces zones ou plutôt de celle des récepteurs normaux qui participent à la régulation réflexe du viscère en question. On observe cependant des fibres A $\delta$  et C qui semblent agir comme nocicepteurs, au niveau du coeur, de la plèvre, de la cavité abdominale, de la vésicule biliaire et des testicules (1,4).

### **1.2.2 L'activation biochimique périphérique**

Un caractère commun des nocicepteurs est d'être des chémorécepteurs. Suite à un stimulus nociceptif, de très nombreuses substances algogènes sont libérées à la périphérie au niveau des mastocytes, des vaisseaux, et participent grandement au phénomène de sensibilisation. Cet ensemble de substances est appelé « soupe périphérique » et est représenté dans la figure 1.

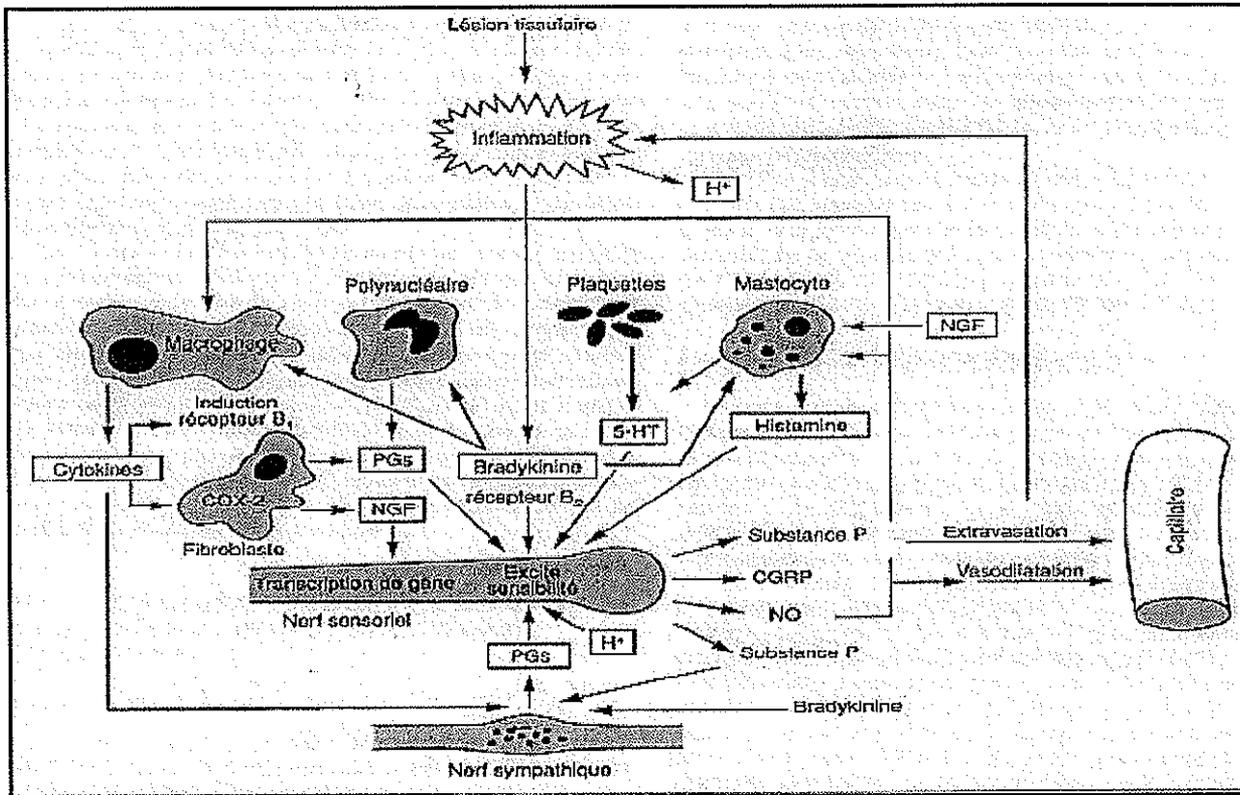


Figure 1 : Biochimie de la "soupe périphérique"(3).

Ces substances sensibilisantes sont soit libérées par les cellules endommagées, soit synthétisées par des enzymes provenant des substrats lésés. Elles peuvent toutefois provenir de l'épanchement du plasma ou de la migration des cellules pro inflammatoires. Enfin, elles peuvent être sécrétées par l'activité du nocicepteur lui-même : c'est ce qu'on nomme le réflexe d'axones.

On distingue différentes substances sensibilisantes et activatrices :

- les ions potassium et surtout hydrogène ainsi que l'Adénosine Tri Phosphate (ATP) issus des cellules lésées.
- la bradykinine, maillon chimique essentiel, très algogène, qui augmente la perméabilité capillaire, la vasodilatation et le chémotactisme leucocytaire.

- l'histamine, prurigineuse puis douloureuse à concentration plus élevée, ainsi que la sérotonine, issue de la dégranulation des mastocytes.
- les prostaglandines, particulièrement PGE2, et probablement les leucotriènes qui sont peu algogènes, mais jouent un rôle de médiateurs dans la sensibilisation des nocicepteurs (abaissement du seuil d'activation).
- les cytokines et le facteur de croissance Nerve Growth Factor (NGF) qui jouent également un rôle essentiel dans le déclenchement de la cascade inflammatoire.
- la substance P (SP) : les terminaisons libres des nocicepteurs libèrent des agents vasodilatateurs capables d'augmenter la perméabilité vasculaire et, par conséquent, la fuite plasmatique. Après stimulation nociceptive, l'influx nerveux se propage non seulement vers la moelle, mais aussi vers les autres terminaisons libres de la même fibre. Ces fibres vont à leur tour libérer des peptides dont la substance P ou le CGRP. Il en résulte une vasodilatation puis une dégranulation des mastocytes. Cette inflammation neurogène est à l'origine de l'amplification «en tache d'huile» de l'hyperalgésie, connue sous le nom de réflexe d'axones (6, 7, 8, 9)

Cette sensibilisation est très liée à la modulation de l'expression des récepteurs situés sur les nocicepteurs par les neuromédiateurs ; ceci peut être illustré par quelques exemples :

- les récepteurs VR1 : L'application de capsaïcine sur la peau entraîne une sensation de chaleur voire de brûlure. Le récepteur à la capsaïcine VR1 appartient à la famille des vanilloïdes ; c'est un canal ionotrope s'ouvrant sous l'effet d'une stimulation thermique supérieure à 48°. Une fois ouvert, il laisse pénétrer du calcium et d'autres cations entraînant les processus d'excitation cellulaire. On peut noter que son seuil d'activation est abaissé en milieu acide, en cas d'exercice musculaire intensif par exemple, ou en cas de

phosphorylation par une protéine-kinase en cas d'inflammation. La phosphorylation est déclenchée par l'intermédiaire des prostaglandines, de la bradykinine et de l'histamine (7, 9, 10, 11).

- les récepteurs à l'acidité : ils appartiennent au groupe des récepteurs ASIC (*Acid-Sensing Ionic Channel*). On les retrouve dans les fibres afférentes de faible diamètre. L'expression de ces récepteurs peut être augmentée en cas d'inflammation (10).
- les récepteurs aux neurotrophines : TrkA et TrkB. Au cours d'une lésion tissulaire ou d'une inflammation, la synthèse de facteur de croissance nerveuse (NGF) s'accroît fortement sous l'effet des cytokines. C'est un élément important de la cascade inflammatoire. Il se lie de façon spécifique au récepteur TrkA présent à la terminaison libre des fibres C entraînant la synthèse de neuropeptides (substance P et CGRP) à action centrale et périphérique, l'augmentation de synthèse de canaux sodiques et d'une autre neurotrophine, le BDNF, qui se lie alors aux récepteurs TrkB participant ainsi à la sensibilisation centrale (10).
- les canaux sodiques. La dépolarisation de la membrane du neurone nécessite l'ouverture de canaux sodiques voltage dépendant. On trouve en général des canaux à bas seuil, dont la cinétique d'inactivation est rapide et que l'on peut bloquer par la tétrodotoxine (TTXs). Ils sont présents sur la membrane des terminaisons des fibres afférentes primaires myélinisées ou non. Les canaux TTXs des nocicepteurs sont bloqués par les anesthésiques locaux. Les fibres amyéliniques ont la caractéristique de présenter des canaux sodiques tétrodotoxine- résistant (TTXr), avec seuil d'activation élevé et cinétique d'inactivation lente. Les canaux TTXr sont activés par des médiateurs hyperalgiques (prostaglandines, bradykinine, histamine) et leur synthèse est accrue lors d'une inflammation (7, 9).

- les récepteurs à la bradykinine. La bradykinine joue un rôle important dans l'hyperalgésie : elle active les nocicepteurs via des récepteurs de type B2 déclenchant alors la libération de substance P notamment. Il existe par ailleurs des récepteurs B1 mais ils ne sont synthétisés qu'en présence d'inflammation (10).
- les récepteurs à l'ATP. L'adénosine triphosphate (ATP) est libérée, lors de lésion tissulaire, par les plaquettes. Cette substance agit via des récepteurs aux purines aujourd'hui clonés et divisés en deux groupes : les P2X de type canal ionique et les P2Y lié à une protéine G. Il semble que la concentration en ATP requise pour stimuler un nocicepteur soit élevée mais celle-ci s'abaisse considérablement en cas d'inflammation (10, 11).

### **1.2.3 La transmission, des nerfs périphériques à la moelle épinière.**

#### **1.2.3.1 Des nerfs périphériques à la moelle épinière**

Dans les nerfs périphériques, on retrouve les fibres sensibles et les fibres motrices mélangées. Au niveau de la connexion avec la ME, dans le canal rachidien, elles vont se séparer en deux groupes afin d'établir séparément leur jonction avec le système nerveux.

Les fibres motrices vont aller à l'avant dans les racines antérieures et sortent de la moelle au niveau de sa face antéro-latérale.

Les fibres sensibles sont situées en arrière et vont sortir par la face postéro latérale par les racines postérieures. Ces dernières présentent un renflement : le ganglion spinal qui contient le corps cellulaire du premier neurone des voies sensibles. Toute cette zone constitue la jonction radiculo-médulaire postérieure ; c'est la transition entre les systèmes nerveux périphérique et central. C'est à ce niveau que les fibres fines vont se séparer.

Les fibres tactiles de gros calibre ( $A\alpha$  et  $A\beta$ ) vont occuper la partie postéro interne de la jonction et aller en direction de la substance blanche médullaire au niveau des noyaux de Goll et Burdach. Elles formeront alors la voie lemniscale. A ce niveau, elles donnent une collatérale qui se termine dans la corne postérieure de la substance grise au niveau majoritairement des couches III et IV.

A l'inverse, les fibres fines ( $A\delta$  et C) se regroupent dans la zone antéro-externe et se dirigent vers la substance grise médullaire dans les couches I, II et V de Rexed. C'est ici qu'elles font synapse avec le 2<sup>ème</sup> neurone sensitif et forment la voie spino-thalamique et la voie spino-réticulo-thalamique (1, 4, 9).

### **1.2.3.2 Relais médullaire**

Les fibres fines  $A\delta$  et C font relais dans les couches I et II de la substance grise principalement. Ici, elles font synapse avec des neurones médullaires répartis en deux catégories :

- des petits neurones nociceptifs dits spécifiques car activés exclusivement par des stimuli douloureux, se trouvant aussi dans les couches I et II.
- des neurones nociceptifs non spécifiques qui reçoivent des messages véhiculés par les petites fibres nociceptives mais également par les collatérales des fibres  $A\alpha\beta$ . Ces neurones sont situés au niveau de la couche I et surtout de la couche V (plus profonde). Ces derniers sont appelés neurones convergents. Des fibres afférentes primaires, provenant de territoires cutané ou viscéral peuvent également faire synapse à ce niveau. Cette convergence est la base physiologique du phénomène de douleur projetée : une stimulation d'origine viscérale sera intégrée au niveau des centres supérieurs comme provenant d'un territoire cutané. On retrouve également des interneurones excitateurs et inhibiteurs qui relaient, par exemple, l'information à des neurones moteurs susceptibles de provoquer une réponse réflexe ou qui entre en jeu dans les phénomènes de contrôles du message nociceptif (1, 3).

Cette synapse constitue la première de la voie nociceptive. A ce niveau, on a isolé deux sortes de médiateurs : des neuropeptides et des acides aminés.

Les neuropeptides sont essentiellement représentés par la substance P (SP). Ce neuropeptide de la famille des neurokinines, se lie sélectivement aux récepteurs des neurokinines NK1. La SP agit au niveau des neurones post-synaptiques des fibres afférentes primaires localisés dans les couches I, II et X de la corne dorsale. La libération de ce neuropeptide, suite à l'application de stimuli nociceptifs a été démontrée. De surcroît, elle ferait croître l'excitabilité spinale observée lors de l'apparition d'une inflammation (7). On sait aussi que la libération de SP est elle même inhibée par la met-enképhaline (opioïde endogène) produite au niveau des interneurons inhibiteurs. Dès lors, la SP et de très nombreux peptides (CGRP, somatostatine, galanine, polypeptide intestinal vasoactif) joueraient un rôle de neuromodulateurs auprès des neurotransmetteurs (acides aminés) de la corne dorsale (6,12).

En outre, il apparaît clairement que le recrutement des neurones de la corne dorsale est très sensible à la libération d'acides aminés excitateurs (AAE) : glutamate et aspartate.

On distingue plusieurs types de récepteurs : le récepteur AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone propionate), le récepteur kaïnate, le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), et des récepteurs métabotropiques liés aux protéines G (13).

La libération d'AAE au niveau de récepteurs AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone propionate) et kaïnate, apparaît être liée à la transmission par les fibres C, d'une excitation nociceptive aiguë de brève durée.

Mais suite à une activation prolongée des fibres C, les AAE se fixeraient préférentiellement sur le récepteur NMDA. Dans le même temps, les AAE pourraient aussi se lier sur des récepteurs métabotropiques dont la stimulation complète cette sensibilisation neuronale (14).

Ces liaisons entraînent une entrée de calcium au niveau des neurones. Cette dernière provoque des modifications à long terme de leur excitabilité, notamment via l'activation de la protéine

kinase C (PKC)  $\text{Ca}^{2+}$  dépendante. Celle-ci va modifier les propriétés des protéines membranaires et la conformation de la NO synthétase, enzyme à l'origine de la synthèse d'un vecteur nociceptif : l'oxyde nitrique (9, 14).

Cette activation des récepteurs NMDA, potentialisée par la présence des neuropeptides (SP), semble être à l'origine d'une hypersensibilité centrale spinale, responsable de la douleur dite pathologique chronique.

Enfin, l'ensemble de ces activités est modulé par les acides aminés inhibiteurs : acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), glycine, et par des neuropeptides, qu'ils soient d'origine périphérique ou centrale (opioïdes endogènes) (6, 15).

## **1.2.4 Structures et transmission de la moelle épinière au cortex**

Cette transmission va se faire via les fibres supraspinales regroupées au niveau du cordon antérolatérale de la moelle. On distingue deux contingents de fibres : celles du faisceau spino-thalamique et celles du faisceau spino-réticulo-thalamique.

### **1.2.4.1 Les voies supra-spinales**

#### ***1.2.4.1.1 La voie spino-réticulo-thalamique***

Cette voie se trouve en position médiane et se compose principalement de fibres transmettant la douleur lente et diffuse. Ses relais s'articulent principalement autour de la formation réticulée bulbaire et des noyaux thalamiques médians. Les afférences sont ensuite transmises vers le cortex frontal et le système limbique, deux régions responsables de la modulation des émotions et de la mémoire.

La faible vitesse de conduction de ces fibres, le caractère diffus des champs récepteurs, ainsi que la nature des structures corticales impliquées dans la voie spino-réticulo-thalamique, en font une candidate type dans l'élaboration des réactions motrices et émotionnelles liées à la douleur (16).

#### ***1.2.4.1.2 La voie spino-thalamique***

Les axones qui la constituent proviennent pour la plupart de cellules situées dans les couches nociceptives spécifiques I, II, et non spécifique V de la corne dorsale de la moelle (16). Cette voie se projette directement sur les noyaux thalamiques latéraux, puis se prolonge vers le cortex somesthésique.

Elle est formée de fibres responsables de la douleur rapide et bien localisée. Une convergence entre afférences nociceptives cutanées et/ou viscérales et/ou musculaires et/ou articulaires, permet de souligner la participation de ce faisceau dans le phénomène de douleur projetée (3).

Enfin, la cinétique de conduction des fibres A $\delta$  et la relative précision des champs récepteurs périphériques font admettre classiquement la participation de cette voie dans la perception physique de la douleur, de même que dans sa composante sensori-discriminative (17).

### **1.2.4.2 Les structures supra-spinales**

#### ***1.2.4.2.1 La formation réticulée bulbaire***

Il s'agit d'une zone de contrôle et d'interaction de nombreux systèmes : la vigilance, la respiration, la motricité, la régulation cardio-vasculaire et la nociception. Ainsi, les neurones du noyau gigantocellulaire (2), qui répondent aux stimulations nociceptives pourraient participer à la mise en alerte des systèmes de défense contre l'agression douloureuse.

Il a également été mis en évidence un autre noyau de la formation réticulée bulbaire, le subnucléus reticularis dorsalis (SRD) qui renferme des neurones exclusivement activés par

des stimuli nociceptifs, mécaniques, thermiques ou électriques. Il semble participer à la transmission et au contrôle des messages nociceptifs : on parle de véritable plaque tournante de la nociception (10, 11).

#### ***1.2.4.2.2 La formation réticulée mésencéphalique***

De nombreux neurones de cette vaste région peuvent être activés par des stimulations nociceptives de modalités diverses (3).

Dans cette zone, on distingue une zone de projection majeure des neurones nociceptifs notamment ceux de la couche I : le noyau parabrachial. Les informations de cette aire parabrachiale sont transmises vers l'amygdale et l'hypothalamus. Ces deux régions seraient alors responsables des réactions de peur, d'anxiété, de défense, d'agressivité et aux manifestations végétatives et endocriniennes de la douleur (10, 11).

#### ***1.2.4.2.3 Le thalamus***

Il constitue le lieu de convergence des multiples voies nociceptives directes ou indirectes. Malgré une topographie complexe, on distingue des zones fonctionnelles distinctes.

Les fibres ascendantes du faisceau spinothalamique latéral vont faire synapse au niveau des noyaux du complexe ventro-basal thalamique : noyaux ventro-postéro-latéral, ventro-postéro-médian, et la partie postérieure du ventro-médial. Celui-ci jouit d'une organisation topographique précise, qui va participer à la capacité de localisation des stimulations nocives pour l'ensemble de l'organisme (6,16). Les fibres issues de cette zone vont se projeter directement dans le cortex somatosensoriel.

Les fibres de la voie spino-réticulo-thalamique, quant à elles, aboutissent dans les régions non spécifiques du thalamus. Les connexions de ces fibres s'établissent au niveau du complexe intralaminaire thalamique et plus spécifiquement dans le noyau centro-latéral. Ces autres connexions ont un rôle plus flou, elles contribueraient à l'élaboration de réactions motrices et

émotionnelles liées à la nociception. Les fibres de cette région émettent des signaux dans les structures limbiques et le cortex frontal (6, 10, 11).

### **1.2.4.3 L'intégration corticale**

Les mécanismes corticaux exacts de la perception douloureuse restent mal connus. Les techniques d'imagerie médicale chez l'homme, tomographie à émission de protons et IRM fonctionnelle, permettent de décrire plus précisément les structures corticales impliquées dans le réseau de la douleur.

Des études anatomiques combinées à des techniques d'imagerie, ont montré que les complexes ventro-basal et intralaminaire du thalamus se projetaient sur l'insula, et les parties antérieures du gyrus cingulaire. Ces deux structures font partie du système limbique et leur activation indique leur implication dans les composantes affectives de la douleur.

Le cortex somatosensoriel, quant à lui, reçoit les afférences directes ou indirectes du complexe ventro-basal thalamique. On distingue le cortex somatosensoriel primaire (SI) qui permet d'encoder les informations sensori-discriminatives de la douleur, et le cortex somatosensoriel secondaire (SII) qui participe plutôt à la composante motivo-affective (3, 10, 17).

### **1.2.5 Les mécanismes de contrôle de la douleur**

Ces mécanismes de contrôle et de régulation vont être abordés dans l'ordre anatomique du cheminement de l'information nociceptive. On note dès maintenant que les mécanismes les mieux connus se situent au niveau spinal.

### 1.2.5.1 Les mécanismes de modulation au niveau médullaire

C'est au niveau des cornes postérieures de la moelle que s'effectue le premier relais synaptique du trajet nociceptif. Cette zone constitue un véritable centre de modulation de la douleur et du contrôle du signal. On parle alors de contrôles segmentaires.

#### 1.2.5.1.1 La théorie de la porte ou du gate control.

En 1965, deux neurophysiologistes, Melzack et Wall, proposent une nouvelle théorie fondée sur les effets antagonistes des grosses et petites fibres de la voie sensitive. Cette hypothèse demeure actuellement assez controversée en ce qui concerne ses mécanismes intimes ; mais elle n'est pas discutée dans sa réalité et constitue la base du développement de la neurostimulation électrique analgésique (2,4).

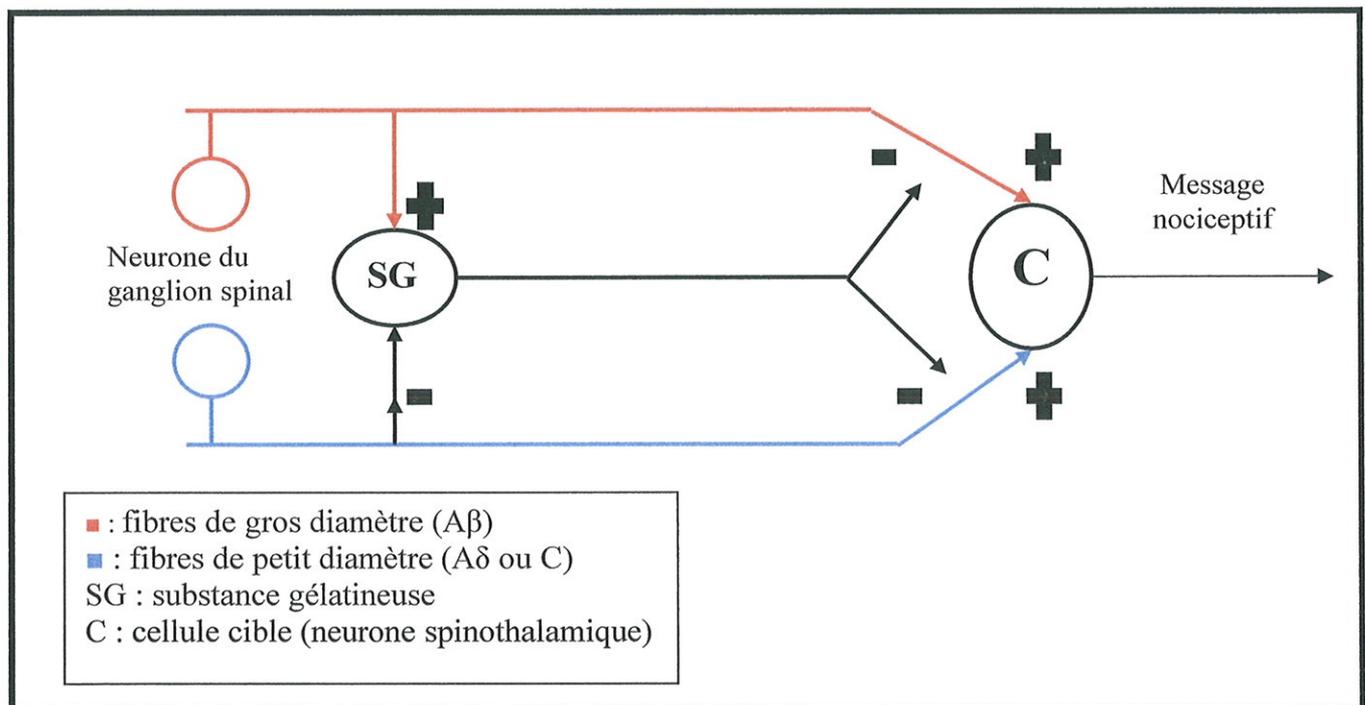


Figure 2 : Théorie de la porte (corne postérieure de la moelle épinière) (3)

La figure 2 permet de schématiser la théorie de la porte. Selon cette théorie, la stimulation sélective des grosses fibres afférentes Aαβ bloque les petites fibres nociceptives Aδ et C via les interneurons situés dans la substance gélatineuse (lames I et II) des cornes postérieures de la moelle (4).

Les interneurons de la substance gélatineuse régulent l'accès des informations issues de la périphérie vers les neurones à convergence situés dans les couches plus profondes par un mécanisme inhibiteur pré-synaptique. La mise en jeu des afférences  $A\alpha\beta$  augmente l'activité de ces interneurons fermant ainsi le portillon. L'activation des fibres fines  $A\delta$  et C déprime ce tonus inhibiteur déclenchant ainsi l'ouverture du portillon, facilitant alors par désinhibition, l'envahissement des neurones à convergence. A ce niveau, on note la présence d'acide gamma amino-butyrique (GABA) et de glycine (3, 17).

On observe, de plus, que ce processus s'opère grâce à un contrôle descendant sous la gouverne des centres supérieurs. Il apparaîtra un peu plus tard une modification de cette théorie dont le concept général reste identique. Au niveau de la substance gélatineuse, on observerait, plutôt que des interneurons, des couples de neurones inhibiteurs et excitateurs.

#### ***1.2.5.1.2 L'hypothèse enképhalinergique***

Les enképhalines sont impliquées dans la transmission du message douloureux via de nombreux récepteurs opioïdes présents au niveau spinal ( $\delta$ ,  $\mu$  et  $\kappa$ ). Ce sont des peptides qui, avec les endorphines et les dynorphines constituent la famille des opioïdes endogènes. En 1977, deux autres neurophysiologistes, Jessel et Iversen, ont élaboré une théorie : les influx véhiculés par les fibres C et  $A\delta$  libèrent de la SP dans la fente synaptique alors que l'enképhaline bloque, à ce même niveau, la libération du neurotransmetteur de la nociception (la substance P). Cette hypothèse constitue la version chimique de la théorie du *gate control*. Ces deux théories sont en fait complémentaires, mais non obligatoirement associées dans le déclenchement d'une analgésie. En pratique, l'administration de morphine (opioïde exogène) stimule ce système enképhalinergique. Pour certaines douleurs rebelles, on peut administrer la morphine directement dans le liquide céphalo-rachidien afin d'obtenir une action immédiate, durable et sans effets secondaires (1).

### 1.2.5.2 Les mécanismes de contrôles supra-spinaux

On distingue deux catégories :

- les systèmes descendant cérébro-médullaires ;
- les contrôles descendants déclenchés spécifiquement par des stimuli nociceptifs ou contrôles inhibiteurs diffus (CIDN).

#### 1.2.5.2.1 Les systèmes descendants cérébro-médullaires

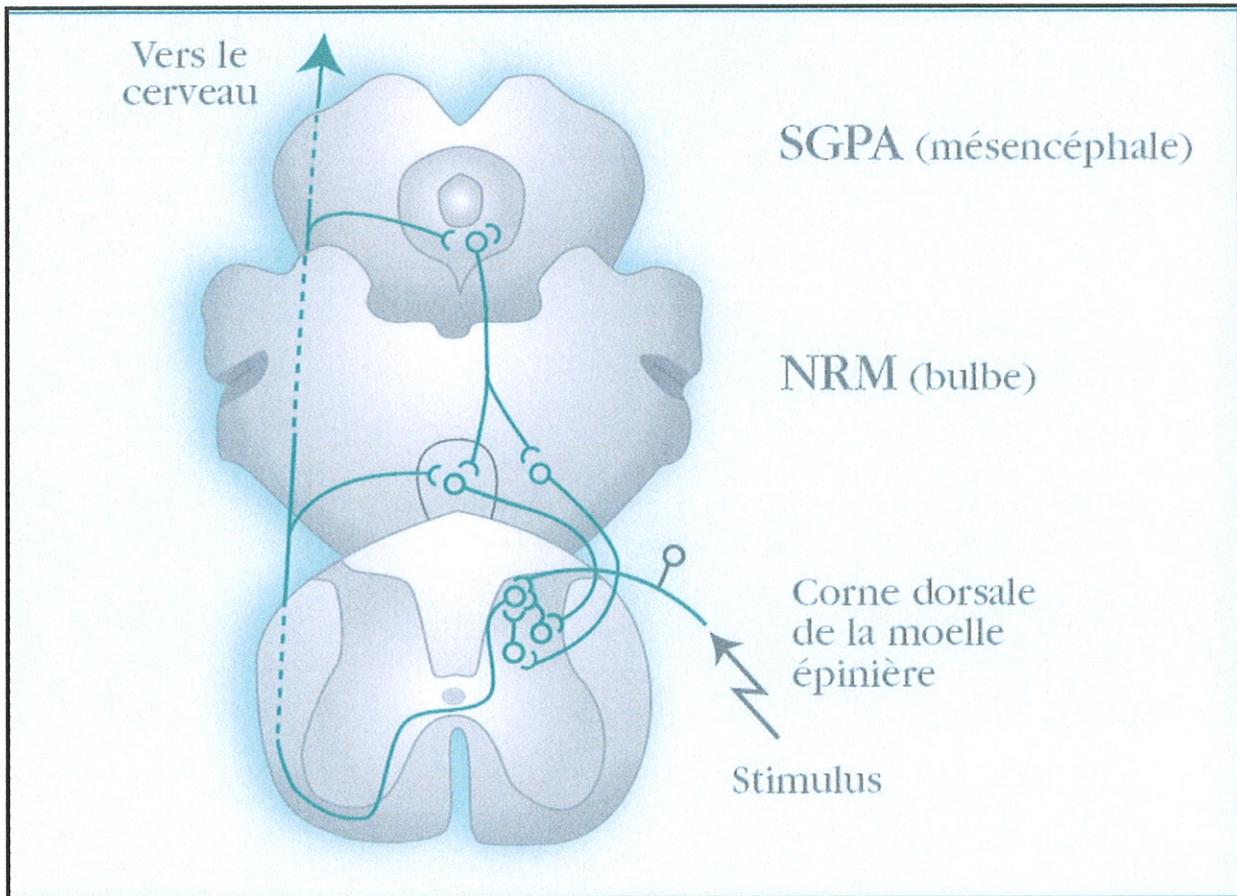


Figure 3 : Les contrôles descendants d'origine supraspinale (2).

Ces contrôles sont issus de la région bulbaire rostro-ventrale du tronc cérébral et vont agir sur la moelle épinière.

Au niveau bulbaire, plusieurs zones sont identifiées comme ayant une fonction analgésique : la substance grise périaqueducale (SGPA) et le noyau Raphé Magnus (NRM) surtout, comme le montre la figure 3, mais également le noyau gigantocellulaire et le noyau réticulé latéral du

tractus solitaire. L'importance du NRM dans les effets de la SGPA est suggérée par la rareté des projections directes de la SGPA sur la moelle et l'existence de connexions entre le SGPA et le NRM. En effet, le NRM projette massivement sur la moelle.

Les fibres constituant ces systèmes descendants de contrôle, cheminent par le faisceau postéro-latéral dont la stimulation inhibe les neurones spinaux et la section abolit les effets inhibiteurs et antinociceptifs déclenchés par stimulation de la région bulbaire rostro-ventrale.

Ces fibres aboutissent ensuite au niveau de la substance gélatineuse et des couches IV et V de la corne dorsale de la moelle.

La pharmacologie de ces effets analgésiques et inhibiteurs a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats semblent à l'heure actuelle impliquer les mécanismes sérotoninergiques, noradrénergiques et opioïdes endogènes (1, 3, 17).

#### ***1.2.5.2 Les contrôles inhibiteurs diffus***

Cette théorie, proposée en 1979 par un neurophysiologiste français D Le Bars, fait intervenir la mise en jeu d'un mécanisme endogène de contrôle de la douleur, dans lequel les structures du tronc cérébral feraient partie d'un système spino-bulbo-spinal à rétroaction négative mis en jeu par des stimulations douloureuse et déclencherait, par des systèmes descendants, une inhibition de la transmission de l'influx nociceptif au niveau de la moelle épinière (3):

L'application d'un stimulus nociceptif sur une zone du corps éloignée d'un champ récepteur d'un neurone convergent, déclenche un mécanisme d'inhibition sur ce même neurone convergent. Ce mécanisme a été désigné sous le terme suivant : Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulation Nociceptive (CIDN) (18).

Il est connu que les mécanismes segmentaires peuvent être déclenchés par stimulation du métamère correspondant. Dans le cas des CIDN, certains contrôles inhibiteurs descendants vont déclencher des inhibitions dans la corne postérieure de tous les segments médullaires non concernés par la stimulation nocive initiale. L'importance du CIDN est proportionnelle à

l'intensité du stimulus et à sa durée. L'intégrité de la boucle de rétroaction est indispensable, et la structure bulbaire impliquée dans cette boucle est la formation réticulée bulbaire. Les neuromédiateurs des CIDN seraient sérotoninergiques et endomorphiniques.

Les CIDN pourraient jouer le rôle d'un filtre facilitant la détection des messages nociceptifs (6, 17, 18).

## **2 La douleur cancéreuse**

### **2.1 Epidémiologie**

En l'an 2000, on comptait plus de 10 millions de nouveaux cas de cancer à travers le monde. Dans les pays industrialisés, on estime que plus d'une personne sur quatre décède de cette maladie (19). Or, il apparaît évident que la douleur constitue un des symptômes les plus fréquemment rencontrés chez ces patients. Au moment du diagnostic, environ 30 % des patients rapportent de la douleur et en phase avancée, la prévalence varie entre 64 et 80% (20).

### **2.2 Physiopathologie**

Trois composantes principales constituent la douleur cancéreuse.

#### **2.2.1 La douleur par excès de nociception**

Cette douleur résulte de l'activation des nocicepteurs au niveau des structures somatiques et viscérales. Elle est souvent en rapport direct avec le développement et les localisations des atteintes tissulaires.

La douleur nociceptive somatique est souvent décrite comme aiguë, continue, pulsatile ou comme une pression. La douleur viscérale, quant à elle, est plutôt mal localisée, avec la sensation d'être rongé ou tenaillé quand un viscère creux est atteint, ou bien continue lorsque la lésion est plutôt capsulaire ou mésentérique.

Ce type de douleur réagit bien aux traitements antalgiques classiques, morphiniques ou non, ainsi qu'aux techniques anesthésiques ou neurochirurgicales.

### **2.2.2 La douleur neuropathique**

Elle résulte d'un fonctionnement anormal du système somatosensoriel central ou périphérique. Le diagnostic repose sur la découverte d'anomalies neurologiques et de manifestations sensorielles telles que des dysesthésies, une allodynie ou une hyperalgésie. Ce type de douleur est souvent décrit comme une brûlure ou une douleur fulgurante.

Elle est le plus souvent due à des lésions des nerfs périphériques, provoqués par la tumeur, une intervention chirurgicale ou bien encore une chimiothérapie.

### **2.2.3 La souffrance morale ou douleur idiopathique**

Il s'agit d'un symptôme qui ne s'explique par aucune pathologie organique. Dans le cas de problèmes psychologiques et comportementaux importants, on pourra avoir recours à une évaluation psychiatrique. Mais c'est avec la plus grande prudence qu'on utilisera ces diagnostics car la douleur des cancéreux a presque toujours un lien précis avec la pathologie organique sous-jacente, même si les données biologiques ou de l'imagerie n'en fournissent pas la preuve formelle (4, 21, 22).

## ***2.3 Diagnostic et évaluation***

La douleur constitue un indice extrêmement sensible de l'évolution et de l'avancement du cancer. Un diagnostic correct de ses syndromes douloureux apparaît donc comme primordial et passe par une évaluation adéquate.

Evolutives ou séquellaires, les douleurs s'intriquent et se succèdent dans le temps et dans leur topographie, d'où leur complexité et la nécessité d'une réévaluation très fréquente.

Afin d'obtenir un maximum d'informations le plus proche possible de la situation réelle, il convient d'accorder beaucoup de temps au malade afin de le placer dans un climat de confiance dans lequel celui-ci se sentira à l'aise lors des différents interrogatoires. Il est

important de ne pas perdre de vue que seul le patient connaît et ressent sa douleur (4, 17, 21, 22).

Comme pour toute douleur durable, un certain nombre d'éléments doivent absolument être recueillis :

- l'historique de la maladie cancéreuse ;
- l'historique de la douleur ;
- l'impact psycho-social, affectif et cognitif ;
- l'examen clinique et paraclinique.

### **2.3.1 Historique de la maladie cancéreuse**

Le ou les cancers ainsi que leur traitements constituent le plus souvent la cause de la douleur, il est indispensable d'en connaître tous les détails. Le praticien doit donc être en possession de tous les éléments précis de l'historique du cancer, c'est-à-dire les différentes phases d'évolution de la maladies rencontrées par le passé ainsi que les thérapeutiques utilisées tout au long du traitement. De cette façon, on pourra plus facilement établir la relation douleur /maladie et par ce biais, mieux définir le ou les mécanismes des douleurs rencontrées.

### **2.3.2 Historique de la douleur**

#### **2.3.2.1 L'origine topographique**

Chez un patient atteint de cancer, il est très fréquent de rencontrer plusieurs syndromes douloureux distincts et nécessitant donc une prise en charge individuelle. De plus, il est important de définir les origines topographiques des différentes douleurs sans perdre de vue que les territoires d'irradiation des douleurs viscérales et somatiques peuvent se superposer (21).

Afin de localiser et d'analyser le plus précisément la ou les douleurs, la méthode de la projection sur la silhouette est très utilisée. Sa grande précision diagnostique a été démontrée

dans certaines pathologies telles que les névralgies cervico-brachiales (23) et les douleurs neuropathiques (24).

L'efficacité de cette méthode réside dans sa simplicité : elle peut être très facilement réutilisable au fil des consultations et elle permet de parer au problème de précision du vocabulaire anatomique dans certains cas.

### **2.3.2.2 La description qualitative de la douleur**

Afin de cerner au mieux la douleur du patient, il faut déterminer avec lui différents aspects.

#### ***2.3.2.2.1 Ses caractéristiques temporelles***

Dans ce but, il faut orienter l'interrogatoire sur certains points : début soudain ou graduel, caractère continu ou intermittent, présences de paroxysmes, progression et évolution dans le temps.

#### ***2.3.2.2.2 Sa qualité***

Les qualificatifs utilisés pour décrire le type de douleur sont très importants. Par exemple, les termes comme « brûlure » ou « choc électrique » orientent vers une composante neuropathique de la douleur. Le terme « pulsatile » évoque quant à lui une douleur de type migraineuse.

Afin de mieux approfondir cette notion, en 1975, a été créé le « Mc Gill Pain Questionnaire ». Il est composé de 102 mots permettant de décrire l'expérience douloureuse. Ceux-ci sont organisés en 4 groupes et 20 sous-groupes :

- les sous-classes de 1 à 10 permettent de discriminer l'expérience sensorielle ;
- de 11 à 15, il s'agit d'appréhender la composante affective ;
- la sous-classe 16 apprécie l'intensité de la douleur ;

- de 17 à 20, les aspects de l'intensité subjective de la douleur sont évalués (4).

On peut souligner l'usage du questionnaire douleur de Saint Antoine (QDSA) (annexe 1), adaptation française du « Mc Gill Pain Questionnaire », qui nécessite la bonne participation et compréhension du patient. Celui-ci comporte 58 qualificatifs répartis en 16 sous-classes, 9 sensorielles et 7 affectives. On demande au patient de sélectionner, au sein de chaque classe concernée, les meilleurs descripteurs de sa douleur et de leur attribuer de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement). On calcule alors par sommation : un score total (somme des notes de A à P), un score sensoriel (somme attribuée de A à I) et un score affectif (somme attribuée de J à P) (11, 26).

Il apparaît instructif tant sur l'intensité de la douleur que sur ses répercussions psychologiques, et donne également des renseignements sur les mécanismes physiopathologiques en cause. Toutefois, celui-ci reste assez rébarbatif et peu adapté à une utilisation courante par le praticien surtout en ce qui concerne les mesures répétées (4, 27).

#### ***2.3.2.2.3 Les facteurs influençant son aggravation ou son amélioration***

Ces informations peuvent orienter vers une étiologie. Par exemple, la douleur des métastases osseuses est souvent augmentée par le mouvement. De même les douleurs neuropathiques peuvent être déclenchées par des stimulations mécaniques (frottement, pression légère) ou thermiques (surtout froides) (17).

#### **2.3.2.3 L'intensité**

Elle se mesure avec différentes échelles. Les plus classiques sont au nombre de trois. Ces trois échelles sont classiquement utilisées en raison de leur simplicité et de leur rapidité d'utilisation. Elles permettent une évaluation globale. Cependant, leur caractère unidimensionnel pose un problème quant à l'intégration des composantes sensorielles,

affectives et cognitives spécifiques dans la douleur cancéreuse (28). Il faudra donc avoir recours à des échelles multidimensionnelles plus complexes telles que les échelles de mots, des tests projectifs et des échelles comportementales et affectives

### 2.3.2.3.1 L'échelle visuelle analogique (EVA)

C'est la plus utilisée et la mieux connue. On peut l'assimiler à une sorte de « thermomètre » de la douleur. Le patient indique par une croix ou un trait sur la ligne, le niveau de sa douleur pour chacun des trois types de douleur.

Douleur au moment présent	Pas de douleur-----douleur maximale imaginable
Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours	Pas de douleur-----douleur maximale imaginable
Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours	Pas de douleur-----douleur maximale imaginable

Figure 4 : L'échelle visuelle analogique

### 2.3.2.3.2 L'échelle numérique (EN)

Le patient entoure la note de 1 à 10 qui décrit le mieux l'importance de sa douleur pour chacun des trois types de douleur. La note 0 correspond à « pas de douleur », la note 10 à la « douleur maximale envisageable ».

Douleur au moment présent	Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale envisageable
Douleur habituelle depuis les huit derniers jours	Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale envisageable
Douleur la plus intense depuis les huit derniers jours	Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale envisageable

Figure 5 : L'échelle numérique

### 2.3.2.3.3 L'échelle verbale simple (EVS)

Pour préciser l'importance de sa douleur, le patient entoure la réponse correcte pour chacun des trois types de douleur.

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

Figure 6 : l'échelle verbale simple

Elle varie en fonction de l'activité ou du repos, plusieurs évaluations sont donc nécessaires (17, 21, 22).

### 2.3.2.4 L'historique des thérapeutiques antalgiques

Il est indispensable de connaître, de la façon la plus précise possible, les thérapeutiques antalgiques déjà utilisées, avec ou sans succès : délai d'action, durée d'action, effets indésirables rencontrés aussi bien en durée qu'en intensité.

### 2.3.3 Impact psycho-social, affectif et cognitif

Pour assurer une bonne prise en compte de ces aspects, il faut souligner l'importance d'une consultation mixte réunissant notamment oncologue, médecin de la douleur, neurologue et psychologue ou psychiatre.

Certaines données sont particulièrement intéressantes pour la prise en charge :

- le niveau d'information du patient vis-à-vis de la situation médicale et sa représentation du cancer.
- la représentation de la douleur et le lien de causalité avec le cancer (douleur vécue comme le marqueur de cancer et de sa progression...)
- les attentes en ce qui concerne le cancer et le traitement antalgique
- les représentations associées aux traitements : image négative des traitements opioïdes, avec peur de la dépendance ou association à un pronostic fatal à court terme (risque de réticences et de mauvaise observance)
- la mise en évidence de phénomènes anxieux ou dépressifs justifiant d'un soutien et/ou d'un traitement médicamenteux spécifique (28).

Par ailleurs, le degré de connaissance du malade et de sa famille quant à la maladie sera également à prendre en compte.

Afin d'évaluer ces différents points, on dispose d'un certain nombre d'échelles comportementales et d'hétéroévaluation :

- l'échelle comportementale de retentissement de la douleur sur le quotidien (annexe 2) ;
- l'échelle de retentissement émotionnel HADS (annexe 3);
- l'échelle STAI qui évalue l'état de dépression ;
- l'échelle de BECK qui rend compte de l'état d'anxiété (26).

Ces échelles ne sont pas validées aux âges extrêmes de la vie. Chez l'enfant, il faudra utiliser celles fondées sur l'expression faciale, les cris, les pleurs, la position des membres, la flexion des doigts et des orteils... (score d'Amiel-Tison, échelle EDIN, échelle CHEOPS, échelle

douleur de Gustave Roussy (DGER)) et chez le sujet âgé, les échelles d'hétéro-évaluation (Dolopus, ECPA) (2, 17, 21, 26).

### **2.3.4 L'examen clinique**

Il devra être très complet et mené avec une double préoccupation : la douleur et le cancer. Les douleurs neuropathiques représentent une grande partie des douleurs cancéreuses. Par conséquent, un examen neurologique est nécessaire et explorera les réflexes, la motricité mais surtout la sensibilité tactile, osseuse profonde, thermique et algique. Il est également indispensable d'explorer la trophicité et une éventuelle perturbation du système nerveux autonome (dans ses domaines vasculaire et tégumentaire) (29).

Le retentissement thymique est, quant à lui, un élément diagnostique indéniable. En effet, l'anxiété, l'irritabilité, un état dépressif, un handicap fonctionnel, des troubles du sommeil, ou une baisse de l'appétit peuvent être des symptômes consécutifs aux douleurs. Ils constituent des facteurs de co-morbidité susceptibles de s'aggraver (30).

## ***2.4 Classification et exemples des syndromes douloureux du cancer***

Plusieurs enquêtes réalisées au Mémorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) montrent que la douleur chez les cancéreux est normalement l'effet du cancer (75 à 80 % des cas), mais qu'elle peut être provoquée par les traitements anticancéreux (15 à 19 %), ou bien n'avoir aucun lien avec le cancer ou ses traitements (3 à 5 %) (31, 32).

### **2.4.1 Syndromes douloureux dus au cancer lui-même**

#### **2.4.1.1 Les syndromes douloureux dus à des lésions osseuses**

C'est la première cause de douleur cancéreuse.

L'atteinte osseuse peut être le résultat :

- de métastases osseuses : l'os constitue la troisième localisation de métastases. Les cancers du poumon, du rein, de la prostate et du sein se disséminent vers le squelette plus souvent que les autres tumeurs. Elles peuvent être responsables de douleurs mais aussi de compressions médullaires avec paraplégie et grabatisation, ainsi que d'épisodes d'hypercalcémie (33, 34).
- d'un envahissement par contiguïté : vertèbres dans le cancer du pancréas ou sacrum dans le cancer du colon par exemple.

La douleur osseuse est une douleur de nociception. Elle est décrite par le patient comme une douleur bien localisée, pouvant irradier. Elle augmente en général au mouvement et à la pression locale. Parfois, elle est associée à une composante neuropathique lors, par exemple, de métastases vertébrales avec compression médullaire ou radiculaire. Dans ce cas, les patients décrivent des douleurs à type de brûlure lancinantes ou des paresthésies dans un territoire de distribution d'un nerf ou d'une racine où existent des déficits sensitifs ou moteurs (33).

La sécrétion de prostaglandines et de cytokines semble intervenir : la stimulation des nocicepteurs par ces substances, entraîne une augmentation de la pression intra-osseuse, responsable de la douleur.

La visualisation de ce type d'atteinte se fait le plus souvent par radiographie mais également par scintigraphie ou au scanner (35).

#### ***2.4.1.1.1 La prolifération médullaire diffuse***

Il s'agit d'une douleur généralisée, migratrice et souvent d'intensité fluctuante. Elle est plus nette sur les os longs qui sont plus sensibles à la pression exercée sur le périoste (35, 36).

Elle est observée dans le cas de tumeurs malignes hématologiques mais rarement en cas de tumeurs solides (37).

### ***2.4.1.1.2 Les syndromes de douleur vertébrale***

La répartition des atteintes vertébrales est la suivante :

- la colonne thoracique est atteinte dans 70 % des cas,
- 20 % des cas surviennent au niveau de la colonne lombosacrée,
- et le reste soit 10 % sont localisés au niveau des cervicales (36).

Trois localisations d'atteintes semblent se singulariser :

- l'envahissement tumoral de C1-C2 qui se manifeste par une douleur du cou se projetant vers la région occipitale et irradie vers le vertex. La douleur est exacerbée par la flexion du cou (35, 36).
- le syndrome C7-T1, pour lequel on retrouve une douleur dans la région sous-scapulaire (35).
- le syndrome T12-L1 où la douleur provoquée est ressentie de la crête iliaque postérieure de façon unilatérale ou bilatérale (35, 36).

### ***2.4.1.1.3 Les syndromes d'atteinte des os du crâne***

Les symptômes sont différents selon la localisation de l'atteinte (35, 36) :

- au niveau de la base du crâne, elles peuvent provoquer des algies faciales.
- au niveau des orbites, on observe une douleur rétro-orbitaire et supra-orbitaire progressive. Une vision floue et une diplopie peuvent s'y associer.
- au niveau du sinus caverneux, on rencontre une céphalée unilatérale supra-orbitaire et frontale. Celle-ci s'accompagne de paralysies oculaires, de diplopie et d'un œdème papillaire unilatéral. Une compression du chiasma optique peut s'associer à cette localisation.

- au niveau du foramen jugulaire, les manifestations caractéristiques sont un enrouement et une dysphagie. La douleur se projette vers la région mastoïde, le cou et l'épaule accompagnée de céphalées diffuses et unilatérales. Peuvent s'associer une atteinte des nerfs IX, X et XI ainsi qu'un syndrome de Claude Bernard Horner.
- au niveau du condyle occipital, on note une douleur de la nuque unilatérale, aggravée par la flexion à laquelle s'ajoute une rigidité du cou avec une posture inclinée de la tête caractéristique. Il est fréquent qu'on rencontre également une atteinte des 11° et 12° nerfs crâniens.
- au niveau du clivus, le syndrome se caractérise par des céphalées au niveau du vertex avec une douleur souvent projetée derrière l'œil. Ces céphalées sont aggravées par les mouvements de tête. On observe ici des atteintes des nerfs VI, VII, VIII, IX, XI et XII.
- au niveau des sinus sphénoïdal et ethmoïdal, les syndromes se manifestent par des maux de têtes frontaux et bilatéraux, une congestion nasale ainsi qu'une diplopie suite à l'atteinte du nerf VI.

#### ***2.4.1.1.4 Les syndromes d'atteinte des autres os***

Le bassin, la hanche et le fémur sont le site fréquent de métastases et, à cause du poids qu'ils doivent soutenir, sont souvent associés à des douleurs épisodiques ou provoqués par le mouvement : des fractures sont souvent associées (36).

On distingue plusieurs localisations :

- l'atteinte des os longs qui est une douleur locale, référée, elle peut s'étendre aux tissus mous et entraîne un risque accru de fractures (35).
- l'atteinte costale, qui provoque une douleur locale, projetée au métamère. Le plus souvent, une atteinte pleurale est associée entraînant une douleur de l'hémithorax, irradié au cou et au bras et rythmée par la respiration (35).

- l'atteinte coxo-fémorale où le patient souffre du genou au creux inguinal, ceci est accentué par la marche. La lésion peut s'étendre jusque dans le bassin et peut comprimer le plexus lombo-sacré (35, 36).
- l'atteinte sacro-iliaque qui se caractérise par une douleur locale irradiée à la face postérieure de la cuisse s'approchant de celle décrite précédemment (35, 36).

### **2.4.1.2 Les syndromes douloureux dus à des lésions nerveuses**

Il s'agit de la deuxième cause de douleurs chez le patient atteint de cancer.

D'une manière générale, l'atteinte du nerf somatique donne, dans le territoire, une douleur neuropathique (brûlure, dysesthésies...) constante, avec paroxysmes, accompagnée de déficit sensitif puis moteur. L'atteinte d'un nerf sympathique entraîne quant à elle une douleur de type causalgie qui disparaît quant le nerf est détruit (35, 36).

Les tableaux les plus fréquents sont les suivants.

#### ***2.4.1.2.1 La plexopathie brachiale***

On la rencontre le plus souvent dans les cancers du sein, du poumon (Pancoast-Tobias) et dans les lymphomes. Le plexus est soit comprimé, soit infiltré par des structures contigües, comme des ganglions axillaires ou supraclaviculaires, ou par des tumeurs de l'apex du poumon. La douleur est souvent le premier symptôme rapporté, quelques semaines voire quelques mois avant d'autres signes neurologiques (38).

L'infiltration de la partie basse (C7-T1) est la plus fréquente. On observe alors une douleur de l'épaule, du coude et de la main accompagnée de dysesthésies, allodynie et hyperpathie. Cette atteinte est souvent associée à un syndrome de Claude Bernard-Horner.

Des études électrodiagnostiques peuvent être utiles afin de faire la différence entre un plexopathie post-radique ou un envahissement par une tumeur (35, 36).

#### 2.4.1.2.2 La plexopathie lombo-sacrée

Cette complication se rencontre le plus souvent au cours des cancers colorectaux, du col et/ou d'autres tumeurs pelviennes (vessie, utérus, prostate, sarcomes, lymphomes) mais on peut également la retrouver lors de cancer du sein, du poumon ou encore lors d'un mélanome. On note que la plexopathie post-radique est rare et peu douloureuse mais provoque une atteinte motrice bilatérale.

Tout comme précédemment, la douleur constitue le premier symptôme à apparaître. Dans tous les cas, on observe une douleur locale ainsi que des douleurs projetées sur le territoire des nerfs atteints et des douleurs référées.

Les observations cliniques diffèrent en fonction de la localisation de l'atteinte.

**Tableau III : Signes cliniques des plexopathies (36).**

	Plexopathie supérieure	Plexopathie basse
Douleur locale	Abdomen bas	Périnée et fesses
Douleur projetée	Flanc, crête iliaque	Hanche et cheville
Douleur radiculaire	Cuisse antérolatérale	Cuisse postérolatérale, cuisse
Paresthésies	Cuisse antérolatérale	Périnée, cuisse postérieure et plante des pieds
Altérations motrices et réflexes	L2-L4	L5-S1
Sensibilité	Lombaire	Echancrure sciatique et sacrum

Dans les deux cas, on observa également un œdème du membre inférieur. Cette pathologie se complique fréquemment d'une polyradiculopathie sacrée par une extension directe de la masse présacrée qui envahit le sacrum (35, 36).

### ***2.4.1.2.3 Les mono- et poly-neuropathies***

Il s'agit de douleurs neuropathiques périphériques. En fonction de l'extension pathologique, on différencie les mononeuropathies des polyneuropathies.

Les polyneuropathies se caractérisent par une atteinte sensitive diffuse, symétrique et associent parfois un déficit moteur : elles sont caractérisées par une distribution en chaussette ou en gant de symptômes sensoriels négatifs (hypoesthésie) et de symptômes sensoriels positifs (dysesthésies brûlantes, allodynie, hyperalgésie). L'atteinte des petites fibres par ce processus pathologique est importante. Le plus souvent, ces polyneuropathies sont révélées par des paresthésies distales des membres inférieurs, plus ou moins douloureuses. Secondairement, on peut noter une atteinte des membres supérieurs et l'apparition d'une aréflexie et des troubles de la sensibilité topographique distale. Les étiologies les plus fréquentes sont les myélomes et les leucémies. Elles peuvent également être causées par la chimiothérapie (alcaloïdes de la pervenche, cisplatine, paclitaxel) ou la radiothérapie (35, 36).

Les mononeuropathies sont des atteintes d'un tronc nerveux provoquées par une compression ou une infiltration par des des lésions osseuses ou des masses situées dans les tissus mous des membres (36).

### ***2.4.1.2.4 La méningite carcinomateuse***

Elle est causée par une infiltration disséminée de la tumeur par les espaces sous-arachnoïdiens.

Cette complication a lieu le plus souvent dans les cancers du sein, du poumon, les mélanomes, les lymphomes et les leucémies.

Les symptômes habituels sont des céphalées importantes, accompagnées d'une douleur le long du rachis, avec une nuque raide et douloureuse. On rencontre également de multiples atteintes des nerfs crâniens et rachidiens ainsi que des signes neurologiques diffus tels que épilepsie, ataxie, troubles du comportement (35, 36).

### **2.4.1.3 Les syndromes de douleurs viscérales**

Ces douleurs sont provoquées par des tumeurs situées dans les cavités thoracique, abdominale ou pelvienne, ou bien peuvent résulter de métastases de tout type de cancer. En voici quelques exemples :

#### ***2.4.1.3.1 Douleur du cancer du pancréas***

Cette douleur siège dans la région épigastrique, ombilicale et souvent dans les hypocondres. Elle présente une évolution continue, particulièrement intense, à type de crampes ou de torsions. Elle irradie vers le dos et est soulagée lors de la flexion en avant du tronc. Elle peut être isolée ou s'associer à un amaigrissement et un ictère.

Deux mécanismes peuvent être à l'origine de cette douleur chronique : l'obstruction canalaire et l'extension tumorale (36, 39).

#### ***2.4.1.3.2 Les douleurs oesophagiennes***

Les carcinomes oesophagiens sont responsables de douleurs épigastriques ou rétrosternales qui irradient vers le dos et la base du cou. Celles-ci sont exacerbées par la déglutition, ce qui pose des problèmes de nutrition (35, 36, 40).

#### ***2.4.1.3.3 Les hépatalgies***

Les atteintes du foie sont le plus souvent des métastases mais peuvent également être primitives (40).

La douleur est provoquée par une augmentation de la taille de l'organe entraînant une distension de la capsule de Glisson. Il s'agit d'une algie sourde et continue dans le cadran abdominal supérieur droit et du flanc. Elle se projette vers l'omoplate, l'épaule et le cou (35, 36).

#### ***2.4.1.3.4 Les douleurs dues à une occlusion intestinale et une carcinomatose péritonéale***

L'occlusion intestinale est considérée comme une complication fréquente en oncologie. Elle est rencontrée lors de tumeurs colorectales, des ovaires, ou des métastases situées dans cette zone.

La douleur ressemble à une colique, mais peut devenir constante à cause de la distension de l'intestin. Elle peut également être constante et sourde lors de carcinomatose péritonéale associée (35, 41).

#### ***2.4.1.3.5 Les douleurs pelviennes et périnéales***

Les tumeurs gynécologiques, rectales et urologiques sont à l'origine de syndromes pelviens présentant des projections douloureuses spécifiques à l'organe atteint (42).

La douleur périnéale est lancinante à type de pression. Elle est exacerbée par la position assise. Elle résulte d'une infiltration tumorale périneurale précoce. Elle s'accompagne souvent d'un ténesme (36).

### **2.4.2 Syndromes douloureux dus aux traitements anti-cancéreux**

On distingue trois cas :

- les douleurs liées à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie
- les douleurs liées à la chirurgie
- les douleurs liées à la radiothérapie

## **2.4.2.1 Les douleurs post chimiothérapie**

### ***2.4.2.1.1 Les mucites***

Ce sont des lésions muqueuses fréquentes qui peuvent être consécutives à une radiothérapie ou une chimiothérapie et qui peuvent s'étendre jusqu'à l'ensemble des muqueuses oropharyngées. Un tiers des patients traités par chimiothérapie présentent des mucites (43). L'hygiène buccale, l'état général ainsi que l'âge tiennent une place importante dans l'évolution de ces lésions.

Les mucites constituent un réel problème car au-delà de la douleur occasionnée, elles peuvent provoquer une gêne de la fonction masticatoire débouchant sur des problèmes d'alimentation. De plus, ces lésions constituent une porte d'entrée pour la flore microbienne buccale endogène.

La survenue de mucites constitue un facteur limitant de l'utilisation de certaines associations d'anticancéreux, surtout à fortes doses, en particulier les antimétabolites (5-fluorouracile, méthotrexate) les anthracyclines et la bléomycine, le paclitaxel (TAXOL®) et certains alkylants (busulfan, chlormétine, streptozocine, cyclophosphamide...) : des diminutions de doses ou des reports de traitement peuvent être envisagés (44).

### ***2.4.2.1.2 Les polyneuropathies***

Certaines chimiothérapies neurotoxiques, selon l'importance et le cumul des doses ainsi que la durée d'administration, peuvent être responsables de polyneuropathies douloureuses : on peut ainsi citer la vincristine (45), la vinblastine, la vinorelbine, le paclitaxel (46) et le cisplatine (47).

L'atteinte du système nerveux autonome peut être importante dans le cas de la vincristine (26,49).

Avec le cisplatine, le tableau clinique est stéréotypé traduisant l'atteinte quasi exclusive des grosses fibres sensitives se traduisant dans un premier temps, par des engourdissements des extrémités et de paresthésies suivis de troubles de l'équilibre en rapport avec une ataxie, parfois très invalidante (48).

On note que les neuropathies induites par la vincristine ou le paclitaxel sont typiquement douloureuses, à l'inverse de celles provoquées par le cisplatine qui sont rarement douloureuses (26).

#### *2.4.2.1.3 Les douleurs zostériennes et post-zostériennes*

Après la guérison clinique de la varicelle, le virus persiste dans l'organisme et se dissimule pendant des années dans les nerfs sous forme de virus dormant. Une activation de ces virus ne se produit qu'au bout de plusieurs décennies. Néanmoins, il existe un risque accru de zona chez les sujets dont le système immunitaire est affaibli par une maladie ou par la prise de médicaments comme c'est le cas lors de certaines chimiothérapies. Les chimiothérapies apparaissent également en bonne place dans la liste des facteurs susceptibles de réactiver un zona.

Le zona se manifeste par une poussée de vésicules contenant un liquide dont la localisation classique est unilatérale et le plus souvent au niveau du thorax. Ceci s'accompagne d'une éruption en « placards » en nombre variable, localisés dans le territoire cutané correspondant au nerf atteint, dont le début est une simple rougeur de la peau. Le plus souvent, une douleur à type de brûlure est rapportée au contact dans la zone correspondante ; son intensité, avant l'éruption typique, varie de simple gêne à des douleurs intolérables souvent paroxystiques.

Le zona peut présenter des complications. Une des plus fréquentes est représentée par des douleurs violentes, qui ne disparaissent pas un mois après la cicatrisation des vésicules cutanées ou qui peuvent réapparaître et qui sont qualifiées de névralgies post-zostériennes. De telles douleurs peuvent persister pendant des mois ou des années et ainsi être responsables d'une altération considérable de la qualité de vie (49).

#### ***2.4.2.1.4 Les complications induites par les corticoïdes***

Les corticoïdes sont utilisés au long cours lors du traitement de certaines pathologies oncohématologiques comme la leucémie lymphoïde aigüe, les syndromes myéloprolifératifs, la maladie de Hödgkin et les lymphomes non hödgkiniens. Ils sont alors à l'origine de certaines complications.

##### **2.4.2.1.4.1 L'ostéoporose cortisonique**

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des complications des traitements cortisoniques au long cours (50). On estime que 30 à 50% des patients recevant des corticoïdes sur une longue durée ont présenté une fracture ostéoporotique (51). En effet, les corticoïdes affectent le fonctionnement des cellules osseuses et sont à l'origine d'altérations qualitatives et quantitatives du tissu osseux à l'origine de sa fragilité (52). L'effet majeur est la réduction de l'activité des ostéoblastes. Néanmoins il a également été mis en évidence une augmentation de la durée de vie des ostéoclastes par les corticoïdes (53).

Afin d'éviter ou au moins minimiser ce risque osseux, il est recommandé de traiter de façon concomitante les carences en calcium, en vitamine D et en hormones. Dans certains cas, on a même recours au biphosphonates (51).

##### **2.4.2.1.4.2 L'ostéonécrose aseptique**

Elle s'observe lors de corticothérapies fortement dosées. Le cas le plus fréquent est l'ostéonécrose de la tête fémorale. Elle se manifeste cliniquement par l'apparition brutale d'une vive douleur au niveau de la hanche. La physiopathologie de cette affection n'est pas connue avec précision : cela pourrait provenir d'embols graisseux, d'élévation de la pression intra-osseuse...

Les corticoïdes entraînent également de nombreux autres effets secondaires peu ou pas douloureux mais nécessitant des précautions : rétention hydrosodée, déplétion potassique, hyperglycémie, risque infectieux....

## **2.4.2.2 Les douleurs post chirurgicales**

La douleur est une conséquence quasi-inéluctable de la chirurgie. Elle constitue une réalité vécue par l'opéré et elle est considérée comme une des ses préoccupations principales. Il s'agit principalement de douleurs dues à des atteintes nerveuses.

### ***2.4.2.2.1 La douleur post-thoracotomie***

La thoracotomie est une chirurgie fréquemment utilisée dans les cancers du poumon. La douleur est particulièrement importante en chirurgie thoracique et limite l'efficacité de la physiothérapie respiratoire postopératoire, favorise les atélectasies et contribue aux perturbations respiratoires. Cette douleur doit donc être contrôlée sous peine de provoquer des conséquences dévastatrices sur l'état postopératoire du patient (56, 57). Elle résulte d'une atteinte des nerfs intercostaux.

En général, la douleur persiste durant deux mois puis se résorbe. Si elle persiste et s'accroît ou encore réapparaît, elle peut être synonyme de récurrence (35, 36).

### ***2.4.2.2.2 Les douleurs post-mastectomie***

On déplore une atteinte du nerf intracostobrachial responsable de la douleur. Ce syndrome touche environ 10 % des femmes ayant subi une intervention chirurgicale du sein (56). Le délai d'apparition de la douleur est variable, elle présente les caractéristiques d'une douleur neuropathique classique : sensation de brûlure, allodynie et hyperalgésie.

La complication majeure à éviter grâce notamment à la rééducation post-opératoire, est l'épaule gelée (35, 36).

### ***2.4.2.2.3 Les douleurs d'amputation***

Les douleurs de l'amputé constituent un modèle extrême de douleur neuropathique. On en distingue deux modalités :

- la douleur du moignon qui apparaît quelques semaines après l'amputation. C'est la conséquence de la formation de névromes cicatriciels ou de réinnervations collatérales du moignon. Typiquement, il s'agit d'une douleur paroxystique dysesthésique pouvant être bloquée par l'injection d'un anesthésique local. Elle est souvent déclenchée par la palpation ou en tapant sur le névrome ce qui rend difficile le port d'une prothèse (11, 36).
- la douleur du membre fantôme, autrement appelée « algohallucinoïse » qui se manifeste par une douleur dans le membre amputé, comme s'il faisait toujours partie du corps. On a décrit trois formes cliniques principales : la douleur fantôme reproduisant la douleur présente auparavant au niveau du membre en question, une douleur totalement nouvelle à type de brûlures qui sont projetées sur le membre fantôme ou le cas où le membre fantôme se présente sous une posture peu confortable, gênante, douloureuse ... (11, 36).

### **2.4.2.3 Les douleurs post radiothérapie**

#### ***2.4.2.3.1 Les myélopathies post-radiques***

La myélopathie de Lhermitte représente la complication actinique la plus fréquente au niveau de la moelle (57). Elle est décrite comme une sensation électrique irradiant du dos dans les membres pendant une flexion de la colonne (58). Elle apparaît dans les 2 à 4 mois après les irradiations. On la rencontre avec des doses totales supérieures ou égales à 50 Gy et avec des fractions de plus de 2 Gy.

Dans certains cas, ce syndrome évolue vers la chronicité. L'apparition est alors insidieuse, généralement de 9 à 15 mois après la radiothérapie. Les symptômes sont un déficit sensitif (diminution de la sensation de température) puis moteur avec des troubles de la marche,

éventuellement une hémiparésie et des troubles sphinctériens. Le risque de survenue de myélopathie chronique est proportionnel à la dose totale et à la dose par fraction administrée lors de la radiothérapie (35, 58).

#### ***2.4.2.3.2 L'ostéoradionécrose***

L'ostéoradionécrose est une complication du tissu osseux sain, d'évolution inéluctable et différée de quelques semaines à quelques années après exposition à une irradiation : elle correspond à la mort de l'ensemble des composantes cellulaires de l'os : cellules hématopoïétiques, adipocytes et ostéoblastes (34, 59).

L'os irradié peut développer diverses lésions élémentaires liées à un déséquilibre variable entre synthèse/dégradation du tissu osseux, telles que l'ostéoporose, l'ostéolyse, l'ostéonécrose, ou l'ostéomyélite (60). Ces lésions élémentaires peuvent être observées isolément, simultanément ou successivement, en fonction de l'évolution lésionnelle locale à un moment donné, et des facteurs d'aggravation associés (site et stade tumoral, geste chirurgical, dose élevée de radiations ionisantes, début précoce de la radiothérapie) (61). On obtient alors un os constitué comme une mosaïque de poussées successives localisées de résorption et d'ostéogénèse. Enfin, en phase d'ostéonécrose proprement dite, on observe une dévitalisation des travées osseuses par destruction des ostéocytes et perte d'ostéoblastes à laquelle peuvent s'ajouter fracture spontanée et foyer infectieux.

Actuellement, les méthodes modernes d'imagerie (adaptation exacte du volume-cible) et d'irradiation thérapeutique (simulateur, accélérateur linéaire, dosimétrie individuelle voire conformationnelle) permettent de prévenir au maximum la survenue de nécrose radio-induite, en particulier l'ostéoradionécrose. En clinique, la radionécrose de l'os mature de l'adulte concerne par ordre de fréquence la mandibule (ostéoradionécrose septique) après irradiation de cancers ORL, la hanche (ostéoradionécrose aseptique post-traumatique) après irradiation de cancers pelviens, les côtes (fractures spontanées) après irradiation pariétale de cancer du sein (59).

En ce qui concerne la sphère ORL, l'ostéoradionécrose mandibulaire est devenue actuellement rare mais persiste du fait de la présence pendant ou après la radiothérapie de

traumatismes chirurgicaux (mandibulotomie, biopsie...) ou dentaire (62). C'est la raison pour laquelle avant toute irradiation buccale, les dents de pronostics douteux (carie importante, parodontite avancée...) sont extraites et un assainissement buccodentaire doit être réalisé avant le début de l'irradiation avec soin des caries, détartrage et confection de gouttières fluorées.

#### ***2.4.2.3.3 Les neuropathies et les plexopathies post-radiques***

La clinique de ces atteintes a été décrite précédemment. La radiothérapie est à l'origine de neuropathies en particulier au niveau du cou et de l'aisselle tardivement responsables de gêne ou même de paralysie. Les plexopathies post-radiques sont peu fréquentes et rarement douloureuses.

#### ***2.4.2.3.4 Les entérites post-radiques***

C'est une complication relativement courante de la radiothérapie abdominale et pelvienne. La manifestation la plus fréquente est la proctite avec atteinte du sigmoïde. Le délai d'apparition de ce syndrome est variable : de 3 mois à 30 ans. On observe des diarrhées, des saignements, des douleurs tenaillantes et des ténésmes.

En cas d'atteinte de l'intestin grêle, les symptômes s'accompagnent de crampes abdominales et de malabsorption.

Les complications les plus fréquentes sont l'occlusion et les fistules (36).

#### ***2.4.2.3.5 Les tumeurs neurogènes radio-induites***

La survenue de tumeurs secondaires, radio-induites, est connue depuis longtemps. Ce phénomène se rencontre notamment après irradiation du système nerveux central ; on déplore la survenue de sarcomes, de gliomes et de méningiomes.

Les enfants se révèlent plus sensibles au développement de tumeurs ou cancers radio-induits (57).

## 3 Le traitement de la douleur cancéreuse

### 3.1 Prise en charge des douleurs cancéreuses et objectifs du traitement

Afin de mettre en place un traitement optimal de la douleur du cancer, celle-ci doit être définie le plus précisément possible à l'aide des tests d'évaluation vus précédemment. En effet, le traitement pour une douleur nociceptive diffère de celui préconisé pour une douleur neuropathique. Néanmoins, dans la majorité des cas, les douleurs cancéreuses présentent les deux composantes. Il est également primordial de détecter la présence de pics algiques sur un fond douloureux chronique : on adaptera alors les horaires de prise afin de prévenir et tenter d'éviter au mieux les pics.

### 3.2 Les antalgiques

Les antalgiques sont classés en trois paliers établis par l'OMS. Cette classification sert de référence dans le monde entier (figure 7).

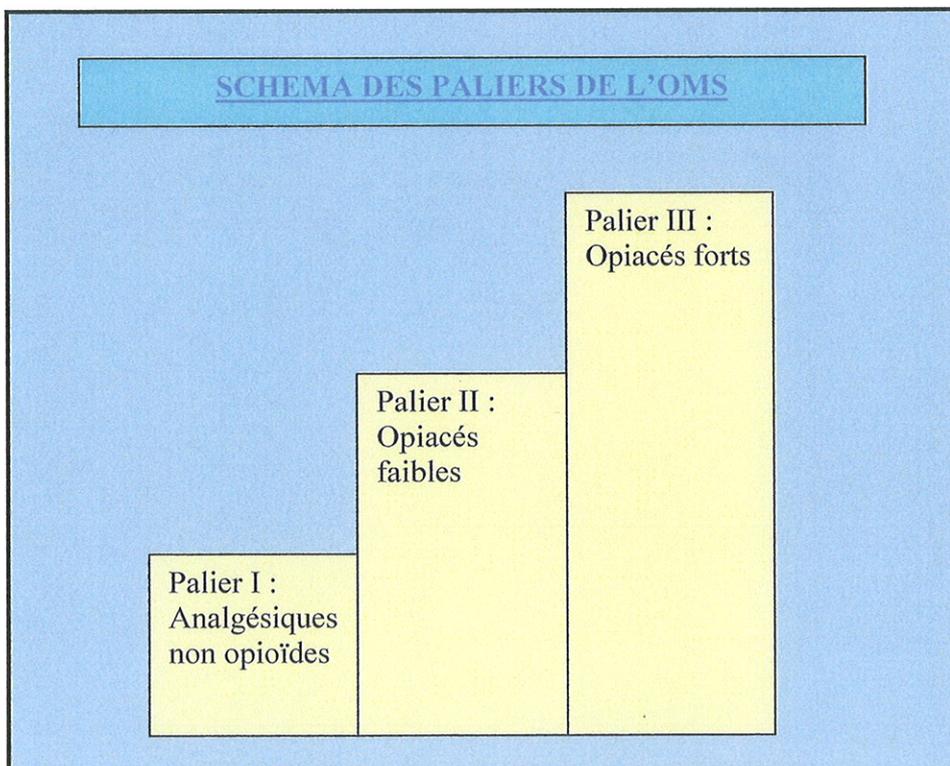


Figure 7 : Schéma des paliers de l'OMS

### 3.2.1 Palier 1

Ce palier correspond aux douleurs légères à modérées, de ce fait, aux analgésiques non opiacés : paracétamol, aspirine, AINS.

#### 3.2.1.1 Le paracétamol

Le paracétamol présente une action antipyrétique et antalgique mais pas de propriété anti-inflammatoire. Pour cette raison, il présente une meilleure tolérance que les autres antalgiques de palier I. Plus de cent ans après sa mise sur le marché, son mécanisme d'action antalgique demeure encore mal connu.

Ses caractéristiques pharmacocinétiques sont les suivantes :

- sa biodisponibilité orale est de l'ordre de 70 à 90%.
- le foie est le site de métabolisation principal, via le cytochrome P 450. En cas de surdosage, le métabolite peut provoquer une nécrose des tissus hépatiques. Il est de ce fait contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire.
- sa demi-vie est de l'ordre de 2 heures.
- son élimination se fait principalement par voie rénale.

La posologie classique par voie orale chez l'adulte est de 0,5 à 1 g toutes les 6 heures sans dépasser 4 g par jour. Il est utilisé en traitement de fond de la douleur et non à la demande.

Le paracétamol présente une bonne tolérance. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des manifestations cutanées de type allergique. Même si la toxicité hépatique ne s'observe qu'en cas de surdosage, ce risque potentiel impose des précautions à posologie usuelle chez les patients atteints d'insuffisance hépato-cellulaire, dénutris ou lors d'abus d'alcool.

On retrouve le paracétamol seul (DOLIPRANE®, EFFERALGAN®, DAFALGAN®, PERFALGAN®, DOLKO®...) mais également en association avec des molécules de palier II telles que la codéine (CODOLIPRANE®, EFFERALGAN CODEINE®, DAFALGAN

CODEINE®), le dextropropoxyphène (DI-ANTALVIC®, PROPOFAN®) et le tramadol (IXPRIM®, ZALDIAR®) (2, 63).

**DOLIPRANE®**

DCI : paracétamol

Laboratoire : Sanofi-Aventis

Formes commercialisées :

- comprimé sec : 500mg et 1 g
- comprimé effervescent : 500 mg et 1 g
- poudre : 100 mg, 200 mg, 300 mg, 500 mg et 1 g
- gélule : 500 mg
- suppositoire : 100 mg, 200 mg, 300 mg et 1 g
- suspension buvable à 2,4 %

### **3.2.1.2 Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et l'aspirine**

Les AINS présentent quatre propriétés pharmacologiques dont l'expression dépend de la dose et de la molécule utilisée :

- anti-inflammatoire
- antalgique
- antipyrétique
- anti-agrégant plaquettaire (plus marqué avec l'aspirine)

Ces quatre propriétés découlent d'un mécanisme commun, l'inhibition des cyclo-oxygénases, entraînant la diminution de la synthèse des prostaglandines. Ce mécanisme est également à l'origine des effets indésirables engendrés par cette famille de médicaments. L'effet antalgique provient également d'une action centrale.

La pharmacocinétique est propre à chaque représentant de cette famille thérapeutique, néanmoins on peut en dégager quelques généralités :

- l'absorption digestive est bonne
- la liaison protéique est importante, ce qui est à l'origine du risque d'interactions médicamenteuses
- le métabolisme se fait au niveau hépatique

- l'excrétion est rénale.

La posologie des AINS et de l'aspirine varie de l'un à l'autre.

Par leur mécanisme d'action, les AINS présentent des effets indésirables : des troubles gastro-intestinaux (irritation de la muqueuse voire perforation, ulcère, saignement), des syndromes hémorragiques, des accidents rénaux et des complications obstétricales et néonatales. On répertorie cependant d'autres effets néfastes sans relation avec l'action sur les prostglandines : accidents cutanés, réactions d'hypersensibilité, troubles hématologiques de type cytotoxique...

Les propriétés des AINS justifient de ne pas les associer notamment avec les anticoagulants et les antivitaminiques K (effet synergique sur l'hémostase, irritation de la muqueuse gastrique), le lithium (diminution de la filtration glomérulaire entraînant un risque toxique) ou encore les sulfamides hypoglycémiant (déplacement de leur site de liaison plasmatique et majoration de l'effet hypoglycémiant) (2, 63).

### **3.2.2 Les paliers 2 et 3 : les antalgiques opioïdes**

Dans le groupe du palier II, on retrouve les médicaments utilisés pour des douleurs modérées à intenses : les opiacés faibles tels que la codéine, la dihydrocodéine, le dextropropoxyphène, le tramadol, la nalbuphine ou l'opium.

Les paliers III sont représentés par les opioïdes forts avec comme chef de file la morphine et sont utilisées dans le traitement des douleurs sévères. On retrouve également dans cette classe : la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone.

Afin de mieux comprendre le mode d'action de ces différents opioïdes, et ainsi d'en assurer une utilisation optimale, il est indispensable de connaître en détails la pharmacologie de la morphine.

### 3.2.2.1 La morphine

#### 3.2.2.1.1 Rappels pharmacologiques

Tout d'abord, il faut rappeler que l'action de l'ensemble de ces substances se fait via les récepteurs opioïdes qui se répartissent en quatre groupes plus communément appelés :  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$  et ORL1 mais récemment renommés respectivement OP 1, OP 2, OP 3 et OP 4 par l'union pharmacologique internationale. Ces récepteurs opioïdes se trouvent situés à des endroits stratégiques des voies de la douleur ; ainsi, les opioïdes et plus particulièrement la morphine peuvent produire une analgésie par action à trois niveaux différents : au niveau central, au niveau de la moelle et en périphérie (64).

Ses propriétés antalgiques sont dues à son action activatrice ou agoniste à l'égard des récepteurs opioïdes, en particulier  $\mu$ , situés au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. L'activation des récepteurs aboutit à la diminution de libération de neurotransmetteurs de la douleur telle que la SP ou la CGRP (*calcitonin gene related peptide*). Il s'ensuit, 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 (65).

La mise en évidence de récepteurs opioïdes dans différentes structures supraspinales suggère que la morphine pourrait exercer une partie de son effet antalgique en agissant sur ces cibles (65). C'est pourquoi la morphine peut être administrée par voie épidurale ou périurale (à l'extérieur de la dure-mère), intrathécale (dans le liquide céphalo-rachidien) ou intracérébroventriculaire (dans les 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> ventricules cérébraux) (2).

Enfin, les récepteurs opioïdes ont été retrouvés au niveau périphérique, notamment au niveau des terminaisons périphériques des neurones afférents primaires. Les opioïdes peuvent ainsi inhiber la libération de composés pronociceptifs et pro-inflammatoires comme la substance P à partir des terminaisons périphériques. Ces effets analgésiques périphériques ont surtout été observés lors de conditions pathologiques telles que l'inflammation. Par ailleurs, les ligands opioïdes endogènes sont présents au niveau des cellules immunitaires du tissu inflammatoire local et semblent être libérés lors de conditions de stress et ainsi être analgésiques. Les récepteurs  $\kappa$  seraient les plus impliqués dans ces effets. De plus, il a été démontré que les

agonistes  $\kappa$  étaient dotés de propriétés analgésiques périphériques, en particulier dans la douleur viscérale, d'autant plus importantes qu'un phénomène inflammatoire était présent (66).

Outre ces propriétés antalgiques, l'action agoniste envers les récepteurs  $\mu$  de la morphine est à l'origine d'autres effets annexes, le plus souvent néfastes. Ainsi, la morphine modifie la dynamique du transit gastro-intestinal provoquant une constipation. Elle agit sur le centre du vomissement d'où la survenue courante de nausées et de vomissements. L'action sur les récepteurs  $\mu$  est également à l'origine de l'effet dépresseur de la fonction respiratoire et de son effet sédatif. Par ailleurs, l'action de la morphine sur les récepteurs opioïdes sigma explique les effets psychodysléptiques à l'origine du phénomène de pharmacodépendance.

### ***3.2.2.1.2 Données pharmacocinétiques***

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont les suivantes :

- la biodisponibilité orale de la morphine est de l'ordre de 30% ; en effet, elle subit un important effet de premier passage hépatique. Sa demi-vie d'élimination à partir du plasma est d'environ 2 heures, d'où la recommandation d'une administration toutes les quatre heures pour les formes à libération immédiate (2, 63, 65). Compte tenu de l'absence d'effet de premier passage hépatique lors d'administration par voie parentérale, sa biodisponibilité est au moins deux fois plus importante via cette voie.
- la principale voie de métabolisation se fait via une glucuronoconjugaison hépatique aboutissant à la formation de deux métabolites principaux : la morphine-3-glucuronide (M3G) non antalgique et la morphine-6-glucuronide (M6G) qui présente également une puissante action sur la douleur. (2, 65). La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.
- la morphine ainsi que ces métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (63).

### ***3.2.2.1.3 Effets indésirables***

Du fait de son profil pharmacologique, l'utilisation de la morphine est à l'origine de nombreux effets indésirables ; les plus fréquents sont les suivants :

- la constipation est presque systématique, ce qui impose la mise en place d'emblée d'un traitement préventif par des laxatifs. Cet effet provient notamment de l'action sur les muscles lisses, elle diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (63).
- les nausées et les vomissements sont fréquemment observés lors d'un traitement morphinique puisqu'on les retrouve dans 20 à 60 % des cas (64). Ce type d'effets indésirables présente deux causes : la première est une action centrale de la morphine par stimulation du centre du vomissement ou area postrema et parallèlement, du fait de son action sur les fibres longitudinales gastriques et de l'hypertonie du pylore, on observe un retard à la vidange gastrique (64). Cette incidence est identique quelle que soit la voie d'administration. Ces nausées et ces vomissements peuvent à de rares exceptions près, être contrôlés par les produits anti-émétiques (63, 65).
- on retrouve souvent un phénomène de sédation voire de somnolence. La morphine altère le niveau de vigilance par une dépression sélective au niveau central, exercée au niveau sous-cortical, probablement sur la formation réticulée et le système limbique (67). Cet effet survient surtout au début du traitement ou lors d'augmentation de posologie (68).

On observe également de façon moins fréquente :

- des réactions psycho-affectives qui peuvent être de deux natures. Le plus souvent, surtout chez le sujet algique, on observe une euphorie, une impression de bien-être avec une diminution de l'émotivité et de l'agressivité. Plus rarement, la morphine peut être à l'origine d'une dysphorie avec une impression générale

de malaise, d'angoisse et d'hallucinations. Dans ce cas, on envisage une rotation d'opioïdes (64).

- la dépression respiratoire est une complication rarissime de l'utilisation de la morphine, elle ne se voit qu'en cas de surdosage. En effet, la morphine diminue la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Le processus de mise en place de cet effet de la morphine est retardé, entre 12 et 20 heures, car les récepteurs sont profonds, et progressif ; le patient somnole, est difficile à réveiller puis on observe une insuffisance respiratoire suivie de la dépression respiratoire proprement dite (2, 64, 68).
- la pharmacodépendance regroupe la dépendance psychique (besoin impérieux du produit), la dépendance physique (troubles somatiques en cas d'arrêt correspondant au syndrome de sevrage) et la tolérance (nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet). Le risque de dépendance psychique est tout à fait minime lors de l'utilisation de la morphine en tant qu'analgésique, dans le respect des règles de prescription. 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 et crampes abdominales. C'est pourquoi, si on veut arrêter un traitement morphinique, il faut diminuer les doses progressivement avec, par exemple, une réduction de la dose de morphine de 20 % par jour, voire de 20 % par semaine chez certains patients. En ce qui concerne la tolérance, il demeure assez difficile de faire la part des choses dans le cas des douleurs cancéreuses entre l'évolution de la maladie et la tolérance (2, 65, 69).

Afin de ne pas compromettre l'observance du traitement, il faudra s'efforcer de prévenir, sinon de contrôler ces effets indésirables. Ils imposent d'informer le patient de leur survenue possible, et de mettre en place de mesures préventives à adapter aux symptômes. Ils sont, en dehors de la constipation, le plus souvent transitoires, ce qui doit amener le prescripteur à savoir attendre avant d'envisager trop vite (moins de dix jours) une rotation d'opiacés. En effet, des traitements symptomatiques et la réduction de la posologie de l'opiacé utilisé

peuvent être nécessaires avec des adaptations posologiques plus lentes que celles habituellement recommandées.

### ***3.2.2.1.4 Voies d'administration, formes galéniques et posologies***

#### **3.2.2.1.4.1 Les formes orales**

##### **3.2.2.1.4.1.1 La morphine orale à libération immédiate**

Plusieurs spécialités de morphine à libération immédiate sont commercialisées en France : ACTISKENAN®, SEVREDOL® et ORAMORPH®.

#### **ACTISKENAN®**

DCI : sulfate de morphine

Laboratoire : Bristol-Myers Squibb

Formes commercialisées :

- gélules à 5-10-20-30 mg

#### **SEVREDOL®**

DCI : sulfate de morphine

Laboratoire : Mundipharma

Formes commercialisées :

- comprimés pelliculés à 10 et 20 mg

#### **ORAMORPH®**

DCI : sulfate de morphine

Laboratoire : Norgine pharma

Formes commercialisées :

- solutions buvables à 10-30-100 mg/5mL

La morphine à libération immédiate a été très longtemps utilisée sous forme de solution buvable avant d'être supplantée par la morphine à libération prolongée (MOSCONTIN®, SKENAN LP®, KAPANOL®).

La morphine à libération immédiate est la forme de choix pour une première mise en place d'un traitement morphinique : on parle alors de titration. On l'utilise également chez les patients déjà sous morphine à libération prolongée lorsqu'ils nécessitent des suppléments morphiniques ponctuels ou répétés. D'une manière générale, on prescrit, 0,5 à 1 mg/kg/j 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, on administre 10 mg toutes les quatre heures s'il recevait déjà un opioïde faible du deuxième palier de l'OMS à dose correcte ou seulement 5 mg toutes les quatre heures s'il n'en recevait pas ou à doses insuffisantes. Chez la personne âgée de plus de 75 ans, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique sévère, on réduit la dose théorique de départ de 50 %. Si la dose de départ n'est pas suffisante, on ajoutera, à la demande et selon les recommandations internationales (70, 71), des suppléments de morphine appelés aussi doses de secours, ou interdoses 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 quatre heures) de la dose totale de morphine reçue par 24 heures par la même voie. La période réfractaire (non prise de supplément) entre l'administration de deux suppléments successifs de morphine à libération immédiate est en général de quatre heures, sauf dans le cas particulier de patients très algiques où elle peut être réduite à une heure.

Toutes les 24 heures (ou toutes les 12 heures s'il y a plus de trois suppléments par 12 heures), la nouvelle dose de quatre 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 quatre 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.

Par exemple (figure 8), un patient sous morphine à libération immédiate 10 mg toutes les quatre heures reçoit quatre 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 quatre 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 quatre heures, trois suppléments à 15 mg. La dose totale reçue à j2 est de 135 mg. La dose de quatre 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 libération prolongée avec une prise toutes les 12 heures (63, 65).

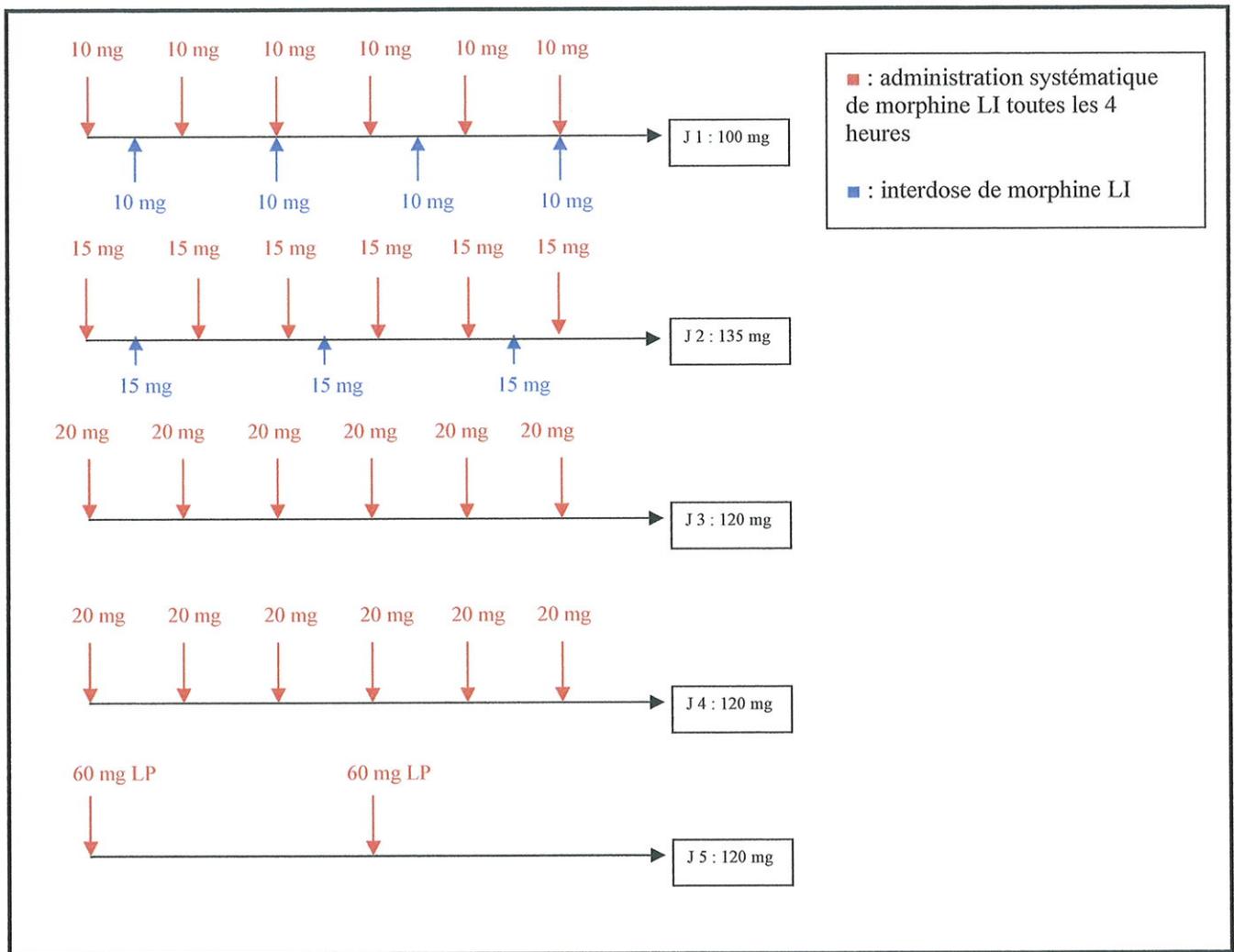


Figure 8 : Titration de la morphine par voie orale

### 3.2.2.1.4.1.2 La morphine orale à libération prolongée

La morphine orale à libération prolongée est commercialisée en France sous le nom de SKENAN LP®, MOSCONTIN® et KAPANOL®. On rappelle qu'il ne faut pas casser, ni piler, ni croquer les comprimés à libération prolongée afin de préserver le système de libération prolongée. La possibilité d'ouvrir les gélules contenant des microgranules à libération prolongée dans un liquide ou semi-liquide est intéressante chez les patients présentant des difficultés à la déglutition des solides ou portant une sonde gastrique ou jéjunale.

#### SKENAN LP®

DCI : sulfate de morphine

Laboratoire : Bristol-Myers Squibb

Formes commercialisées :

- gélule 10-30-60-100-200 mg LP

#### MOSCONTIN®

DCI : sulfate de morphine

Laboratoire : Mundipharma

Formes commercialisées :

- comprimé enrobé : 10-30-60-100 mg LP
- comprimé pelliculé 200 mg LP

#### KAPANOL®

DCI : sulfate de morphine

Laboratoire : GlaxoSmithKline

Formes commercialisées :

- gélule 20-50-100 mg LP

La posologie initiale est de 1mg/kg/jr répartie en deux prises car la durée d'action est de l'ordre de 12 heures. Cette posologie est mise en place par le schéma de titration décrit précédemment. Chez l'adulte, la posologie initiale sera donc généralement de 60 mg par jour soit 30 mg matin et soir. Chez le sujet âgé, il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié. De même, chez l'insuffisant rénal, les doses seront réduites par rapport à un sujet à fonction rénale normale et ajustées selon les besoins du patient.

Il est recommandé de ne pas s'attarder plus de 24 à 48h si la dose initiale s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée tant que la douleur n'est pas contrôlée. En début de traitement, on préconise une évaluation quotidienne. En cas de non contrôle de la douleur à la dose initiale, les doses de morphine doivent être augmentées de 50% et ce, sans limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés (63, 65).

#### 3.2.2.1.4.2 Les autres voies d'administration

Lorsque l'administration per os devient impossible, d'autres voies peuvent alors être envisagées. Mentionnons particulièrement l'autoadministration possible de morphine par le patient (*patient controlled-analgesia* ou PCA) à l'aide d'une pompe programmable portable, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, plus particulièrement dans les cas de douleurs instables, de douleurs difficiles à équilibrer, d'effets indésirables incontrôlables, ou de troubles digestifs rendant l'utilisation de la voie orale impossible. Dans le cas de douleur cancéreuse, la morphine est administrée par perfusion continue associée à des interdosages ou bolus que le malade s'autoadministre à l'aide d'un bouton-poussoir (72, 73).

##### 3.2.2.1.4.2.1 La voie sous-cutanée

C'est la première alternative à la voie orale. La morphine à libération immédiate, en ampoule injectable, peut être donnée par voie sous-cutanée, soit en injection discontinue toutes les quatre heures soit en continu au pousse-seringue.

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 20 minutes. Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera donc de 0,5 mg/kg/j (classiquement 30 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence (plutôt qu'en injections itératives toutes les 4 à 6 heures). Chez les patients ayant reçu auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera la moitié de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure.

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 par 24 heures équivalent à 120 mg de morphine par voie sous-cutanée par 24 heures. En discontinu (par tranche de quatre heures), 240 mg de morphine per os par 24 heures équivalent à 20 mg de morphine par voie sous-cutanée par tranche de quatre heures (63, 65).

#### 3.2.2.1.4.2.2 La voie intraveineuse

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 par voie intraveineuse (les suppléments peuvent être faits par voie intraveineuse directe). L'action est immédiate. Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,3 mg/kg/j (classiquement 20 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence. Chez les patients ayant reçu auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera le tiers de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure.

Par exemple, une dose de morphine per os équivaut à un tiers de la dose de morphine administrée par voie intraveineuse ; 240 mg de morphine per os par 24 heures équivalent à 80 mg de morphine par voie intraveineuse continue par 24 heures.

Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient également appelé PCA pour patient-controlled-analgesia ; une perfusion continue (à la posologie habituelle) sera associée à des bolus auto-administrables, équivalant à environ une heure de perfusion. Chaque bolus sera suivi d'une période sans injection possible (« période réfractaire ») de 10 minutes minimum (63, 65, 72).

#### 3.2.2.1.4.2.3 Les voies péridurales, intrathécales et intraventriculaires.

La mise en évidence de récepteurs morphiniques au niveau spinal a conduit à l'élaboration de techniques d'administration périmédullaires de morphine, délivrée par des cathéters périduraux ou intrathécaux, reliés à une seringue électrique externe ou une pompe, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un réservoir sous-cutané.

Au cours des douleurs chroniques, il est fait appel à ces voies lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables. Ces voies d'administration ont l'avantage d'induire une analgésie puissante avec des doses faibles de morphines injectées. A titre indicatif :

- la posologie quotidienne initiale par voie péridurale, répartie en une ou deux injections, est d'environ 1/10 de la posologie parentérale,
- la posologie quotidienne initiale par voie intrathécale, répartie en une ou deux injections, est 1/100 de la posologie parentérale,
- la voie intraventriculaire est exceptionnellement utilisée par certains spécialistes (la posologie de départ est de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/24 h) (63, 72).

#### 3.2.2.1.4.2.4 La voie rectale

Elle est possible mais peu utilisée en France par défaut de forme galénique adaptée. En effet, il n'existe pas de morphine commercialisée en France sous forme de suppositoires.

### 3.2.2.2 Les opioïdes faibles

Ces molécules sont prescrites dans le cas de douleurs modérées à intenses.

#### 3.2.2.2.1 *Le phosphate de codéine*

On la rencontre le plus souvent sous forme de phosphate de codéine en association avec du paracétamol. C'est le cas des spécialités suivantes : CODOLIPRANE®, EFFERALGAN CODEINE®, DAFALGAN CODEINE®, KLIPAL CODEINE®, CLARADOL

CODEINE®... La seule spécialité ayant pour principe actif unique le phosphate de codéine est le CODENFAN®.

**CODOLIPRANE®**

DCI : phosphate de codéine, paracétamol

Laboratoire : Sanofi-Aventis

Forme commercialisée :

- comprimé 20 mg / 400 mg

**EFFERALGAN CODEINE®**

DCI : phosphate de codéine, paracétamol

Laboratoire : Bristol-Myers Squibb

Forme commercialisée :

- comprimé effervescent 30 mg / 500 mg

**CODENFAN®**

DCI : phosphate de codéine

Laboratoire : Bouchara-Recordati

Forme commercialisée :

- sirop à 1 mg/mL

La codéine ou 3-méthyl-morphine est un alcaloïde de l'opium ayant une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Environ 10% de la codéine est métabolisée en morphine : il s'agit donc d'une prodrogue (64).

Il s'agit d'un agoniste total des récepteurs  $\mu$  : son mode d'action ainsi que ses effets indésirables sont donc qualitativement identiques à ceux de la morphine.

La posologie du phosphate de codéine est de 0,5 à 0,75mg/kg/jr.

La forme buvable de CODENFAN® permet une utilisation de la codéine dès l'âge de 1 an (63).

### ***3.2.2.2 La dihydrocodéine***

La dihydrocodéine est le principe actif du DICODIN LP®.

DICODIN LP® DCI : tartrate de dihydrocodéine Laboratoire : Mundipharma Forme commercialisée : - comprimé à 60 mg
--

La dihydrocodéine possède une activité antalgique dont la puissance est environ le dixième de celle de la morphine. L'activité de la dihydrocodéine se fait via les récepteurs  $\mu$ , expliquant donc que ses effets indésirables et ses contre-indications soient identiques à ceux de la morphine.

La structure moléculaire de la dihydrocodéine ne diffère de celle de la codéine que par la saturation de la liaison 7,8.

La biodisponibilité par voie orale est limitée du fait d'un effet d'un premier passage hépatique : les réactions de biotransformation sont semblables à celles de la codéine (déméthylation, oxydation et surtout conjugaison) aboutissant à des produits inactifs. L'élimination des métabolites est rénale. Un possible métabolisme rénal est discuté.

Il s'agit d'une forme à libération prolongée : la posologie est donc d'un comprimé à 60 mg toutes les 12 heures sans dépasser 2 comprimés par jour (63, 64).

### ***3.2.2.2.3 Le dextropropoxyphène***

On le retrouve en association avec du paracétamol dans DI-ANTALVIC® et avec paracétamol et caféine dans PROPOFAN®.

DI-ANTALVIC®

DCI : chlorhydrate de dextropropoxyphène, paracétamol

Laboratoire : Sanofi-Aventis

Forme commercialisée :

- gélule à 30 mg / 400 mg

PROPOFAN®

DCI : dextropropoxyphène, caféine, paracétamol

Laboratoire : Sanofi-Aventis

Forme commercialisée :

- comprimé 27 mg / 30mg / 400 mg

Les deux spécialités contiennent chacune environ 30 mg de dextropropoxyphène. La posologie usuelle, dans les deux cas, est de 120 mg par jour répartis en 2 à 4 prises. On ne dépassera pas 180 mg par jour. Les prises doivent être espacées de 4 heures au minimum, au mieux de 8 à 12 heures.

La résorption est rapide. La concentration plasmatique maximale apparaît en moyenne en deux heures (1 à 5 heures) après l'ingestion. La demi-vie plasmatique d'élimination est en moyenne de 13 heures (2 à 26 heures). Le métabolisme se fait au niveau hépatique : transformation en nordextropropoxyphène principalement (demi-vie : 16 à 48 heures). Ensuite, l'élimination est urinaire sous forme de métabolites, dont certains sont actifs (63).

#### ***3.2.2.4 Le tramadol***

Il existe des formes à libération immédiate dosées à 50 mg ainsi que des formes à libération prolongées à 100mg, 150mg et 200mg : TOPALGIC®, CONTRAMAL®. Les formes à libération immédiate sont moins bien tolérées du fait de la survenue de pics sériques importants : les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées et les vomissements. On note aussi l'existence de spécialités associant le tramadol et le paracétamol comme IXPRIM® et ZALDIAR®.

**TOPALGIC®**

DCI : chlorhydrate de tramadol

Laboratoire : Sanofi-Aventis

Formes commercialisées :

- gélule à 50 mg
- comprimé pelliculé 100-150-200 mg LP
- solution buvable à 100 mg/mL

**ZALDIAR®**

DCI : chlorhydrate de tramadol, paracétamol

Laboratoire : Grünenthal

Forme commercialisée :

- comprimé pelliculé 37,5 mg/325 mg

L'effet opioïde a lieu par fixation sur les récepteurs  $\mu$  ; on note aussi une action monoaminergique central par augmentation de la libération de la sérotonine et inhibition de la recapture de la noradrénaline (11, 63).

La posologie maximale par 24h est de 400 mg.

Du fait de sa pharmacologie, les contre-indications du tramadol sont les suivantes :

- contre-indications relatives à tous les opiacés ;
- enfant de moins de 12 ans ;
- épilepsie non contrôlée ;
- association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide), IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone), IMAO sélectifs B (sélégiline), au linézolide (63).

### **3.2.2.3 Les opioïdes forts**

À côté de la morphine, substance de référence disponible sous de nombreuses formes galéniques, de nouveaux opioïdes forts ont été commercialisés au fil des années, amenant à modifier les habitudes des prescripteurs.

#### ***3.2.2.3.1 L'hydromorphone***

Elle est commercialisée sous forme de gélules à libération prolongée, SOPHIDONE LP®.

**SOPHIDONE LP®**

DCI : chlorhydrate d'hydromorphone

Laboratoire : Bristol-Myers Squibb

Formes commercialisées :

- gélule à 4-8-16-24 mg LP

La SOPHIDONE® a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le 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 âgé de moins de sept ans et en limite la prescription à des situations exceptionnelles au delà de sept ans.

L'hydromorphone est absorbée au niveau des voies gastro-intestinales, et elle subit une élimination présystémique qui résulte, pour la forme orale à 4 mg, en une biodisponibilité voisine de 36 %. Elle est métabolisée et excrétée dans les urines, principalement sous la forme de dérivé conjugué et en quantité plus faible d'hydromorphone inchangée.

L'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs  $\mu$ . Les effets pharmacologiques de l'hydromorphone et de la morphine ne diffèrent pas de façon notable. Le rapport entre la puissance analgésique, par voie orale, de l'hydromorphone par rapport à la morphine est d'environ 7,5. L'hydromorphone et les opioïdes qui lui sont reliés agissent principalement sur le système nerveux central et sur l'intestin. Les effets sont divers et incluent une analgésie, une somnolence, des changements de l'humeur, une dépression respiratoire, une diminution de la motilité gastro-intestinale, des nausées et vomissements, et une modification des systèmes endocrinien et neurovégétatif.

La posologie dépend de la sévérité de la douleur et des besoins antérieurs en morphine du patient. Une dose de 4 mg d'hydromorphone présente une activité antalgique approximativement équivalente à 30 mg de sulfate de morphine administrés par voie orale.

La prise initiale de SOPHIDONE® obéit à la chronologie suivante :

- traitement antérieur par morphine à libération prolongée : dernière prise de morphine à libération prolongée par tranche de 12 heures (MOSCONTIN® ou SKENAN®) à  $h_0$  et prise de SOPHIDONE® à  $h_{12}$  ;

- traitement antérieur par morphine à libération immédiate : dernière prise de morphine (sirop, ampoule à boire, SEVREDOL®, ACTISKENAN®) à h<sub>0</sub> et prise de SOPHIDONE® à la même heure. Dernière injection de morphine administrée en discontinu à h<sub>0</sub> et prise de SOPHIDONE® à la même heure. Arrêt de la morphine parentérale administrée en continu au pousse-seringue à h<sub>0</sub> et prise de SOPHIDONE® à la même heure.

En cas d'antalgie insuffisante par susceptibilité individuelle des patients à ce nouvel opiacé et/ou par évolution de la douleur, 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 (63, 65).

### 3.2.2.3.2 L'oxycodone

L'oxycodone existe sous deux présentations :

- des comprimés à libération prolongé : OXYCONTIN LP®.
- des gélules à libération immédiate : OXYNORM®.

#### OXYCONTIN LP®

DCI : chlorhydrate d'oxycodone

Laboratoire : Mundipharma

Formes commercialisées :

- comprimés pelliculés à 5-10-20-40-80 mg LP

#### OXYNORM®

DCI : chlorhydrate d'oxycodone

Laboratoire : Mundipharma

Formes commercialisées :

- gélules à 5-10-20 mg

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur. Son action antalgique est similaire qualitativement à celle de la morphine, comme ses actions sur les muscles lisses, les centres respiratoires et la toux. Elle est 1,5 à 2 fois plus puissante que la morphine après une administration orale et possède 75% de la morphine par voie parentérale.

La biodisponibilité absolue de l'oxycodone varie de 60 à 80%. L'effet de premier passage hépatique est faible. L'oxycodone est métabolisée en noroxycodone et en oxymorphone ; l'oxymorphone présente une activité antalgique, mais les faibles concentrations plasmatiques retrouvées ne sont pas considérées comme contribuant à l'activité pharmacologique de l'oxycodone. L'élimination de cette dernière et de ses deux métabolites se fait par voie urinaire.

La posologie quotidienne totale doit être répartie en 2 prises équivalentes, à 12 heures d'intervalle. La posologie dépend de l'intensité de la douleur et de la quantité d'antalgiques prise antérieurement.

La posologie initiale sera à adapter selon les cas :

- patient recevant des morphiniques pour la première fois : utiliser le dosage 10 mg LP toutes les 12 heures ou 5mg LI toutes les 4 à 6 heures.
- patient antérieurement traité par des morphiniques : la dose initiale est à déterminer en fonction de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement ; le rapport d'équianalgésie est le suivant : 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale (à titre indicatif, pour être ramenées à une posologie par voie orale, les doses de morphine par voie intraveineuse doivent être multipliées par 3, les doses de morphine par voie sous-cutanée doivent être multipliées par 2).
- patient porteur d'une insuffisance hépatique légère à modérée, d'une insuffisance rénale, patient âgé, patient amaigri : ces patients peuvent bénéficier d'une dose de départ plus faible de 5 mg toutes les 12 heures, afin de minimiser l'incidence des effets indésirables. La dose sera ensuite ajustée individuellement en fonction de l'état clinique du patient.

Lorsque les doses antérieurement prescrites se révèlent insuffisantes, la posologie pourra être adaptée en utilisant un intervalle de dose de 5 mg. Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 %, en conservant un intervalle de 12 h entre les prises pour la forme LP. Il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés (63, 64, 65).

### 3.2.2.3.3 Le fentanyl

Le fentanyl est un dérivé de la phénylpipéridine. C'est un analgésique morphinomimétique, se liant de façon préférentielle aux récepteurs  $\mu$ . Il est 100 fois plus puissant que la morphine.

Ses principaux effets thérapeutiques sont des effets analgésiques et sédatifs. Chez les patients recevant des morphiniques pour la première fois, les concentrations analgésiques efficaces minimales correspondent à des concentrations plasmatiques allant de 0,3 à 1,5 ng/ml ; la fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 2 ng/ml (chez les sujets ne prenant pas de morphiniques au préalable). Plus la durée du traitement est prolongée, plus les concentrations plasmatiques à partir desquelles apparaissent des effets indésirables de type morphinique sont élevées. L'apparition d'une tolérance varie de façon importante selon les individus.

Le fentanyl est commercialisé sous deux formes : un dispositif transdermique (DUROGESIC®) et un comprimé avec applicateur buccal (ACTIQ®). Cette deuxième forme sera développée en détail dans la dernière partie de ce travail.

DUROGESIC®

DCI : fentanyl

Laboratoire : Janssen-Cilag

Formes commercialisées :

- dispositif transdermique à 12  $\mu\text{g/h}$  soit 2,1 mg/5,25  $\text{cm}^2$
- dispositif transdermique à 25  $\mu\text{g/h}$  soit 4,2 mg/10,5  $\text{cm}^2$
- dispositif transdermique à 50  $\mu\text{g/h}$  soit 8,4 mg/21  $\text{cm}^2$
- dispositif transdermique à 75  $\mu\text{g/h}$  soit 12,6 mg/31,5  $\text{cm}^2$
- dispositif transdermique à 100  $\mu\text{g/h}$  soit 16,8 mg/42  $\text{cm}^2$

Le DUROGESIC® a obtenu l'Autorisation de mise sur le marché pour le traitement des douleurs cancéreuses stables. Il est réservé à l'adulte par manque d'études cliniques suffisantes chez l'enfant.

Le choix de la posologie initiale doit être basé sur les antécédents d'utilisation de morphiniques et en particulier, lorsqu'il existe, sur le degré de tolérance aux morphiniques. L'état général des patients devra être également pris en compte.

Pour les patients recevant des morphiniques pour la première fois, il faudra utiliser le dispositif transdermique de DUROGESIC® le plus faiblement dosé, soit 12 µg/h, lors de l'administration initiale. Chez les personnes très âgées ou fragiles, il n'est pas conseillé d'initier un traitement opioïde par DUROGESIC®, en raison de leur susceptibilité connue aux opioïdes. Dans ces cas, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate puis de prescrire DUROGESIC® après détermination de la dose optimale.

Chez les patients antérieurement traités par des morphiniques : compte tenu des données disponibles, il est nécessaire de se baser sur la quantité de morphine reçue par le patient :

- calculer les besoins en morphine des 24 heures précédentes,
- extrapoler les doses de DUROGESIC® à utiliser à partir des doses de morphine/24 heures à l'aide de la table de conversion ci-dessous :

**Tableau IV : Doses équianalgésiques entre la morphine orale et le fentanyl transdermique (63)**

Dose de morphine orale par 24 heures (mg/j).	DUROGESIC® (µg/h)
30 à 60	12
60 à 90	25
90 à 150	50
150 à 210	75
210 à 270	100
270 à 330	125
330 à 390	150
390 à 450	175
450 à 510	200

- s'il est nécessaire d'augmenter la posologie chez un patient préalablement stable sous traitement par DUROGESIC®, le patch le plus faiblement dosé devra être

utilisé en tenant compte, à titre indicatif, de l'équivalence suivante : 30 mg de morphine correspondent à DUROGESIC® 12 µg/h. Pour des doses journalières de morphine supérieures à 500 mg, correspondant à des doses de DUROGESIC® supérieures à 200 µg/h, la conversion est difficile. L'attitude thérapeutique doit être évaluée au cas par cas, en tenant compte des éventuelles alternatives thérapeutiques. En effet, des doses de morphine aussi importantes doivent conduire à réévaluer l'efficacité de la morphine chez ces patients.

Les dispositifs transdermiques DUROGESIC® doivent être remplacés toutes les 72 heures.

L'adaptation posologique doit être individualisée jusqu'à obtention d'une analgésie efficace. Lorsque l'analgésie est insuffisante, la posologie peut être augmentée 3 jours après l'application du patch. Les besoins supplémentaires (interdoses) en antalgiques à courte durée d'action pour soulager les douleurs paroxystiques et l'intensité de la douleur doivent être pris en compte. Ces interdoses doivent être calculées en fonction de la dose journalière de DUROGESIC® : chaque interdose correspondant à 1/10 à 1/6 de la dose journalière d'équivalent de morphine orale. En cas d'accès douloureux, si le nombre d'interdoses atteint ou dépasse 4 par jour, hors douleurs liées aux soins, il faudra augmenter la dose de DUROGESIC®. L'augmentation des doses doit se faire en fonction des interdoses cumulées sur 24 heures en respectant l'équivalence de 30 mg de morphine orale correspondant à 12 µg/h de DUROGESIC® et des paliers d'augmentation de 50 % au maximum toutes les 72 heures. Afin d'adapter les doses au mieux, il est possible d'utiliser plusieurs dispositifs transdermiques de différents dosages.

En cas d'arrêt du DUROGESIC®, compte tenu de sa pharmacocinétique, il est recommandé de mettre en place progressivement un traitement de substitution par d'autres morphiniques en commençant par des doses faibles et en augmentant lentement les doses. Ceci est dû à la baisse progressive des concentrations systémiques après retrait du dispositif transdermique : on observe une diminution de 50 % après une période de temps égale ou supérieure à 17 heures. En règle générale, l'arrêt des morphiniques doit être progressif afin d'éviter un syndrome de sevrage (63, 65, 75).

Dans la même famille, s'ajoutent certaines molécules réservées à l'usage anesthésique hospitalier avec le remifentanyl (ULTIVA®), l'alfentanyl (RAPIFEN®) et le sufentanil (SUFENTA®) (65).

#### 3.2.2.3.4 La buprénorphine

La buprénorphine, dérivé N-cyclopropylméthyl de l'oripavine, est un analgésique puissant de longue durée d'action, avec des propriétés de type agoniste-antagoniste morphinique. Les effets pharmacologiques de la buprénorphine sont caractérisés par une activité agoniste partielle des récepteurs  $\mu$  et antagoniste sur les récepteurs  $\kappa$ . Du fait de ces propriétés, la buprénorphine ne peut donc pas être associée à un agoniste complet de la morphine ce qui en limite l'utilisation dans les traitements au long cours.

En France, on la trouve, comme antalgique, sous le nom de TEMGESIC®.

TEMGESIC® DCI : chlorhydrate de buprénorphine Laboratoire : Schering Plough Formes commercialisées : <ul style="list-style-type: none"><li>- comprimé sublingual à 2 mg</li><li>- solution injectable à 0,3 mg/mL</li></ul>
--

La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 75 %. La biotransformation de la buprénorphine s'effectue au niveau hépatique où elle subit une N-désalkylation et une glucuronocouplage. L'excrétion de la buprénorphine s'effectue essentiellement dans la bile et les selles.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur. Les comprimés de TEMGESIC® sont utilisés par voie sublinguale. Les comprimés ne doivent pas être avalés ni croqués : ils doivent être maintenus sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes.

La posologie usuelle pour un adulte est de 1 à 2 comprimés par prise, en moyenne 3 fois par jour. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans et notamment de plus de 80 ans : il convient de

diminuer la posologie de moitié. Pour les enfant de 7 à 15 ans : on utilisera la buprénorphine à la posologie de 6 µg/kg/24 heures.

En ce qui concerne la forme injectable, la voie d'administration parentérale la plus courante peut être intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée. En cas de douleurs aiguës, la posologie habituelle, pour un adulte de 70 kg, est d'une ampoule, soit 0,3 mg toutes les 6 à 8 heures. Elle peut être portée à 2 ampoules si nécessaire. Chez les malades âgés ou fragiles, il est préférable de conserver une posologie d'une ampoule toutes les 8 heures. Dans les douleurs chroniques, la posologie peut être d'une ampoule toutes les 12 heures.

La voie médullaire a été utilisée avec succès car elle permet d'administrer des doses plus faibles à proximité des récepteurs :

- voie épidurale : 1,2 à 1,5 µg/kg en solution dans de l'eau pour préparations injectables pour un volume de 7 à 8 mL ;
- voie sous-arachnoïdienne : 1,2 µg/kg en solution dans du sérum glucosé à 10% pour un volume de 4 mL.

On note également l'existence d'une autre spécialité à base de buprénorphine : SUBUTEX® dont l'indication est le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique (63, 64, 75).

### ***3.2.2.3.5 La nalbuphine***

Il s'agit d'un analgésique central semi-synthétique de type agoniste/antagoniste morphinique de la série des phénantrènes. Sa formule chimique est proche de celle de celle de l'oxycodone.

NALBUPHINE RENAUDIN®  
DCI : chlorhydrate de nalbuphine  
Laboratoire : Renaudin  
Forme commercialisée :  
- solution injectable à 20mg/mL

La nalbuphine a une activité analgésique équivalente à celle de la morphine. La nalbuphine n'entraîne pas de modification significative des paramètres cardiovasculaires, ni de la motilité du tube digestif. La nalbuphine n'a pas montré d'action spasmodique au niveau du muscle lisse. Aux doses thérapeutiques, la dépression respiratoire est modérée et n'augmente plus au-delà de la dose de 0,3 mg/kg : on parle d'effet plafond.

Chez l'adulte, le délai d'action est de 2 à 3 minutes après administration intraveineuse est inférieur à 15 minutes après injection intramusculaire ou sous-cutanée. La durée d'action varie entre 3 et 6 heures. Chez l'enfant de plus de 1 an, le délai d'action est de 2 à 3 minutes après administration intraveineuse et il est de 20 à 30 minutes après injection intramusculaire ou sous-cutanée. La durée d'action est de 3 et 4 heures.

Le métabolisme est hépatique. L'élimination est essentiellement urinaire et partiellement fécale ; elle s'effectue sous forme inchangée et sous forme de métabolites.

Pour un adulte, la posologie habituelle est de 10 à 20 mg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, pouvant être renouvelée toutes les 3 à 6 heures, selon les besoins, sans dépasser 160 mg/jour. Chez l'enfant de 18 mois à 15 ans, la posologie est de 0,2 mg/kg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, et peut être renouvelée toutes les 4 et 6 heures. La voie intraveineuse ou sous-cutanée doit être préférée chez l'enfant (63, 64, 75).

#### **3.2.2.4 Législation et règles de prescription**

La morphine ainsi que la majorité des opioïdes forts relèvent de la législation des stupéfiants. Les spécialités qui en contiennent doivent donc être prescrites sur des ordonnances sécurisées répondant aux spécifications fixées par le décret n° 99-249 du 26 Décembre 2003 (annexe 6). Sur ces ordonnances sécurisées, le prescripteur doit faire figurer en toutes lettres : les mentions obligatoires propres aux ordonnances classiques, le nombre d'unités par prise, le nombre de prises, le dosage et la durée de traitement.

Par ailleurs, ils sont soumis à la législation des stupéfiants en ce qui concerne l'approvisionnement, le stockage et la délivrance à l'officine (65). Les opioïdes forts relevant

de la législation des stupéfiants doivent être détenus dans des armoires ou des locaux fermés et ne contenant rien d'autre. En ce qui concerne la délivrance, on rappelle que les médicaments classés comme stupéfiants ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à 28 jours. Pour certains médicaments abordés ici, cette durée peut être réduite à 14 ou à 7 jours (tableau V). De plus, la délivrance peut être fractionnée, comme pour le fentanyl, sauf mention contraire du prescripteur. Enfin, l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée au pharmacien dans les 24 heures suivant sa rédaction. De même, elle ne pourra être délivrée dans sa totalité, si elle est établie pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur le demande par mention expresse portée sur l'ordonnance (76).

Tableau V : Législation des opioïdes (65)

Principes actifs	Formes	Noms commerciaux	Législation
Codéine	Orale	CODOLIPRANE®, CODENFAN®, EFFERALGAN CODEINE®...	Non listé
Dihydrocodéine	Orale	DICODIN®	Liste I
Dextropropoxyphène	Orale	DI-ANTALVIC®, PROPOFAN®...	Liste I
Tramadol	Orale	TOPALGIC®, CONTRAMAL® ZALDIAR®, IXPRIM®...	Liste I
Morphine	- Orale  - Injectable	-ACTISKENAN®, SKENAN®, SEVREDOL®, KAPANOL®... - MORPHINE AGUETTANT®, MORPHINE LAVOISIER®...	- Stupéfiant : prescription limitée à 28jours ;  - Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours.
Hydromorphone	Orale	SOPHIDONE®	Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours
Oxycodone	Orale	OXYNORM®, OXYCONTIN®	Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours
Fentanyl	- Orale  - Transdermique	- ACTIQ®  - DUROGESIC®	- Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours et délivrance limitée à 7 jours ; - Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours et délivrance limitée à 14 jours.
Buprénorphine	- Orale - Injectable	- TEMGESIC® - TEMGESIC®	- Liste I ; - Liste I, réservé à l'usage hospitalier
Nalbuphine	Injectable	NALBUPHINE RENAUDIN®...	Liste I

### 3.2.2.5 La rotation d'opiacés

C'est le changement d'un médicament opioïde par un autre, lorsque survient une diminution du ratio bénéfice/risque. Elle s'appuie sur un rapport bénéfice/risque différent pour chaque opioïde et sur l'existence d'une tolérance croisée partielle entre les produits. En effet, la réponse à un traitement opioïde est variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient variable au cours du temps ce qui nécessite une adaptation posologique pour chaque situation (2). 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 à la morphine ou bien des effets indésirables sévères et non contrôlés par intolérance à la morphine (65, 77).

Le bénéfice clinique obtenu par la rotation d'opiacés reste encore mal compris. On peut l'expliquer en partie par deux théories (78), celle des métabolites qui s'appuie sur l'absence de glycuronoconjugaison en position 6 pour l'hydromorphone et donc sur l'absence de métabolisation en M6G dont le rôle dans l'apparition de troubles neuropsychiques sous morphine est discuté, et celle des récepteurs (79) qui considère que les effets du couple opioïde-récepteur sont susceptibles d'être modifiés par la substitution d'un opioïde par un autre. Il faut rappeler que l'affinité des opioïdes pour le récepteur dépend de sa structure. Les phénomènes de variabilité d'internalisation du récepteur opioïde pourraient également intervenir dans la différence d'effets d'un opioïde à l'autre. En effet, selon les agonistes administrés (80), la diminution du nombre de récepteurs opioïdes à la surface neuronale (internalisation) est grandement différente.

Avant de réaliser la rotation d'opiacés, il est nécessaire de se poser deux questions. Tout d'abord, s'agit-il d'une véritable résistance à la morphine ou existe-t-il d'autres causes d'inefficacité au traitement telles qu'une mauvaise observance du traitement, la présence douleurs neuropathiques nécessitant un traitement adjuvant spécifique ou encore un état d'anxiété ou de dépression associé à la douleur ? Ensuite, s'agit-il d'effets indésirables sévères et non contrôlés liés à la morphine ou de symptômes expliqués par d'autres causes pouvant les favoriser comme des interactions médicamenteuses notamment avec les psychotropes, des symptômes dus à des infections ou encore à des métastases cérébrales ?

En pratique, en France, la rotation s'effectue le plus souvent en première intention avec la SOPHIDONE® (AMM pour cette indication). Dans le cas particulier de constipation rebelle, il est préférable de la réaliser d'emblée avec le DUROGESIC®. Lorsque la voie orale n'est pas possible et qu'une rotation est nécessaire, elle se fera également en première intention avec le DUROGESIC® à condition que les doses nécessaires n'imposent pas une trop grande surface corporelle d'application. On peut également utiliser le fentanyl par voie parentérale. La rotation par la méthadone orale est utilisée aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Elle est possible dans quelques centres hospitaliers français dans le cadre d'essais cliniques. Celle par oxycodone orale fait également l'objet d'essais cliniques (65, 75).

Quel que soit l'opiacé fort choisi, le principe reste le même : remplacer l'opiacé responsable d'effets indésirables ou inefficace sur la douleur (alors qu'il est correctement utilisé) par un autre opiacé fort en respectant les règles d'équianalgésie résumées dans le tableau VI. Deux rotations successives peuvent être nécessaires en cas d'effets indésirables ou de résistance au nouvel opiacé fort introduit. À noter que ces règles d'équianalgésie sont données à titre indicatif tant la variabilité individuelle à l'opiacé peut être grande. De plus, il faut tenir compte du délai d'action du second opioïde et du délai d'élimination du premier.

**Tableau VI : Doses équianalgésiques des opioïdes (63, 65).**

Dose d'équianalgésie	Opioïde correspondant
10 mg	Morphine orale
0,5 mg	Morphine IV
0,5 mg	Morphine intratéchale
0,2 mg	Buprénorphine
1,25 mg	Hydromorphone orale
100 mg	Codéine
5 mg	Oxycodone

### **3.3 Prise en charge de la douleur neuropathique**

Bien souvent, la douleur cancéreuse est d'origine mixte. C'est pourquoi, il est indispensable d'aborder le traitement de la douleur neuropathique.

### **3.3.1 Traitements médicamenteux**

#### **3.3.1.1 En première intention**

Deux classes médicamenteuses cohabitent en première intention : les antidépresseurs tricycliques et les anti-épileptiques. Ces deux classes sont sensiblement équivalentes en terme d'efficacité. Le profil du patient, les contre-indications et les effets indésirables conditionneront la préférence d'une classe pour une autre.

##### ***3.3.1.1.1 Les antidépresseurs***

Dans le soulagement des douleurs neurogènes les antidépresseurs tricycliques sont les molécules qui ont le recul thérapeutique le plus important. Ce sont des inhibiteurs mixtes de la recapture monoaminergique (sérotonine et noradrénaline) (63, 81), on distingue : amitriptyline (LAROXYL<sup>®</sup>), trimipramine (SURMONTL<sup>®</sup>), clomipramine (ANAFRANIL<sup>®</sup>) et imipramine (TOFRANIL<sup>®</sup>).

LAROXYL®

DCI : amitriptyline

Laboratoire : Roche

Formes commercialisées :

- comprimés pelliculés à 25-50 mg
- solution buvable à 40 mg/mL

SURMONTIL®

DCI : trimipramine

Laboratoire : Sanofi-Aventis

Formes commercialisées :

- comprimé à 25 mg
- comprimé pelliculé à 100 mg
- solution buvable à 4 %

ANAFRANIL®

DCI : clomipramine

Laboratoire : Lynapharm

Formes commercialisées :

- comprimés enrobés à 10-25-75 mg
- solution injectable à 25 mg/mL

TOFRANIL®

DCI : imipramine

Laboratoire : Novartis pharma

Formes commercialisées :

- comprimés à 10 et 25 mg

Le délai d'action antalgique des tricycliques est de 1 à 5 semaines. Leur installation doit être progressive par tranche de 10 mg / jour. La posologie optimale à atteindre se situe entre 20 et 150 mg / jour suivant les molécules utilisées. L'expérience montre que les posologies nécessaires sont inférieures à celles pratiquées dans l'indication psychiatrique (82, 83).

Les contre-indications des tricycliques sont les suivantes :

- glaucome à angle fermé
- adénome prostatique
- infarctus du myocarde récent

Le principal facteur limitant leur utilisation est l'effet anticholinergique périphérique dose-dépendant : sécheresse de la bouche, constipation, tachycardie, sueurs, troubles mictionnels. A cela s'additionne un effet adrénolytique périphérique (hypotension orthostatique,

impuissance) et antihistaminique central (sédation, somnolence). Il peut survenir également des tremblements, des confusions, une prise de poids, une hyponatrémie, un abaissement du seuil épileptogène (81, 84).

Devant le profil de tolérance défavorable des tricycliques, d'autres antidépresseurs ont été proposés dans le traitement de la douleur des neuropathies périphériques. Certains d'entre eux ont montré une efficacité significative, sans toutefois acquérir une AMM (63, 81) :

- des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS): paroxétine (DEROXAT®) et citalopram (SEROPRAM®).

**DEROXAT®**

DCI : paroxétine

Laboratoire : GlaxoSmithKline

Formes commercialisées :

- comprimé pelliculé à 20 mg
- suspension buvable à 20 mg/mL

**SEROPRAM®**

DCI : citalopram

Laboratoires : Lundbeck SAS

Formes commercialisées :

- comprimé pelliculé à 20 mg
- solution buvable à 40 mg/mL
- solution pour perfusion à 20 mg/0,5 mL et 40 mg/1 mL

- des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN) : venlafaxine (EFFEXOR®) et la duloxétine (CYMBALTA®) pas encore commercialisée en France.

**EFFEXOR®**

DCI : vanlafaxine

Laboratoire : Wyeth pharmaceuticals France

Formes commercialisées :

- comprimés à 25 et 50 mg
- gélules à 37,5 et 75 mg LP

L'efficacité antalgique de ces nouveaux antidépresseurs apparaît, d'après les études, inférieure à celle des tricycliques. Ceux-ci peuvent néanmoins constituer une bonne alternative face à une mauvaise tolérance ou une contre-indication des tricycliques (11, 85).

### **3.3.1.1.2 Les anti-épileptiques**

L'étude pharmacologique des antiépileptiques a montré que leur action principale résidait dans le blocage des canaux sodiques et leur effet stabilisant de membrane.

Au sein de cette classe, deux molécules majeures se distinguent pour cette indication : la gabapentine et la prégabaline.

La gabapentine est commercialisée sous le nom de NEURONTIN®. Cet analogue du GABA possède un mode d'action antalgique particulier, mais encore mal connu. On sait qu'il augmente la concentration du GABA. Il présente par ailleurs, de nombreux sites d'activité au niveau central et notamment au niveau de la sous unité  $\alpha 2\delta$  voltage-dépendant des canaux calciques (86). Il a été proposé qu'il réduise l'hyperalgésie en s'attachant à cette sous-unité (82, 86).

NEURONTIN® DCI : gabapentine Laboratoire : Pfizer Formes commercialisées : - gélules à 100-300-400 mg - comprimés pelliculés à 600-800 mg
--

L'avantage de la gabapentine est qu'elle n'expose pas à des risques d'interactions médicamenteuses. Les principaux effets indésirables sont la somnolence, des vertiges et de façon moins fréquente des troubles gastro-intestinaux et un œdème périphérique. Elle est généralement mieux supportée que les autres anti-épileptiques (87).

La posologie est progressivement adaptée de manière à atteindre une dose minimale efficace de 1200 mg / jour. Elle pourra ensuite être augmentée en fonction de la réponse individuelle jusqu'à un maximum de 3600 mg / jour (81, 88).

La prégabaline ou LYRICA® a récemment obtenu une AMM dans l'indication du traitement des douleurs neuropathiques d'origine périphérique et centrale. C'est un ligand  $\alpha 2\delta$  des canaux calciques proche de la gabapentine.

LYRICA®  
DCI : prégabaline  
Laboratoire : Pfizer  
Formes commercialisées :  
- Gélules à 25-50-75-100-150-200-300mg

Son utilisation, après échec des autres traitements, semble légitime dans la mesure où elle a montré son efficacité *versus* placebo. Son profil de tolérance est équivalent à celui de la gabapentine.

L'instauration de ce traitement se fait par palier de 150 mg / jour et peut atteindre une dose maximale de 600 mg / jour (83).

### **3.3.1.2 En seconde intention**

Lors de douleurs purement neuropathiques, les opiacés forts apparaissent en deuxième intention. Dans le cas de la douleur cancéreuse, ce classement n'est plus réellement justifié.

Néanmoins, le tramadol semble très intéressant en cas de douleurs mixtes du fait de sa pharmacologie. En effet, comme il a été mentionné précédemment l'action antalgique du tramadol relève à la fois d'un mécanisme opioïde et non-opioïde.

## **3.3.2 Les traitements non-médicamenteux**

### **3.3.2.1 La neurostimulation électrique**

La neurostimulation transcutanée (Trans Electrical Nerve Stimulation (TENS)) est un traitement de référence qui peut être associé aux prescriptions médicamenteuses.

Le mécanisme antalgique consiste à stimuler par un courant électrique de fréquence et d'intensité variables, les grosses fibres tactiles A $\alpha$  $\beta$ . Suivant la théorie du « gate control », on aura activation des interneurons inhibiteurs et inhibition de la conduction de l'influx douloureux par les fibres A $\delta$  et C (89, 90).

Cette méthode est indiquée dans les douleurs neuropathiques métamériques et localisées (mononeuropathies, douleurs du moignon ...). L'intérêt principal réside dans le fait que cette technique non invasive et sans effets secondaires, assure un pouvoir antalgique rémanent et peut être facilement réalisée en ambulatoire (11).

### **3.3.2.2 La chirurgie**

La neurochirurgie est souvent placée en dernier recours dans les arbres décisionnels thérapeutiques. Elle intéresse des douleurs sévères, rebelles aux traitements médicamenteux. On distingue différents types d'intervention (91) :

- les interventions à visée de décompression (canal carpien, compression médullaire),
- les interventions visant à détruire les structures nociceptives (destruction des cornes postérieures de la moelle),
- les interventions visant à rétablir des contrôles altérés (neurostimulation),
- la mise en place d'une pharmacothérapie intrathécale.

### **3.3.2.3 Les approches psychologiques**

L'aspect psychopathologique constitue un des facteurs récurrents, définissant la chronicité douloureuse. Par son aspect parfois insolite et intolérable, la douleur neurogène, particulièrement au sein de la douleur cancéreuse, peut engendrer un vrai désarroi, et perturber le patient dans son comportement affectif et cognitif.

Dans ce sens, l'apport des thérapeutiques psychologiques apparaît comme bénéfique dans l'amélioration de la qualité de vie du patient. Elles s'efforceront, dans un dernier recours, de donner les outils permettant au patient de « vivre avec sa douleur ». On en distingue différents types :

- les thérapies comportementales : basées sur la modification du comportement douloureux.
- les thérapies cognitives : basées sur la distraction de la douleur. On peut y inclure la sophrologie et l'hypnose.
- les thérapeutiques mixtes : basées sur une réduction de la tension musculaire et interne (stress, anxiété, émotion ...). C'est le domaine de la relaxation (82, 92).

### **3.4 Les traitements interventionnels**

Lorsque la douleur demeure mal contrôlée avec la pharmacothérapie classique ou que les effets indésirables restent prépondérants, on peut avoir recours à des procédures anesthésiques et neurochirurgicales. On entend par procédures anesthésiques les blocs nerveux ainsi que l'administration périmédullaire d'opioïdes ou d'agents analgésiques. Une variété de techniques neurochirurgicales peuvent être utilisées pour interrompre les voies nociceptives ; néanmoins, l'utilisation de ces techniques est de moins en moins fréquente du fait de l'amélioration de la pharmacothérapie et de l'avancement des techniques non destructrices.

Tout comme les traitements médicamenteux, les traitements interventionnels ne doivent être considérés qu'après une évaluation complète et une discussion sur la technique envisagée avec le patient.

#### **3.4.1 L'analgésie périmédullaire**

La voie sous-arachnoïdienne ou intrathécale dépose la médication dans le liquide sous-arachnoïdien, alors qu'un médicament administré par voie périurale doit traverser la dure-mère pour être efficace. L'administration d'opioïdes ou d'autres médicaments par voie intrathécale ou périurale permet d'obtenir une analgésie efficace avec des doses plus faibles que celles des voies orale et parentérale.

Les opioïdes les plus utilisés par voie périmédullaire sont la morphine, le fentanyl et l'hydromorphone. Le début et la durée d'action de ces substances sont fonction de leurs

caractéristiques physico-chimiques : la morphine a une faible liposolubilité et une grande hydrosolubilité, elle provoquera donc une analgésie prolongée à début d'action lent. Au contraire, le fentanyl est un opioïde lipophile, on observera donc une analgésie rapide mais plus locale.

Les agents non opioïdes qui sont le plus utilisés sont la bupivacaïne et la clonidine. La clonidine est un agoniste  $\alpha$  adrénergique qui produit une analgésie par action sur les récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques présynaptiques et postsynaptiques au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière. Classiquement, la clonidine est utilisée en combinaison avec la morphine pour l'utilisation péri-durale chez les patients cancéreux avec une douleur incontrôlable. Cependant, la dose de clonidine est limitée par l'hypotension orthostatique et la somnolence provoquées à hautes doses. La bupivacaïne est un anesthésique local qui produit son effet analgésique en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants et empêchant ainsi la génération et la conduction d'impulsions nerveuses. La dose de bupivacaïne est limitée par le bloc moteur observé à hautes doses.

Ces différents produits sont administrés par l'intermédiaire de cathéters péri-duraux ou intrathécaux reliés à une seringue électrique externe ou une pompe soit directement, soit via un réservoir sous cutané.

Les complications liées à cette voie sont dues aux effets secondaires des médicaments utilisés ou à des problèmes d'ordre technique. Les effets secondaires sont souvent les mêmes que ceux rencontrés lors de l'administration par les autres voies. Les problèmes techniques peuvent être un pli dans le cathéter, une déconnexion, une fuite au niveau du réservoir ou encore, cas le plus fréquent, le déplacement d'un cathéter percutané. A long terme, le risque infectieux constitue un véritable problème avec le risque d'une contamination du liquide céphalorachidien par un staphylocoque ou un streptocoque parfois cliniquement asymptomatique (64, 76).

### **3.4.2 Les blocs nerveux**

Les blocs nerveux font partie de l'arsenal thérapeutique pouvant être proposé pour traiter les douleurs des patients atteints de cancer. Cette technique demeure cependant un traitement adjuvant et ne peut être considérée comme un traitement définitif. En effet, il est souvent rapporté par les patients une douleur localisée dans plusieurs sites anatomiques, or, on ne peut s'attendre à ce qu'un bloc régional élimine la douleur de plusieurs sites. Les blocs nerveux peuvent toutefois permettre de limiter les doses d'antalgiques et par la même occasion les effets secondaires associés.

Les blocs nerveux sont effectués en utilisant des anesthésiques locaux, de stéroïdes ou des agents chimiques neurolytiques ou encore une neurolyse thermique afin de produire des petites lésions dans les voies nociceptives et ainsi interrompre la transmission des signaux douloureux (64, 72, 93).

### **3.4.3 Les blocs neurolytiques**

Les blocs neurolytiques sont utilisés pour interrompre les voies nociceptives de façon prolongée. Cette technique est envisagée après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Les structures les plus souvent considérées pour un bloc neurolytique sont le plexus coeliaque (94) notamment dans les douleurs d'origine viscérale abdominale comme les douleurs du cancer du pancréas, le plexus hypogastrique dans les douleurs viscérales pelviennes (95), le nerf trijumeau et les nerfs intercostaux en cas de métastases des côtes ou de névralgie post-thoracotomie.

Les deux agents neurolytiques utilisés lors de cette technique sont typiquement le phénol et l'alcool. Elles entraînent des lésions au niveau de la membrane axonale de façon non sélective. Le phénol existe sous forme aqueuse ou solubilisée dans la glycérine. L'alcool à 50 % est plus fréquemment utilisé lors de la réalisation de bloc coeliaque avec des volumes totaux de 50 mL. Il entraîne souvent une douleur qui sera réduite par l'utilisation d'un mélange associant 25 mL d'alcool à 95 %, 10 mL de lidocaïne à 0,5 % et 15 mL de sérum physiologique. Lors de l'injection, il est souhaitable que ces solutions soient mélangées à un produit de contraste pour suivre la diffusion du médicament (39, 64).

### **3.5 Les radiopharmaceutiques**

La radiothérapie constitue un recours thérapeutique très efficace en ce qui concerne les douleurs liées aux métastases osseuses. Les produits utilisés appelés radiopharmaceutiques sont le strontium-89 (METASTRON®) et le samarium-153 (QUADRAMET®), ils se concentrent dans les métastases osseuses et les irradient. Jusqu'à 80% des patients ainsi traités rapportent un soulagement de leur douleur. L'effet peut débuter dans les jours qui suivent l'irradiation et se prolonger jusqu'à 6 mois ou plus. Les effets secondaires sont peu importants, essentiellement hématologiques, mais peu sévères. Ce traitement est néanmoins contre-indiqué chez les insuffisants rénaux (64, 96).

## 4 ACTIQ® : une innovation galénique au service de la prise en charge de la douleur

### 4.1 Généralités

La principe actif d'ACTIQ®, le fentanyl, utilisé sous forme de citrate, est inclus dans une matrice saccharosidique, dite « comprimé », elle-même fixée sur un bâtonnet en plastique nommé « dispositif » (97) comme décrite dans la figure 11.

ACTIQ®  
DCI : citrate de fentanyl  
Laboratoire : Cephalon France  
Formes commercialisées :  
- comprimé avec applicateur buccal à  
200-400-600-800-1200-1600 µg

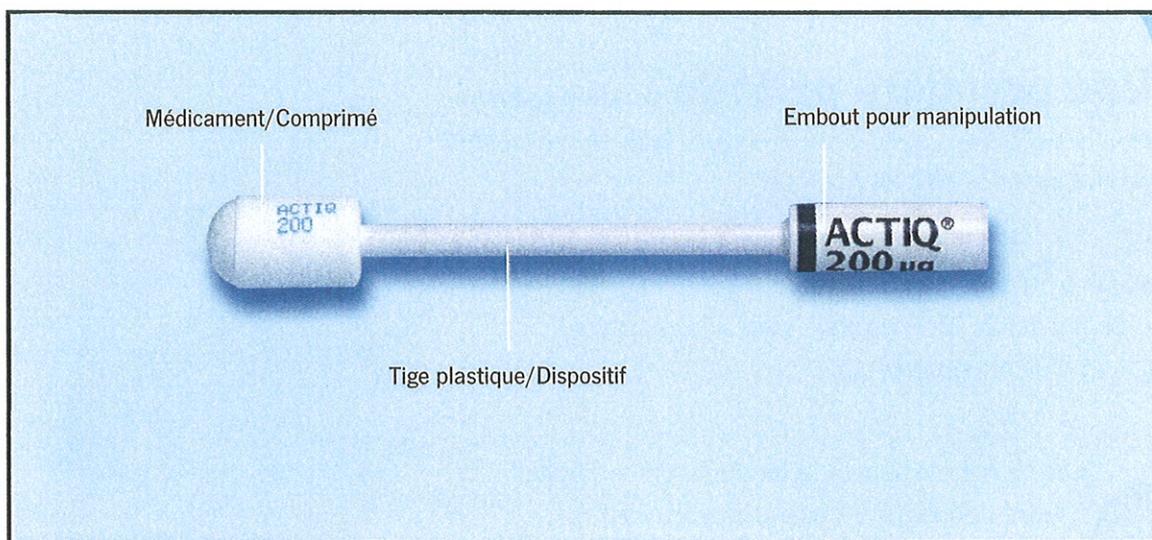


Figure 9 : Photo du système ACTIQ® (99)

La nomenclature chimique du citrate de fentanyl est la suivante : 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate de N-phényl-N-[1-(2phényléthyl)-pipéridin-4-yl]propanamide (98) (figure 10).

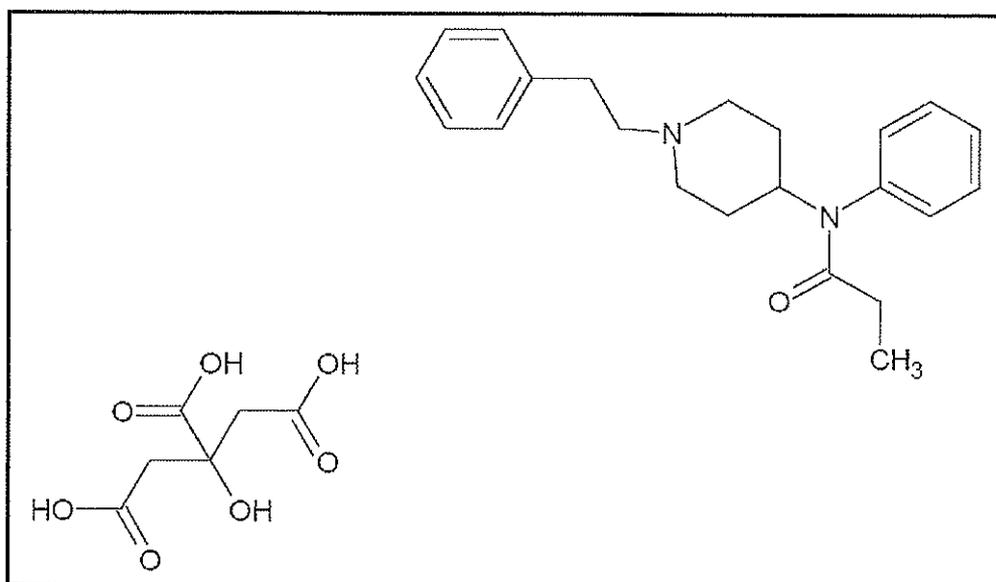


Figure 9 : Formule chimique du citrate de fentanyl (99)

Ce médicament a dans un premier temps obtenu une ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) dite de « cohorte » le 14 Mai 2001. Cette autorisation permet la mise à disposition d'un médicament lorsque celui-ci répond aux critères de l'article L 5121-12 a du code de la santé publique : l'ATU, délivrée par l'AFSSAPS, permet l'utilisation de médicaments n'ayant pas d'AMM lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM (99).

ACTIQ® a donc vu son utilisation soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique afin de permettre une surveillance étroite de l'AFSSAPS, notamment en matière de pharmacovigilance. Finalement, ACTIQ® s'est vu attribuer une AMM le 14 Mars 2002 pour les dosages 200µg, 400µg, 800µg, 1200µg et 1600µg et le 20 Mars 2002 pour le dosage à 600 µg.

ACTIQ® est également commercialisé aux Etats-Unis depuis 1999 et au Royaume-Uni depuis 2001.

## **4.2 Indication et action pharmacologique**

ACTIQ® est indiqué dans le 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 par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. Ce médicament ne doit donc pas être pris systématiquement mais seulement au moment de la survenue de crises douloureuses aiguës.

Le fentanyl est un analgésique morphinomimétique pur. Il agit principalement en se fixant sur les récepteurs morphiniques  $\mu$ , situés dans le cerveau, la moelle épinière et les muscles lisses. Son site d'action thérapeutique préférentiel est le système nerveux central et ainsi on obtient l'effet pharmacologique clinique le plus utile : l'analgésie. Il est 100 fois plus puissant que la morphine. Les effets analgésiques du fentanyl sont corrélés aux taux sanguins du médicament en tenant compte du délai de pénétration et de disparition dans le SNC. Dans le cadre d'un traitement morphinique initial par le fentanyl, les concentrations analgésiques efficaces minimales correspondent à des concentrations plasmatiques allant de 0,3 à 1,5 ng/mL (63, 99).

De son activité sur les récepteurs  $\mu$ , résultent également tous ses effets indésirables comme la constipation, les nausées et vomissements, la somnolence ou encore le risque de dépression respiratoire... La fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 2 ng/mL (chez les sujets ne prenant pas de morphiniques au préalable). Plus la durée du traitement est prolongée, plus les concentrations plasmatiques, à partir desquelles apparaissent des effets indésirables de type morphinique, sont élevées. L'apparition d'une tolérance varie de façon importante selon les individus.

## **4.3 Innovation galénique**

### **4.3.1 Analyse galénique**

Il s'agit d'une matrice de poudre comprimée, blanche à blanc cassé, fixée à un applicateur en plastique radio-opaque incassable sur lequel est inscrit le dosage (99).

Les excipients utilisés sont les suivants :

- le nébulisat de glucose qui tient à la fois le rôle de liant et de diluant, à ce titre on le considère comme l'agent de compression du comprimé ; par ailleurs il joue également un rôle d'édulcorant ;
- l'acide citrique anhydre et le phosphate disodique anhydre qui sont avides d'eau et par conséquent vont favoriser la fixation ;
- l'arôme artificiel de baies composé de maltodextrine, propylèneglycol, arômes artificiels et triéthylcitrate ;
- le stéarate de magnésium qui fait fonction de lubrifiant, d'anti-adhérent et d'anti-friction, favorisant la transmission de la pression dans le lit de poudre lors de la réalisation et à un degré moindre de régulateur d'écoulement ;
- la colle alimentaire liant le comprimé à l'applicateur est composée d'amidon de maïs modifié, de saccharose et d'eau purifiée (63).

La teneur totale en glucose est d'environ 1,89 g/comprimé : ce paramètre sera à prendre en compte lors du traitement des patients diabétiques.

Plus que la forme à proprement dite, c'est la voie et la modalité d'administration qui constituent l'innovation galénique majeure. En effet, il s'agit finalement d'un comprimé non enrobé fixé sur un applicateur permettant d'accéder à la voie transmuqueuse. A ce titre, ACTIQ® présente les avantages et les inconvénients de la forme comprimé et de la voie transmuqueuse (tableau VII).

**Tableau VII : Avantages et inconvénients de la voie transmuqueuse et de la forme comprimé**

	Avantages	Inconvénients
Voie transmuqueuse	Pas d'inactivation par le tractus gastro-intestinal	Surface d'absorption limitée
	Pas d'effet de premier passage hépatique	Application longue et difficulté d'emploi
	Vascularisation très développée	
	Faibles variations de pH	
	Excellente accessibilité	
	Retrait possible du dispositif en cas d'urgence	
Forme comprimé	Grande quantité de PA dans un petit volume	Arôme baies : risque accidentel particulièrement avec les enfants
	Milieu sec et condensé donc bonne conservation	Présence de glucose à signaler chez les patients diabétiques
	Dosage très précis	
	Présence d'excipients hydrosolubles assurant une bonne biodisponibilité	

### **4.3.2 Mode d'administration**

#### **4.3.2.1 Rappels sur la structure de la muqueuse buccale**

La cavité buccale présente un bon profil pour l'administration de médicaments par voie transmuqueuse. En effet, malgré une surface de contact relativement faible (50 cm<sup>2</sup>), elle présente de nombreux avantages pour induire une action locale ou systémique : pas de premier passage hépatique, tissu non kératinisé donc une relativement bonne perméabilité, une accessibilité excellente. De plus, l'absorption transmuqueuse fait que le principe actif

n'est soumis ni aux variations de pH, ni aux enzymes digestives et qu'il n'y a pas de risque de complexation avec les aliments.

La cavité buccale est revêtue dans sa totalité par un épithélium squameux stratifié (figure 9) dont l'assise s'invagine de façon ondulée dans un chorion papillaire, encore appelé lamina propria, et séparé du tissu épithélial par la lame basale. Le tissu conjonctif est solidaire des structures sous-jacentes par l'intermédiaire d'une sous-muqueuse, sauf à la hauteur de l'épithélium gingival et en certains endroits de l'épithélium palatin où elle s'insère directement dans le tissu osseux. Le chorion et la sous-muqueuse hébergent des faisceaux neurovasculaires, des éléments impliqués dans le système immunitaire local tel que les lymphocytes et plasmocytes, alors que le tissu fibroadipeux et les glandes salivaires ne siègent qu'au sein du chorion.

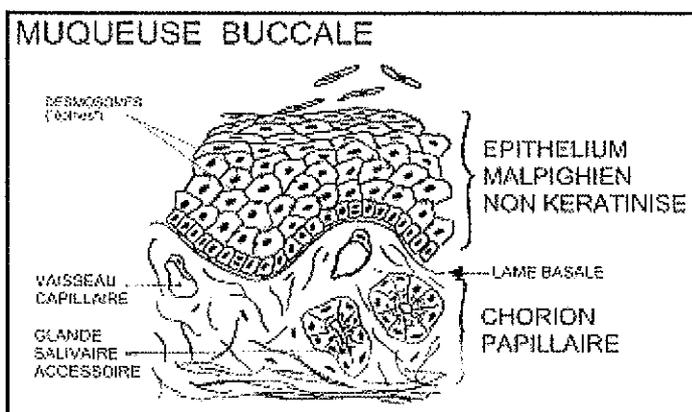


Figure 10 : Structure de la muqueuse buccale

L'irrigation de la muqueuse buccale est assurée par les branches terminales de trois artères issues de l'artère carotide externe : l'artère axillaire, l'artère faciale et l'artère linguale. Les artères subterminales gagnent la sous-muqueuse ou à défaut le chorion conjonctif, où elles donnent naissance à des artérioles qui forment un réseau de vaisseaux anastomosés ; de ce dernier, naît un second réseau capillaire se localisant dans la couche papillaire du tissu conjonctif. La circulation de retour est assurée par un réseau veineux adjacent. Les nombreuses veinules du tissu conjonctif confluent avec les veines linguale, faciale et retromandibulaire. Le sang veineux transite ensuite par la veine jugulaire interne, la veine sous-clavière et la veine cave supérieure avant d'atteindre le cœur droit. Un principe actif absorbé à partir de la muqueuse buccale ne sera donc pas soumis à un métabolisme présystémique (100).

D'une manière générale, la perméabilité de la muqueuse buccale pour une substance donnée dépend principalement de sa masse moléculaire et de ses caractéristiques de solubilité. La forte liposolubilité et la faible masse moléculaire du fentanyl en font un bon candidat à l'administration buccale, une voie transmuqueuse non invasive, alternative à la voie orale.

#### 4.3.2.2 Protocole d'utilisation

Du fait de sa forme galénique innovante, il est nécessaire de préciser le mode d'administration d'ACTIQ® décrit dans la figure 10. Le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. A l'aide de l'applicateur, il faut ensuite déplacer le comprimé contre la muqueuse des joues afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il faut laisser se désagréger le comprimé d'ACTIQ® au contact de la muqueuse, sans le sucer, le mâcher ou le croquer, car l'absorption du fentanyl par la muqueuse buccale est plus rapide que l'absorption systémique par voie gastro-intestinale. Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent humidifier leur muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise du médicament. L'unité d'ACTIQ® doit être consommée en 15 minutes. Si des effets morphiniques excessifs apparaissent avant que le comprimé d'ACTIQ® soit entièrement dissout, celui-ci devra être immédiatement retiré de la bouche et il devra être envisagé de réduire les doses ultérieures (63).

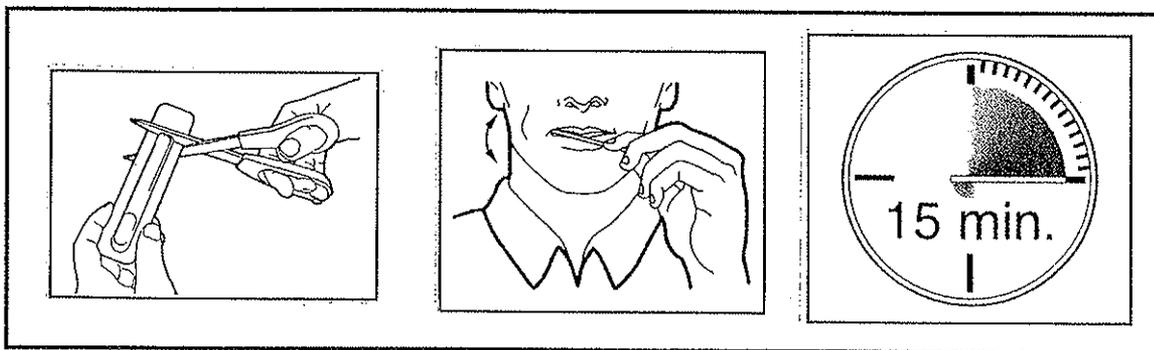


Figure 11 : Mode d'administration d'ACTIQ® (99)

### 4.3.3 Pharmacocinétique

L'absorption du fentanyl se fait de façon conjointe par deux voies : orale et transmuqueuse (101). En effet, environ 25 % de la dose administrée est absorbée par la muqueuse. Le reste est dégluti avec la salive et absorbé plus lentement au niveau du tractus gastro-intestinal. Seulement un tiers des 75 % soit 25 % de la dose totale échappent à l'effet de premier passage hépatique et sont donc disponible sur le plan systémique.

La biodisponibilité d'ACTIQ® est donc de 50 % répartie de façon égale entre la voie orale et la voie transmuqueuse (102, 103).

Après 15 minutes de mise en place du dispositif, le délai médian de survenue du pic plasmatique est d'environ 20 à 40 minutes. On recense un essai en post-opératoire réalisé en double aveugle chez 133 patients versus morphine IV qui montre une suppression de la douleur en 5 minutes environ et une durée d'action comprise entre 2 et 3,5 heures selon la dose administrée (103).

D'autre part, on recense un essai versus morphine orale incluant 134 malades ayant un traitement stable par morphine orale ou fentanyl transdermique mais souffrant cependant d'un à quatre pics douloureux par jour (101, 105). Ces pics étaient traités de manière efficace par des doses déterminées de morphine orale à libération immédiate. Dans un premier temps, une dose efficace de fentanyl oral transmuqueux a été établie. Celle-ci n'a pu être obtenue chez 5 malades en raison de l'absence d'effet du fentanyl, chez 14 autres en raison d'évènements indésirables et chez 22 autres qui ont été exclus suite à des violations de protocole. Les 93 patients restant sont donc entrés dans un essai randomisé en double aveugle, selon le principe de l'essai croisé, ayant comparé morphine orale sous forme de comprimés (dose moyenne 31 mg) versus fentanyl oral transmuqueux (dose moyenne 811 µg) à leurs doses jugées optimales. Dix accès douloureux ont ainsi été traités pour chaque malade. L'intensité douloureuse a été évaluée toutes les 15 minutes durant une heure à l'aide d'une échelle numérique. A chaque évaluation, le soulagement de la douleur a été statistiquement légèrement supérieur avec le fentanyl. Le jugement global du traitement a également suivi cette tendance (105).

## **4.4 Posologie**

ACTIQ® est réservé à l'adulte. Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose la plus efficace adaptée à un patient, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la période de titration.

Il convient de déterminer la posologie optimale pour chaque patient, c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique recherché avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été établi de relation entre la dose efficace d'ACTIQ® dans les accès douloureux paroxystiques et la dose du traitement morphinique de fond.

Avant de déterminer la posologie chez un patient, il est nécessaire de s'assurer que ses douleurs chroniques sont contrôlées par un traitement morphinique de fond et qu'il ne présente pas plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour. La dose initiale d'ACTIQ® doit être de 200 µg avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 µg). Les patients doivent être surveillés avec attention jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace et des effets indésirables acceptables, avec une seule unité d'ACTIQ® par accès douloureux paroxystique. Cette dose est définie comme étant la dose efficace. Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 15 minutes suivant la fin de la dissolution d'une unité, une seconde unité du même dosage pourra être utilisée. En aucun cas il ne faudra utiliser plus de deux unités pour traiter un même accès douloureux paroxystique. Avec le dosage à 1600 µg, il ne sera vraisemblablement nécessaire d'administrer une seconde dose que chez une minorité de patients (63, 99).

Si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une unité d'ACTIQ® par accès, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur (figure 10).

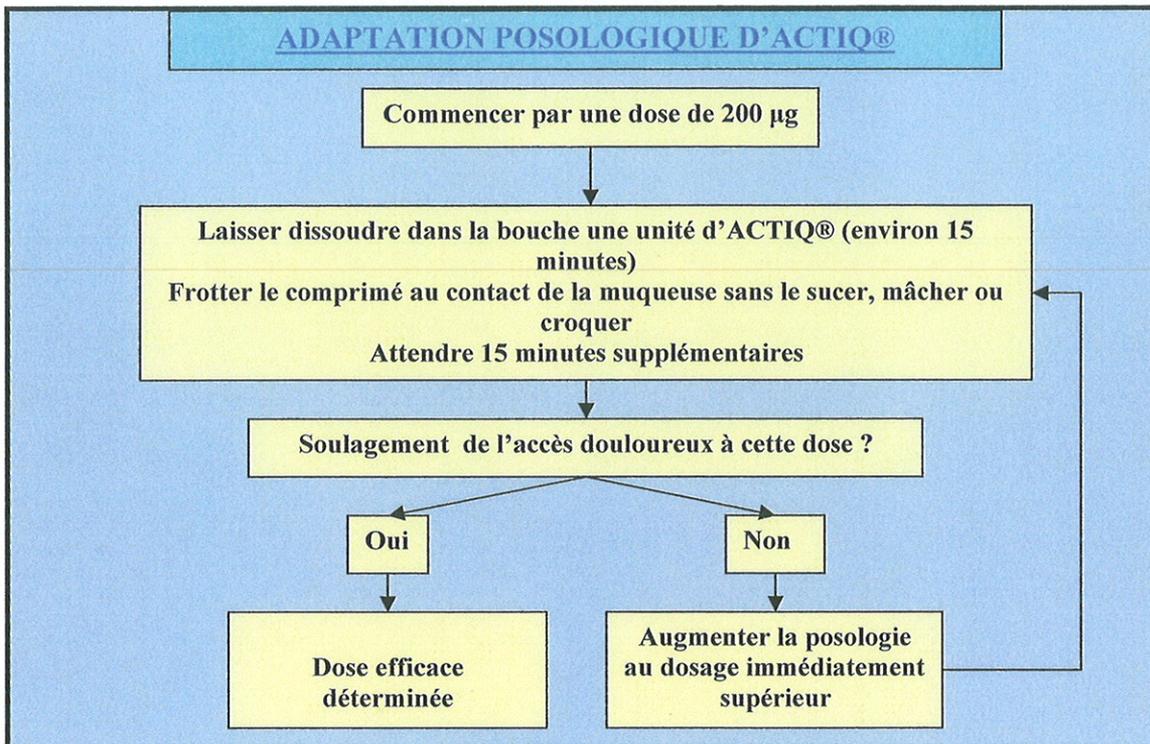


Figure 12 : Adaptation posologique d'ACTIQ®

Une fois la dose efficace établie (un accès douloureux paroxystique est efficacement traité par une seule unité, en moyenne), les patients doivent utiliser cette dose et limiter leur consommation à un maximum de quatre unités d'ACTIQ® par jour (63).

Dans certains cas, un réajustement de la dose peut s'avérer nécessaire. Si les patients présentent plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour pendant plus de 4 jours consécutifs, il peut être nécessaire de réévaluer la posologie du traitement morphinique de fond. Si celle-ci est augmentée, il peut être nécessaire de réajuster la dose d'ACTIQ® utilisée pour traiter les accès douloureux paroxystiques. Tout réajustement de la posologie du traitement analgésique doit impérativement être surveillé par un professionnel de santé.

Chez des patients poursuivant leur traitement analgésique morphinique de fond, le traitement par ACTIQ® peut généralement être immédiatement arrêté lorsqu'il ne s'avère plus nécessaire. En revanche, en cas de suspension de la totalité du traitement morphinique, le protocole d'arrêt progressif des morphiniques doit tenir compte de la posologie d'ACTIQ® pour éviter l'apparition de symptômes d'un sevrage brutal.

Les sujets âgés se sont avérés plus sensibles aux effets du fentanyl administré par voie intraveineuse. Par conséquent, la titration impose des précautions particulières chez ces patients. Le fentanyl est éliminé plus lentement chez le sujet âgé et sa demi-vie terminale d'élimination est plus longue, ce qui peut entraîner une accumulation du principe actif et majorer les risques d'effets indésirables. Aucune étude clinique spécifique n'a été menée chez le sujet âgé. Néanmoins, au cours des études cliniques, les doses d'ACTIQ® permettant un soulagement efficace des accès douloureux paroxystiques ont été plus basses chez les patients âgés de plus de 65 ans. De même, il convient d'être particulièrement prudent durant la phase de titration chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (63).

#### **4.5 Contre-indications et effets indésirables**

Il s'agit d'un morphinomimétique. A ce titre, les effets indésirables typiques des morphiniques vus précédemment peuvent être observés lors de la prise d'ACTIQ®. Le plus souvent, ils disparaissent ou diminuent d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la posologie adéquate. Cependant, les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant aboutir à l'apnée ou arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et le choc, et les patients doivent être attentivement suivis afin de détecter ces effets indésirables.

Des réactions au niveau du site d'administration, telles que des saignements des gencives et des irritations locales, ont été rapportées (63).

Les études cliniques menées avec ACTIQ® ayant eu pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques. Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par ACTIQ®. Lors des études cliniques, les effets indésirables dont l'imputabilité au produit a été jugée au moins possible ont été les suivants : très fréquent (> 10 %) ; fréquent (> 1 % à < 10 %) ; rare (> 0,1 % à < 1 %) (tableau VIII).

**Tableau VIII : Effets indésirables d'ACTIQ® (63)**

	Très fréquent	Fréquent	Rare
Troubles généraux		Asthénie, céphalées, blessures accidentelles (par exemple : chutes)	augmentation du volume de l'abdomen, malaise.
Système cardio-vasculaire		vasodilatation.	
Système digestif	nausées, constipation	vomissements, sécheresse buccale, douleurs abdominales, dyspepsie, ulcération buccale/stomatite, affections linguales (par exemple : sensation de brûlure, ulcères).	anorexie, flatulences
Système nerveux	Somnolence, vertiges	confusion, myoclonie, anxiété, hallucinations, troubles de la pensée.	paresthésies (incluant hyperesthésies/paresthésies péribuccales), démarche anormale/incoordination, cauchemars, dépersonnalisation, dépression, labilité émotionnelle, euphorie.
Système respiratoire			Dyspnée
Peau et annexes		Prurit, sueurs	Erythème
Organes des sens		Dysgueusie	Troubles visuels : vision floue, vision double
Appareil urogénital			Rétention urinaire

Le fentanyl est métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 dans le foie et la muqueuse intestinale. Les inhibiteurs puissants de cette isoenzyme, comme les macrolides (par exemple érythromycine, kétoconazole) et certains inhibiteurs des protéases (comme le ritonavir), sont susceptibles d'augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et de diminuer également sa clairance systémique, provoquant ainsi des effets morphiniques accrus et prolongés. Des effets similaires pourraient être observés après ingestion concomitante de jus de pamplemousse, connu pour inhiber le CYP 3A4. La prudence est donc de rigueur lors de l'administration concomitante de fentanyl avec des inhibiteurs du CYP 3A4 (63).

L'administration concomitante d'ACTIQ® et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit. Des symptômes de sevrage peuvent survenir chez les patients

traités par ACTIQ® après l'administration d'antagonistes de la morphine (comme la naloxone) ou d'antalgiques agonistes/antagonistes mixtes (par exemple pentazocine, butorphanol, buprénorphine et nalbuphine) (99).

#### **4.6 Pharmacovigilance, conditions de prescription et délivrance**

ACTIQ®, quel que soit son dosage, est régi par la législation des stupéfiants décrite précédemment ; sa durée de prescription est de ce fait réduite à 28 jours. De plus, ACTIQ® est soumis à une délivrance limitée à 7 jours (63).

Il est impératif d'informer les patients, leur entourage et le personnel soignant qu' ACTIQ® contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant ou pour une personne ne recevant pas un traitement opioïde de fond. Ils doivent conserver toutes les unités, utilisées ou non, hors de portée des enfants et éliminer soigneusement, comme indiqué ci-dessous, les unités ouvertes (99).

En effet, la forme, ressemblant à une sucette, ainsi que les arômes de baies sont susceptibles d'attirer les enfants, les unités partiellement utilisées sont particulièrement dangereuses pour les enfants. Après la consommation totale d' ACTIQ®, l'applicateur doit donc être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet qui sera placé hors de portée des enfants. Si le médicament n'a été que partiellement consommé, le reste du comprimé doit être dissous sous un robinet d'eau chaude, puis l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet qui sera placé hors de portée des enfants.

En cas de prise accidentelle d' ACTIQ®, on peut observer les symptômes suivants : sommeil profond, démangeaisons surtout autour du nez et des yeux, étourdissements, nausées ou vomissements, respiration lente ou faible voire arrêt respiratoire. Il est alors impératif de contacter le plus rapidement possible un centre médical d'urgence.

Pour conclure, au sein de l'ensemble des antalgiques, ACTIQ® a été développé pour améliorer le confort du patient et sa qualité de vie. Les études faites sur ce produit montrent un bon soulagement et une diminution de l'intensité de la douleur légèrement supérieurs à ceux observés avec le morphine à libération immédiate (105). La commission de transparence a jugé important le service médical rendu par ACTIQ® mais l'amélioration de ce dernier n'est que de niveau III, c'est-à-dire médiocre. Aux vues des résultats, le schéma thérapeutique classique et de référence reste la morphine à libération immédiate, en interdosages, pour le traitement des accès douloureux paroxystiques malgré des résultats encourageants et une forme galénique novatrice apportés par ACTIQ®.

Néanmoins, il semble que du fait de sa grande rapidité d'action, ACTIQ® puisse présenter des indications en dehors du cadre de son AMM, ce qui pourrait à terme déboucher sur de nouvelles indications de prise en charge. Par exemple, ce produit pourrait s'avérer efficace en traitement prophylactique de la douleur pour le pansage de plaies algiques chirurgicales ou non ou lors de la toilette de certains patients très algiques. De plus, aux Etats-Unis, des études sont actuellement menées en ce qui concerne l'utilisation d'ACTIQ® dans le traitement de la crise migraineuse.

Enfin, il faut rappeler que du fait de son caractère novateur et de sa composition, l'initiation du traitement doit être bien encadrée. Ainsi, la poursuite du traitement en ambulatoire pourra se faire dans les meilleures conditions avec l'aide du médecin et du pharmacien.

Index des tableaux :

Tableau I : Comparaison des douleurs aiguë et chronique (3) .....	3
Tableau II : Caractéristiques des fibres nociceptives (1).....	5
Tableau III : Signes cliniques des plexopathies (36).....	37
Tableau IV : Doses équianalgésiques entre la morphine oral et le fentanyl transdermique (64) .....	72
Tableau V : Législation des opioïdes (66).....	78
Tableau VI : Doses équianalgésiques des opioïdes (64,66). ....	80
Tableau VII : Avantages et inconvénients de la voie transmuqueuse et de la forme comprimé(101) .....	95
Tableau VIII : Effets indésirables d'ACTIQ® (104).....	102

Index des figures :

Figure 1 : Biochimie de la "soupe périphérique"(3).....	9
Figure 2 : Théorie de la porte (corne postérieure de la moelle épinière) (3).....	19
Figure 3 : Les contrôles descendants d'origine supraspinale (2). .....	21
Figure 4 : L'échelle visuelle analogique.....	29
Figure 5 : L'échelle numérique .....	29
Figure 6 : l'échelle verbale simple .....	30
Figure 7 : Schéma des paliers de l'OMS.....	49
Figure 8 : Titration de la morphine par voie orale.....	59
Figure 9 : Photo du système ACTIQ® (99) .....	91
Figure 10 : Structure de la muqueuse buccale.....	96
Figure 11 : Mode d'administration d'ACTIQ® (99).....	97
Figure 12 : Adaptation posologique d'ACTIQ® .....	100

Index des abréviations utilisées :

AAE : acide aminé excitateur

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPA : alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isolaxone propionate

ASIC : *acid sensing ionic channel*

ATP : adénosine triphosphate

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CIDN : contrôles inhibiteurs diffus

CGRP : *calcitonin gene related peptid*

EN : échelle numérique

EVA : échelle visuelle analogique

EVS : échelle verbale simple

GABA : acide gama-amino-butyrique

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxygénase

IRM : imagerie par résonance magnétique

LI : libération immédiate

LP : libération prolongée

M3G : morphine-3-glucuronide

M6G : morphine-6-glucuronide

ME : moelle épinière

MSKCC : *Mémorial Sloan Kettering Cancer center*

NGF : *nerve growing factor*

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NRM : noyau raphé magnus

OMS : organisation mondiale de la santé

PCA : *patient-controlled analgesia*

PKC : protéine kinase C

PG : prostaglandine

QDSA : questionnaire de Saint Antoine

SI : cortex somatosensoriel primaire

SII : cortex somatosensoriel secondaire

SGPA : substance grise périaqueducule

SNC : système nerveux central

SP : substance P

SRD : subnucléus réticularis dorsalis

TENS : trans electrical nerve stimulation

TTX : tetrodotoxine

Annexe 1 : le Questionnaire De Saint Antoine (QDSA)

### Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA)

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots utilisés par certaines personnes pour définir une douleur.

Afin de préciser la douleur que vous ressentez en général, donnez une note à chaque mot selon le code suivant :

<b>0</b>	Absent	Pas du tout
<b>1</b>	Faible	Un peu
<b>2</b>	Modéré	Moyennement
<b>3</b>	Fort	Beaucoup
<b>4</b>	Extrêmement fort	Extrêmement

Pour chaque classe de mots, entourez le mot le plus exact pour décrire votre douleur

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

Annexe 2 : l'échelle de retentissement de la douleur sur le comportement quotidien

<b>Échelle de retentissement de la douleur sur le comportement quotidien</b>												
Pour chacune des 6 questions suivantes, entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :												
<i>Humeur</i>												
Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
<i>Capacité à marcher</i>												
Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
<i>Travail habituel</i>												
Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
<i>Relation avec les autres</i>												
Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
<i>Sommeil</i>												
Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
<i>Goût de vivre</i>												
Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement

Annexe 3 : Echelle du retentissement émotionnel

**Échelle du retentissement émotionnel (HADS)**

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il pourra mieux vous aider. Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres imprimés à gauche du questionnaire. Lisez chaque série de questions et soulignez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

	<i><b>Je me sens tendu ou énervé</b></i>
0	La plupart du temps
1	Souvent
2	De temps en temps
3	Jamais
	<i><b>Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</b></i>
3	Oui, tout autant
2	Pas autant
1	Un peu seulement
0	Presque plus
	<i><b>J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</b></i>
3	Oui, très nettement
2	Oui, mais ce n'est pas trop grave
1	Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
0	Pas du tout
	<i><b>Je ris facilement et vois le bon côté des choses</b></i>
3	Autant que par le passé
2	Plus autant qu'avant
1	Vraiment moins qu'avant
0	Plus du tout
	<i><b>Je me fais du souci</b></i>
3	Très souvent
2	Assez souvent
1	Occasionnellement
0	Très occasionnellement
	<i><b>Je suis de bonne humeur</b></i>
0	Jamais
1	Rarement
2	Assez souvent
3	La plupart du temps
<b>DA</b>	

Annexe 4 : Résumé de la pharmacologie des opioïdes

Activités	Récepteurs	Produits commercialisés
Agoniste total	M+	- Morphine : MOSCOTIN®, SKENAN LP®, ACTISKENAN®, SEVREDOL®, KAPANOL®; - hydromorphone : SOPHIDONE LP® ; - Oxycodone : OXYCONTIN®, OXYNORM® ; - Fentanyl : DUROGESIC®, ACTIQ® ; - Péthidine : PETHIDINE RENAUDIN® ; - Codéine : CODOLIPRANE®, EFFERALGAN CODEINE® ; - Dihydrocodéine : DICODIN LP® ; - Dextropropoxyphène : DI-ANTALVIC®, PROPOFAN® ; - Tramadol : TOPALGIC®, MONOALGIC®, ZAMUDOL®, CONTRAMAL®.
Agoniste partiel	M+/- et $\kappa^+$	Buprénorphine : TEMGESIC®.
Agoniste/antagoniste	M- et $\kappa^+$	- Pentazocine : FORTAL® (retiré); - Nalbuphine : NUBAIN®.

Annexe 5 : L'ordonnance sécurisée

The diagram shows a rectangular prescription form with several key features and annotations:

- Identification nominative du professionnel de santé utilisateur (1) pré-imprimée à l'encre bleue selon une teinte et une intensité données:** Points to the text: "Docteur Jean GALIEN", "MÉDECINE GÉNÉRALE", "2, RUE GALIEN", "75013 PARIS", "TÉL. : 01 40 40 40 40", "751487299".
- Papier blanc naturel sans azurant optique:** Points to the overall paper texture.
- Filigrane ombré figurant un caducée (2):** Points to the faint, large watermark "SPECIMEN" in the center.
- N° d'identification du lot (fourni par l'éditeur) pré-imprimé à l'encre bleue, permettant la traçabilité de la commande:** Points to the code "B070011" in the bottom left corner.
- En cas d'urgence, contactez le 15:** Located at the bottom center.
- Two small squares (micro-letters):** Located in the bottom right corner, one containing "SÉCURISÉE" and the other "SÉCURISÉE". A magnifying glass icon is shown over these squares.

Deux carrés (le premier se situant à l'intérieur du second) pré-imprimés en micro-lettres (3) bleues dans lesquels le médecin indique le nombre de spécialités pharmaceutiques prescrites

## Bibliographie

1. LAZORTHES Y. Les douleurs rebelles : évaluation et stratégie thérapeutique. Paris : Maloine, 1993, 315 p.
2. INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR. Pratique du traitement de la douleur. Paris : Editorial Paris, 199 p. Disponible en ligne sur : <http://www.institut-upsa-douleur.org>
3. BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUIBAUD G. Physiologie du circuit de la douleur. In : Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleur saigües, douleurs chroniques, thérapeutique. Paris : Maloine, 1997, p. 7-22.
4. MARCHAND S. Le phénomène de la douleur : comprendre pour soigner. Paris : Masson, 1998, 312p.
5. BESSON J.M. La douleur. Paris : Odile Jacob, 1992, 264p.
6. COLLEGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS UNIVERSITAIRES DE LA DOULEUR, COLLEGE NATIONAL DES MEDECINS DE LA DOULEUR, SOCIETE FRANCAISE D'ACCOMPAGNEMENT DE SOINS PALLIATIFS. Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Soins palliatifs. Med-Line éditions, Paris, 2001.
7. GUIRIMAUD F., ADAM F., BRASSEUR L. Rôle des phénomènes inflammatoires périphériques. In : Evaluation et traitement de la douleur. Paris : 2002, p.85-94.
8. COUTURIER M. La douleur : Place des antalgiques. Paris : Editions de l'interligne, 1992.
9. LE BARS D., WILLER J.C. Physiologie de la douleur. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale) Anesthésie Réanimation. Mise à jour 2004, 36-020-A-10.
10. INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR. La douleur chronique. Paris : Editorial Paris. Disponible en ligne sur : <http://www.institut-upsa-douleur.org>

11. LASCAUX S. La douleur neuropathique : proposition d'une stratégie de prise en charge médicamenteuse. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2006.
12. VIBES J. Guide de la douleur : le syndrome douloureux chronique. Paris : Estem Masson, 2001, 518p.
13. MERKSEY H. Classification of chronic pain : description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain, 1986, 3 (suppl.)
14. LANDRY Y., GIES J.P. Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique. Paris : Dunod, 2003.
15. QUENEAU D., OSTERMANN G. Le médecin, le malade et la douleur. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : Masson, 2004, 527p.
16. ARTHUR GUYTON C. Neurosciences : neuroanatomie et neurophysiologie. Padoue : Piccin, 1996.
17. PAYEN J.F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur. In : Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble [en ligne]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf.grenoble.fr/sante/corpus/discipline/rea/anesthésie>. (Page consultée le 11 Novembre 2006).
18. WILLER J.C., BOUHASSIRA D., VILLANUEVA L. Bases neurophysiologiques du phénomène de contre-irritation. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Neurologie. Mise à jour 1995, 17-0003-G-10.
19. ABEL A. Prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse en médecine générale. Mémoire DIU de soins palliatifs et accompagnement. Paris VI : Faculté de médecine Broussais-Hôtel-Dieu, 2002, 31p.
20. World Health Organization. World Cancer Report. Lyon : IARC Press, 2003

21. BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUIBAUD G. Evaluation de la douleur da malade cancéreux. In : Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleur aigües, douleurs chroniques, thérapeutique. Paris : Maloine, 1997, p.589-596.
22. LE QUOTIDIENDU PHARMACIEN REDACTION. La douleur. Le quotidien du pharmacien, 2006, 18, 2423, 2.
23. PERSSON L., MORITZ U. Pain drawing : a quantative and qualitive model for pain assessment in cervicobrachial pain syndrome. The Pain Clinic, 1994, 7, p.13-22.
24. HANSSON P. Neurogenic pain : diagnosis and treatment. Pain clinical updates, 1994, 2, p.1-4.
25. SCHOWB M. La douleur.Paris : Dominos Flammarion, 1994.
26. Faculté de médecine de strasbourg. Evaluation de la douleur. In : faculté de médecine, Strasbourg [en ligne]. Disponible sur : [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/anesthesie/ModMuller2.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/anesthesie/ModMuller2.pdf)
27. WARY B. Les échelles d'auto et d'hétéro-évaluation de la douleur chez l'adulte et le sujet âgé. L'observatoire de la douleur, 2001, 9.
28. INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR. La douleur : des recommandations à la pratique. Paris : A conseil, 2006, 1.
29. ARC. Douleur et cancer [en ligne]. Disponible sur [http://www.arcs.asso.fr/content/douleur\\_et\\_cancer.htm](http://www.arcs.asso.fr/content/douleur_et_cancer.htm).
30. SOLIGNAC M. Evaluation de l'intensité de la douleur neuropathique en consultation, Douleurs, 2003, 4, 6, p.4S4-4S6
31. FOLEY K.M. Pain syndromes in patients with cancer. In : Bonica, J.J.,Ventafridda V. (eds.),Advances in Pain Research and Therapy (vol.2).New York, Raven Press, 1979, p.59-75.

32. FOLEY K.M. The management of pain of malignant origin. In : Tyler H.D., Dawson P.M (eds.), Current Neurology (vol.2).New York, Raven Press, 1979, p. 279-302.
33. BONTOUX D., ALCALAY M. Cancer secondaire des os. Expansion scientifique française : Paris, 1997, 183p.
34. COLLEGE FRANÇAIS DES ENSEIGNANTS DE RHUMATOLOGIE. Abrégés rhumatologie. Masson : Paris, 2002, 2<sup>ème</sup> éd.
35. SAMU-ASSO. Généralités sur les douleurs en cancérologie. [en ligne]. Disponible sur [http://www.samu-asso.nc/Cours\\_douleur/Seminaire\\_4/GENERALITES%20SUR%20](http://www.samu-asso.nc/Cours_douleur/Seminaire_4/GENERALITES%20SUR%20)
36. BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUIBAUD G. La douleur et les syndromes douloureux du cancer. In : Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleur aiguës, douleurs chroniques, thérapeutique. Paris : Maloine, 1997, p.567-587.
37. JONSSON O.G., SARTAIN P., DUCORE J. M., BUCHANAN G.R. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia : association with nearly normal hematologic indexes.J.Pediatr.,1991, 117, p.233-237.
38. KORI S.H., FOLEY K.M., POSNER J.B. Brachial plexus lesions in patients with cancer 100 cases. Neurology, 1981, 31, p.45-50.
39. FRANCON D. GIOVANNINI M. Prise en charge la douleur du pancréas. Annales de chirurgie, 2000, 125, 5, p.413-419.
40. HOERNI B. Dictionnaire des cancers. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : Editions Frison-Roche, 617p.
41. RIPAMONTI C. Malignant bowel obstruction in advanced terminal cancer patients. Eur. J. Palliat. Care, 1994, 1, p.16-19.
42. STILLMAN M. Perineal pain : Diagnosis and management, with particular attention to perineal pain of cancer. In : FOLEY K. M., Bonica J.J., Ventafrida V; (eds), Advances in Pain

Research and Therapy (second international congress of cancer pain)(vol.16). New York, Raven Press, 1990, p.359-377.

43. MORVAN F.O., SAFFAR J.L., GODEAU G., et al. Traitement des mucites expérimentales chimio-induites par des agents mimétiques des héparanes sulfates, les RGTA. Les cahiers de l'ADF, 2003, 14-15, p.64-71.

44. ACTUALITES PHARMACEUTIQUES REDACTION. Les médicaments anticancéreux : généralités. Actualités pharmaceutiques, 2003, 415, p.25-37.

45. CASEY E.B, JELLIFE A.M, LAQUESNE P.M. Vincristine neuropathy : clinical and electrophysical observations. Brain, 1973, 96, p.69-86.

46. ROWINSKI E.K., CHAUDRY V., CORNBATH D.R., DONEHOWER R.C. Neurotoxicity of taxol. Monogr.Natl.Cancer Inst., 1993, 15, p.107-115.

47. SIEGAL T, HAIM N. Cisplatin-induced peripheral neuropathy. Frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes, and muscles cramps. Cancer, 1990, 66, p.1117-1123.

48. BOUCHE P., VALLAT J.M. Neuropathies toxiques Neuropathies périphériques : polyneuropathies et mononeuropathies multiples. Paris : Doin éditeurs, 1992.

49. RAYESS E. Le zona, douloureux et sournois. In : actions traitements [en ligne].disponible sur : <http://www.actions-traitements.org/spip.php?article217>.

50. KHOSLA E.G., LUFKIN S.F., HODGSON L.A., et al. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. Bone, 1994, 15, p.551-555.

51. ROUX C., ORCEL P. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique. La revue de médecine interne, 2003, 24, 6, p.384-388.

52. MANOLAGAS S.C., WEISTEIN R.S. New developments in the patogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res, 1999, p.1061-1066.

53. WEINSTEIN R.S., CHEN J., POWERS S.A., et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of biphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*, 1999, 104, p.1041-1048.
54. LOUPPE B., MANEL J., BOILEAU S. et al. Effet analgésique et ventilatoire de la nalbuphine dans les suites immédiates d'une thoracotomie. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 1990, 9, 1, p.20-25.
55. MADI-JEBARA S., ADAIME C., YAZIGI A., et al. Thoracic epidural and intrathecal have a similar effects on pain relief and respiratory function after thoracic surgery. *Canadian anesthesiologists' society*, 2005, 52, p.710-716.
56. GRANEK I., ASHIKARI R., FOLEY K.M. Postmastectomy pain syndrome : Clinical and anatomic correlates. *Proceedings American society of clinical oncology*, 1983, 3, 22.
57. AGUIRE-CRUZ L., BARANZELLI M.C., BERTHERAT J., et al. *Neurooncologie*. Rueil-Malmaison : Doin, 2001, 343p.
58. FEIN D.A., MARCUS B.B., PARSONS J.T., et al. Lhermitte's sign : incidence and treatment variables influencing risk after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1993, 27.
59. DELANIAN S., LEFAIX J.L. Radionécrose de l'os mature : connaissance pathologique récente motrice d'une thérapeutique médicale innovante ; *Cancer/radiothérapie*, 2002, 6, 1, p.1-9.
60. CABANNE F., BONENFANT J.L. Tissu adipeux et cartilagineux. In : anatomie pathologique. *Principes de pathologie générale et spéciale*. Québec : Maloine, 1980, p.523-536.
61. RAOUL G., MAES J.M., NICOLA J., et al. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale) Stomatologie*. Mise à jour 2005, vol 1, issue 4, p.255-276.

62. MARX R., JOHNSON R. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1987, 64, p.379-390.
63. VIDAL®.Le dictionnaire VIDAL 2007.Paris : Editions VIDAL® 83<sup>ème</sup> édition, 2007.
64. BEAULIEU P. Pharmacologie de la douleur. Canada : les presses de l'université de Montréal, 2005, 593p.
65. LAVAL G., SANG B., MALLARET M. et al. Nouveaux antalgiques de niveau III de l'organisation mondiale de la santé. *La revue de médecine interne*, 2002, 23, 1, p.55-70.
66. RIVIERE PJ. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol* 2004, 141, p.1331-1334.
67. DERSHWITZ M., HOKE JF., ROSOW CE., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* , 1996, 84, p.812-820.
68. PINCHAUX SORIN F., LECOMPTE F. La douleur cancéreuse en médecine générale (Mars 2002). In : SFTG Paris-Nord [en ligne].disponible sur : <http://www.paris-nord-sftg.com/cr.douleur.cancers.0209.htm>
69. MULLER A., KOCH B., RENE F. et al. Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes. *Anales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 1999, 18, 8, p. 866-895.
70. EXPERT WORKING GROUP OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR PALLIATIVE CARE. Morphine in cancer pain : modes of administration. *Br Med J*, 1996, p. 823–826.
71. 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, p 587–593.

72. GUY-COICHARD C., ROSTAING-RIGATTIERI S., DOUBRERE JF. et al. Conduite à tenir vis-à-vis d'une douleur chronique. EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale), Anesthésie réanimation. Mise à jour 2005, vol 2, p1-22.
73. Congrès de la SFAR (38). Evaluation d'une pompe mécanique d'analgésie autocontrôlée.
74. DI PALMA M., POULAIN P., PICHARD E. et al. Actualités dans traitements des douleurs d'origine cancéreuse. Bulletin du cancer, 2004, 91, 1, p.95-98.
75. BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUIBAUD G. Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine. In : Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleur aiguës, douleurs chroniques, thérapeutique. Paris : Maloine, 1997, p. 135-150.
76. AUBY JM., COUSTOU F. Droit pharmaceutique. Paris : Litec, 2005.
77. GRILO R.M., BERTIN P., SCOTTO DI FAZANO C. et al. La rotation des opioïdes en rhumatologie : à propos de 67 cas. Revue du rhumatisme, 2002, 69, 9, p. 925-929.
78. Réflexion d'un groupe d'experts français. Rotation d'opioïdes. L'Observatoire de la douleur, 1999, p. 48-53.
79. PASTERNAK G.W., Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. Clin Pharmacol, 1993, p. 1-18.
80. ROTH B.L., WILLINS D.L. What's all the RAVE about receptor internalization? *Neuron*, 1999, p. 629-631.
81. DELAMARE J. et Coll. Dictionnaire illustré des termes de médecine. Paris : Maloine, 2004, 28.
82. VIBES J. Les douleurs neuropathiques. Paris : Estem Masson, 2002.

83. ATTAL N., BOUHASSIRA D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale) Neurologie. Mise à jour 2005, 17-023-A95.
84. PRESCRIRE REDACTION. Patients sous antidépresseur imipraminique. La Revue Prescrire, 2005, 25, 259.
85. VERGNAC L. Eclaircie sur les douleurs neuropathiques. Le généraliste, 2006, 2396, p.37-41.
86. ATTAL N., BRASSEUR B., PARKER F. et al. Effects of the anticonvulsant gabapentin on peripheral and central neuropathic pain : a pilot study. European Neurology, 1998, 40, p. 191-200.
87. CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE. Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cbip.be/Folia/2006/F33F04B.cfm>
88. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Résumé des caractéristiques du produit NEURONTIN®, 2003.
89. BERTIN P., SICHERE P. Douleurs neuropathiques en rhumatologie. Synoviale, 2005 ; accepté pour publication.
90. THUREL C., CUNIN G., BLANQUET A. Méthodes d'électrostimulation analgésique. L'observatoire de la douleur, 2001, 9.
91. BOUHASSIRA D., ATTAL N., LANTERI-MINET M. et Coll. Les douleurs neuropathiques. In : Institut UPSA de la douleur. [en ligne]. Site disponible sur : [http://www.institut-upsa-douleur.org/professionnels/documentation/ouvrages/pharmaciens/douleurs\\_induites.01.htm](http://www.institut-upsa-douleur.org/professionnels/documentation/ouvrages/pharmaciens/douleurs_induites.01.htm)
92. GATT M. Techniques de relaxation et de biofeedback. L'observatoire de la douleur, 2000, 7.

93. BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUIBAUD G. Les blocs nerveux : place des blocs thérapeutiques, pronostiques et diagnostiques. In : Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleur aiguës, douleurs chroniques, thérapeutique. Paris : Maloine, 1997, p. 765-774.
94. EISENBERG E., CARR DB, CHALMERS TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain : a meta-analysis. *Anesth Analg*, 1995, 80, p. 290-295.
95. PLANCARTE R., DE-LEON-CASASOLA OA., EL-HELALY M., et al. Neurolytic superiorhypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Reg Anesth*, 1997, 22, p.566-568.
96. GEORGE B., DOUARD MC., RAIN JD. Radiothérapie métabolique : quelle rôle en 2001? *Cancer/Radiothérapie*, 2002, 6, 3, p.188-200.
97. COMMISSION DE TRANSPARENCE DE L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Avis de la commission du 4 septembre 2002 [en ligne]. Disponible sur [http://www.has-santé.fr/portail/display.jsp?id=c\\_243882](http://www.has-santé.fr/portail/display.jsp?id=c_243882)
98. Monographie du citrate de fentanyl. Pharmacopée européenne, 2002, 4<sup>ème</sup> ed.
99. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. ACTIQ® : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, 2001, 49 p.
100. FALSON-RIEG F., FAIURE V., PIROT F. Nouvelles formes médicamenteuses. Paris : éditions médicales nationales Lavoisier, 2004, 320 p.
101. ACTIQ®. In : "The physicians' desk reference" Medical Economics Company, Montvale, 2001, p.556-560.
102. PRESCRIRE REDACTION. Fentanyl "oral transmuqueux" sous ATU : pour les pics douloureux des cancéreux, si la morphine ne suffit pas. *La revue prescrire*, 2002, 22, 225, p.106-108.

103. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.  
Résumé des caractéristiques du produit-ACTIQ®. 11 juin 2001, 10 p.

104. LICHTOR JL., SEVARINO FB., JOSHI GP. et al. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth analg*, 1999, 89, p.732-738.

105. COLUZZI PH., SCHWARTZBERG L., CONROY JUNIOR JD. et al. Breakthrough cancer pain : a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OFTC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain*, 2001, 91, p.123-130.

Table des matières :

1 La douleur.....	2
1.1 Définitions .....	2
1.1.1 Définition officielle .....	2
1.1.2 La douleur, un phénomène multidimensionnel complexe.....	2
1.1.3 Notions de douleur aiguë et chronique.....	3
1.1.4 Mécanismes générateurs.....	4
1.2 Physiologie de la douleur .....	4
1.2.1 Les structures périphériques .....	5
1.2.1.1 Les fibres C.....	6
1.2.1.2 Les fibres A $\delta$ .....	6
1.2.1.3 Les fibres A $\alpha\beta$ .....	7
1.2.1.4 Cas particuliers des récepteurs musculaires, articulaires et viscéraux .....	7
1.2.1.4.1 Au niveau des muscles et des articulations .....	7
1.2.1.4.2 Au niveau des viscères .....	8
1.2.2 L'activation biochimique périphérique .....	8
1.2.3 La transmission, des nerfs périphériques à la moelle épinière. ....	12
1.2.3.1 Des nerfs périphériques à la moelle épinière.....	12
1.2.3.2 Relais médullaire .....	13
1.2.4 Structures et transmission de la moelle épinière au cortex.....	15
1.2.4.1 Les voies supra-spinales .....	15
1.2.4.1.1 La voie spino-réticulo-thalamique.....	15
1.2.4.1.2 La voie spino-thalamique .....	16

1.2.4.2 Les structures supra-spinales .....	16
1.2.4.2.1 La formation réticulée bulbaire .....	16
1.2.4.2.2 La formation réticulée mésencéphalique .....	17
1.2.4.2.3 Le thalamus .....	17
1.2.4.3 L'intégration corticale .....	18
1.2.5 Les mécanismes de contrôle de la douleur .....	18
1.2.5.1 Les mécanismes de modulation au niveau médullaire .....	19
1.2.5.1.1 La théorie de la porte ou du gate control .....	19
1.2.5.1.2 L'hypothèse enképhalinergique.....	20
1.2.5.2 Les mécanismes de contrôles supra-spinaux .....	21
1.2.5.2.1 Les systèmes descendants cérébro-médullaires.....	21
1.2.5.2.2 Les contrôles inhibiteurs diffus .....	22
2 La douleur cancéreuse .....	24
2.1 Epidémiologie.....	24
2.2 Physiopathologie .....	24
2.2.1 La douleur par excès de nociception .....	24
2.2.2 La douleur neuropathique.....	25
2.2.3 La souffrance morale ou douleur idiopathique.....	25
2.3 Diagnostic et évaluation .....	25
2.3.1 Historique de la maladie cancéreuse .....	26
2.3.2 Historique de la douleur .....	26

2.3.2.1 L'origine topographique .....	26
2.3.2.2 La description qualitative de la douleur .....	27
2.3.2.2.1 Ses caractéristiques temporelles .....	27
2.3.2.2.2 Sa qualité .....	27
2.3.2.2.3 Les facteurs influençant son aggravation ou son amélioration.....	28
2.3.2.3 L'intensité.....	28
2.3.2.3.1 L'échelle visuelle analogique (EVA) .....	29
2.3.2.3.2 L'échelle numérique (EN).....	29
2.3.2.3.3 L'échelle verbale simple (EVS) .....	30
2.3.2.4 L'historique des thérapeutiques antalgiques.....	30
2.3.3 Impact psycho-social, affectif et cognitif .....	31
2.3.4 L'examen clinique .....	32
2.4 Classification et exemples des syndromes douloureux du cancer.....	32
2.4.1 Syndromes douloureux dus au cancer lui-même.....	32
2.4.1.1 Les syndromes douloureux dus à des lésions osseuses .....	32
2.4.1.1.1 La prolifération médullaire diffuse.....	33
2.4.1.1.2 Les syndromes de douleur vertébrale .....	34
2.4.1.1.3 Les syndromes d'atteinte des os du crâne .....	34
2.4.1.1.4 Les syndromes d'atteinte des autres os .....	35
2.4.1.2 Les syndromes douloureux dus à des lésions nerveuses .....	36

2.4.1.2.1 La plexopathie brachiale.....	36
2.4.1.2.2 La plexopathie lombo-sacrée.....	37
2.4.1.2.3 Les mono- et poly-neuropathies .....	38
2.4.1.2.4 La méningite carcinomateuse .....	38
2.4.1.3 Les syndromes de douleurs viscérales.....	39
2.4.1.3.1 Douleur du cancer du pancréas.....	39
2.4.1.3.2 Les douleurs oesophagiennes .....	39
2.4.1.3.3 Les hépatalgies .....	39
2.4.1.3.4 Les douleurs dues à une occlusion intestinale et une carcinomatose péritonéale40	
2.4.1.3.5 Les douleurs pelviennes et périnéales .....	40
2.4.2 Syndromes douloureux dus aux traitements anti-cancéreux .....	40
2.4.2.1 Les douleurs post chimiothérapie.....	41
2.4.2.1.1 Les mucites.....	41
2.4.2.1.2 Les polyneuropathies.....	41
2.4.2.1.3 Les douleurs zostériennes et post-zostériennes .....	42
2.4.2.1.4 Les complications induites par les corticoïdes .....	43
2.4.2.1.4.1 L'ostéoporose cortisonique.....	43
2.4.2.1.4.2 L'ostéonécrose aseptique.....	43

2.4.2.2 Les douleurs post chirurgicales .....	44
2.4.2.2.1 La douleur post-thoracotomie.....	44
2.4.2.2.2 Les douleurs post-mastectomie .....	44
2.4.2.2.3 Les douleurs d'amputation .....	45
2.4.2.3 Les douleurs post radiothérapie.....	45
2.4.2.3.1 Les myélopathies post-radiques.....	45
2.4.2.3.2 L'ostéoradionécrose.....	46
2.4.2.3.3 Les neuropathies et les plexopathies post-radiques.....	47
2.4.2.3.4 Les entérites post-radiques .....	47
2.4.2.3.5 Les tumeurs neurogènes radio-induites .....	47
3 Le traitement de la douleur cancéreuse .....	49
3.1 Prise en charge des douleurs cancéreuses et objectifs du traitement.....	49
3.2 Les antalgiques .....	49
3.2.1 Palier 1 .....	50
3.2.1.1 Le paracétamol .....	50
3.2.1.2 Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et l'aspirine.....	51
3.2.2 Les paliers 2 et 3 : les antalgiques opioïdes .....	52
3.2.2.1 La morphine.....	53
3.2.2.1.1 Rappels pharmacologiques .....	53
3.2.2.1.2 Données pharmacocinétiques .....	54

3.2.2.1.3 Effets indésirables.....	55
3.2.2.1.4 Voies d'administration, formes galéniques et posologies .....	57
3.2.2.1.4.1 Les formes orales.....	57
3.2.2.1.4.1.1 La morphine orale à libération immédiate.....	57
3.2.2.1.4.1.2 La morphine orale à libération prolongée.....	60
3.2.2.1.4.2 Les autres voies d'administration .....	61
3.2.2.1.4.2.1 La voie sous-cutanée .....	61
3.2.2.1.4.2.2 La voie intraveineuse.....	62
3.2.2.1.4.2.3 Les voies péridurales, intrathécales et intraventriculaires.....	63
3.2.2.1.4.2.4 La voie rectale .....	63
3.2.2.2 Les opioïdes faibles .....	63
3.2.2.2.1 Le phosphate de codéine.....	63
3.2.2.2.2 La dihydrocodéine .....	64
3.2.2.2.3 Le dextropropoxyphène.....	65
3.2.2.2.4 Le tramadol.....	66
3.2.2.3 Les opioïdes forts .....	67
3.2.2.3.1 L'hydromorphone.....	67
3.2.2.3.2 L'oxycodone.....	69
3.2.2.3.3 Le fentanyl.....	71
3.2.2.3.4 La buprénorphine.....	74

3.2.2.3.5 La nalbuphine .....	75
3.2.2.4 Législation et règles de prescription.....	76
3.2.2.5 La rotation d’opiacés .....	79
3.3 Prise en charge de la douleur neuropathique .....	80
3.3.1 Traitements médicamenteux.....	81
3.3.1.1 En première intention .....	81
3.3.1.1.1 Les antidépresseurs.....	81
3.3.1.1.2 Les anti-épileptiques.....	84
3.3.1.2 En seconde intention.....	85
3.3.2 Les traitements non-médicamenteux .....	85
3.3.2.1 La neurostimulation électrique .....	85
3.3.2.2 La chirurgie.....	86
3.3.2.3 Les approches psychologiques .....	86
3.4 Les traitements interventionnels.....	87
3.4.1 L’analgésie périmédullaire .....	87
3.4.2 Les blocs nerveux .....	89
3.4.3 Les blocs neurolytiques .....	89
3.5 Les radiopharmaceutiques .....	90
4 ACTIQ® : une innovation galénique au service de la prise en charge de la douleur .....	91
4.1 Généralités.....	91
4.2 Indication et action pharmacologique.....	93
4.3 Innovation galénique .....	94
4.3.1 Analyse galénique.....	94
4.3.2 Mode d’administration .....	95

4.3.2.1 Rappels sur la structure de la muqueuse buccale .....	95
4.3.2.2 Protocole d'utilisation .....	97
4.3.3 Pharmacocinétique.....	98
4.4 Posologie .....	99
4.5 Contre-indications et effets indésirables .....	101
4.6 Pharmacovigilance, conditions de prescription et délivrance .....	103

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Abstract :

Pain is a major symptom of cancerous pathology. It may arise from tumor evolution or from side effects of treatment (chemotherapy, radiotherapy, surgery). The pathophysiological mechanisms are nociceptive or/and neuropathic. To be best managed as possible, pain must be assessed and analysed in details. The most appropriate treatment can be then set up.

Pain killers are prescribed first line. They include three levels : non-opioids (paracetamol, anti-inflammatory), opioids for moderate pain (codeine, tramadol...), opioids for severe pain (morphine, fentanyl, buprenorphine...). The last ones are the most used for cancer pain and they must be prescribed with a treatment against side effects (constipation, nausea, vomiting, drowsiness...). In a second step, neuropathic pain is to be managed by antidepressants or anticonvulsants.

Since 2002, ACTIQ® has been available in France for the treatment of breakthrough cancer pain in patients already under opioid treatment. It is a tablet stuck on a plastic mouth applicator. This drug is an innovating device because of its galenic form and of its way of administration.

Keywords : pain, nociception, cancer, galenic innovating device

CON A IMPRIMER N° 365  
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## Résumé :

La douleur est un symptôme majeur de la pathologie cancéreuse. Elle peut être causée par le cancer lui-même ou par les traitements (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie). Elle peut être générée par un excès de nociception, un mécanisme neuropathique et/ou une souffrance morale. Afin d'être prise en charge le mieux possible, la douleur cancéreuse doit donc être très précisément analysée et évaluée. On pourra alors envisager le traitement et la prise en charge les plus adaptés.

Classiquement, en première intention, on aura recours aux antalgiques qui sont répartis en trois classes : les non opioïdes (paracétamol, AINS), les opioïdes faibles (phosphate de codéine, dihydrocodéine, dextropropoxyphène, tramadol) et les opioïdes forts avec pour chef de file la morphine (hydromorphone, oxycodone, fentanyl, buprénorphine, nalbuphine). Ces derniers demeurent les molécules les plus prescrites dans cette indication et doivent être accompagnés d'une prise en charge symptomatique de leurs effets indésirables (constipation, nausées, vomissements, somnolence...). En parallèle, la composante neuropathique sera traitée le plus souvent par des antidépresseurs ou des anti-épileptiques.

Depuis 2002, la spécialité ACTIQ® est disponible à l'officine dans le cadre du traitement des accès douloureux paroxystiques du cancer. Il s'agit d'une matrice de poudre comprimée fixée à un applicateur en plastique. Ce médicament présente un intérêt par son caractère innovant. En effet, sa forme et sa voie d'administration sont des éléments novateurs dans le domaine de la douleur cancéreuse voire de la douleur au sens large.

Mots clés : douleur, nociception, cancer, voie buccale, innovation galénique.

Faculté de pharmacie  
2, rue du docteur Marcland  
87025 LIMOGES CEDEX