



Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé)



Rapport abrégé

Ce rapport abrégé est issu d'un rapport intégral validé en septembre 2002 et prochainement disponible sur le site de la FNCLCC (www.fnclcc.fr/sor.htm)



Validation du rapport original : 1996

Validation de la dernière mise à jour : septembre 2002



Société d'Étude et de Traitement de la Douleur

Société d'Étude et de Traitement de la Douleur
Chapitre Français de l'IASP

Membres du groupe de travail

Ivan KRAKOWSKI, coordonnateur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre les Nancy
Serge THEOBALD, méthodologiste, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Laurent BALP, anesthésiste – réanimateur, Centre hospitalier, Lons Le Saunier
Marie-Pierre BONNEFOI, pharmacienne, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre les Nancy
Giselle CHVETZOFF, oncologue médicale, Centre Léon Bérard, Lyon
Olivier COLLARD, médecin généraliste (douleur), Clinique Sainte Clothilde, La Réunion
Elisabeth COLLIN, médecin généraliste (douleur), Hôpital Salpêtrière, Paris
Monique COUTURIER, pharmacienne, Centre Hospitalier Pierre Le Damany, Lannion
Thierry DELORME, médecin généraliste (douleur), Institut Curie, Paris
Roseline DUCLOS, néphrologue (douleur), Centre hospitalier, Le Mans
Alain ESCHALIER, pharmacologue, CHU Faculté de médecine, Clermont Ferrand
Bernard FERGANE, anesthésiste – réanimateur, Hôpital Jean Minjot, Besançon
François LARUE, anesthésiste – réanimateur, Centre Hospitalier, Longjumeau
Marc MAGNET, oncologue médical, Soins et Santé - HAD, Caluire
Christian MINELLO, anesthésiste – réanimateur, Centre G.F Leclerc, Dijon
Marie-Louise NAVEZ, anesthésiste – réanimateur, Hôpital de Bellevue, St Etienne
Anne RICHARD, anesthésiste – réanimateur, CHU, St Etienne
Bruno RICHARD, médecin interniste, Centre Hospitalier Universitaire Caremeau, Nîmes
Sylvie ROSTAING-RIGATTIERI, anesthésiste – réanimateur, Hôpital St Antoine, Paris
Hubert ROUSSELOT, médecin généraliste, Centre de moyen séjour et convalescence, Charleville Sous Bois
Nadia SANTOLARIA, pharmacienne, Hôpital Gaston Doumergue, Nîmes
Gérard TORLOTING, anesthésiste – réanimateur, Centre Hospitalier du Parc, Sarreguemines
Sophie TOUSSAINT, médecin généraliste (soins palliatifs), Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre les Nancy
Nicole VUILLEMIN, médecin généraliste (douleur), Centre hospitalier, Mulhouse
Jean Philippe WAGNER, oncologue médical, Clinique de L'orangerie, Strasbourg
Nicolas FABRE, méthodologiste adjoint, FNCLCC, Paris

Relecteurs

(juillet 2002)

J.P ALIBEU, anesthésiste, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble
A. AUBREGE, généraliste, Villers lès Nancy
E. BISOT, généraliste, Coullons
F. BOUREAU, neurophysiologiste, Hôpital St Antoine, Paris
L. BRASSEUR, anesthésiste – réanimateur, Hopital Ambroise Pré, Boulogne
B. BURUCOA, soins palliatifs, Hôpital St André, Bordeaux
J.B. CAILLET, anesthésiste – réanimateur, Hôpital Louis Pradel, LYON
L. CHASSIGNOL, médecin généraliste « douleur », Centre hospitalier, Privas
F. CHAST, pharmacien, Hôpital Hôtel Dieu, Paris
P. CLERC, généraliste, Issy les Moulineaux
P. COLOMBAT, médecin interne, Centre Hospitalier Universitaire, Tours
R. COULOUMA, anesthésiste algologue, Centre Val d'Aurelle, Montpellier
D. D'HEROUVILLE, président de l'SFAP, Association François-Xavier Bagnoud, Paris
M. DI PALMA, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
S. DONNADIEU, anesthésiste – réanimateur, Hôpital Georges Pompidou, Paris
C. DORMARD, généraliste, Saclay
G. DUCABLE, anesthésiste – réanimateur, Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicole, Rouen
M. DURAND, radiothérapeute, Institut Bergonié, Bordeaux
P. FARGEOT, oncologue médicale, Centre Georges François Leclerc, Dijon
L. FEUVRET, oncologue radiothérapeute, Centre Médico-chirurgical, Chaumont
J.C. FONDRAS, anesthésiste, Centre Hospitalier, Bourges
J.M. GOMAS, soins palliatif, Centre hospitalier Ste Perrine, Paris
G. GANEM, oncologue médical, Centre Jean Bernard, Le Mans
M.T. GATT, Soins palliatifs, Hôpital de Avicenne, Bobigny
F. HIRSZOWSKI, généraliste, Paris
B. HOERNI, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
S.D . KIPMAN, psychiatre, Paris
A. MARGOT-DUCLOT, médecin généraliste douleur, Fondation Rothschild, Paris
J. MEYNADIER, anesthésiste, Centre Oscar Lambret, Lille
A. MILLET, généraliste, Tarcenay
S. MONIN, directrice infirmière, Hôpital Necker, Paris
A. MULLER, anesthésiste réanimateur, Hôpital Civil, Strasbourg
J. PENY, anesthésiste - réanimateur , Centre François Baclesse, Caen
D. ROY, anesthésiste – réanimateur, Clinique Mutualité de la Sagesse, Rennes
G. SIMMONET, biologiste, CHU Faculté de médecine, Bordeaux
M. SINDOU, neurochirurgien, Hôpital neurologique, Lyon
D. SOMMELET, oncologue hémathologue pédiatre, Centre Hospitalier Universitaire, Vandoeuvre-lès-Nancy
A. SUC, oncologue pédiatre, Centre Hospitalier Universitaire Purpan, Toulouse

Comité d'organisation des SOR

- T. Philip**, directeur des SOR, pédiatre, FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
B. Fervers, directeur-adjoint des SOR, oncologue médical, FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
P. Bey, radiothérapeute, représentant du Conseil d'administration de la FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
D. Maigne, délégué général de la FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
- A. Bataillard**, coordinatrice des SOR spécialistes, médecin généraliste, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
G. Gory-Delabaere, méthodologiste, pharmacien, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
M. Haugh, méthodologiste, biochimiste, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
F. Farsi, référent réseau, médecin de santé publique, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
E. Luporsi, méthodologiste associé, oncologue médical, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
S. Theobald, méthodologiste associé, médecin de santé publique, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
L. Bosquet, méthodologiste-adjoint, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
N. Fabre, méthodologiste-adjoint, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
S. Rousmans, méthodologiste-adjoint, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
- S. Brusco**, méthodologiste, FNCLCC, Paris (SOR Savoir Patient)
J. Carretier, méthodologiste, chargé de mission en santé, FNCLCC, Paris (SOR Savoir Patient)
V. Delavigne, linguiste, FNCLCC, Paris (SOR Savoir Patient)
L. Leichnam-Dugarin, méthodologiste, chargée de mission en santé, FNCLCC, Paris (SOR Savoir Patient)
- S. Guillo**, documentaliste scientifique, FNCLCC, Paris (Documentation)
A.G. Guy, technicienne documentaliste, FNCLCC, Paris (Documentation)
- S. Debuiche**, responsable administrative, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
H. Borges-Paninho, chargée de la gestion des documents, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
E. Esteves, secrétaire, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
D. Ropé, assistante, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)

Correspondance

Dr Ivan Krakowski
FNCLCC – Standards, Options, Recommandations
101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13
Téléphone : 01 44 23 04 04
Fax : 01 44 23 04 17
E-mail : sor@fnclcc.fr

Table des matières

Les Standards, Options et Recommandations	5
Le projet SOR	5
Propriété intellectuelle	5
Sources de financement	5
Partenariat scientifique	5
Définition des Standards, Options et Recommandations	5
Définition des niveaux de preuve	6
1 Introduction	7
2 Objectifs	7
3 Méthodologie d'élaboration des standards, options et recommandations sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour	7
4 Synthèse des standards, options et recommandations	8
4.1 Principes généraux	8
4.2 Les antalgiques non opioïdes (premier niveau OMS)	9
4.3 Classification des opioïdes	10
4.4 Les antalgiques opioïdes faibles (deuxième niveau OMS)	10
4.5 Les antalgiques opioïdes forts (troisième niveau OMS).....	10
4.5.1 <i>La morphine</i>	10
4.5.2 <i>Les autres opioïdes</i>	11
4.5.3 <i>Titration</i>	12
4.5.4 <i>Prescription</i>	12
4.6 Les effets indésirables de la morphine orale	12
4.7 La rotation des opioïdes	13
4.8 Précautions d'emploi, compatibilité, associations médicamenteuses et opioïdes	14
4.9 Conduite à tenir en cas de surdosage par opioïdes	14
4.10 Les traitements relevant d'équipes spécialisées	15
Références bibliographiques	15

LES STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS

Le projet SOR

L'opération "Standards, Options et Recommandations" (SOR) en cancérologie a été initiée par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) en 1993. Il s'agit d'un travail coopératif national des Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC) avec la participation active d'experts des secteurs public et privé et de sociétés savantes. L'objectif de l'opération SOR est d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins aux patients atteints de cancer en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable. Le projet comprend la définition de recommandations pour la pratique clinique en cancérologie, leur diffusion vers les cliniciens et l'évaluation de leur impact.

La méthodologie d'élaboration des SOR repose sur une revue et une analyse critique des données scientifiques disponibles menées par un groupe de travail pluridisciplinaire. Cette méthode dite « mixte » combine le niveau de preuve scientifique et l'accord d'experts. La validation des recommandations est assurée par des experts indépendants, extérieurs au groupe de travail.

Les SOR ne se substituent pas au jugement clinique des médecins. Ils sont publiés sous forme de monographie, d'articles de revue, de cédérom et sur Internet (<http://www.fnclcc.fr/sor.htm>).

Les SOR sont mis à jour en fonction des nouvelles données scientifiques ou de l'émergence de nouveaux consensus d'experts.

Propriété intellectuelle

Les SOR sont une œuvre collective créée par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) et protégée par les dispositions du Code de la propriété intellectuelle. La FNCLCC est par conséquent titulaire du droit d'auteur sur cette œuvre, et donc investie des droits patrimoniaux sur les SOR. La FNCLCC peut seule décider de l'existence et des modalités de reproduction, publication, traduction ou diffusion des SOR.

Sources de financement

Le projet SOR bénéficie d'un soutien financier du ministère de la Santé, de la famille et des personnes handicapées, de la Ligue nationale contre le cancer, des CRLCC et de la Fédération Hospitalière de France.

Le partenariat avec l'industrie pharmaceutique ne concerne que la diffusion sans aucune implication scientifique et financière dans la phase d'élaboration.

Partenariat scientifique

Ces recommandations ont été élaborées en collaboration avec la Société d'Etude et de Traitement de la Douleur (SETD).

Définition des Standards, Options et Recommandations

La définition des **Standards, Options et Recommandations**, accompagnés du niveau de preuve, repose sur les meilleures preuves scientifiques disponibles au moment de leur rédaction (*best available evidence*), pouvant être selon le sujet, des méta-analyses, des essais randomisés ou des études non randomisées. Lorsque les preuves scientifiques font défaut pour un point particulier, le jugement est basé sur l'expérience professionnelle et le consensus du groupe d'experts ("accord d'experts").

La définition des Standards, Options et Recommandations

Standards	Interventions pour lesquelles les résultats sont connus et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, à l'unanimité .
Options	Interventions pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, par la majorité . Les options sont toujours accompagnées de recommandations.
Recommandations	Elles ont pour but, lorsqu'il existe plusieurs options, de hiérarchiser ces options en fonction du niveau de preuve. Les recommandations permettent également aux experts d'exprimer des jugements et des choix concernant notamment des situations d'exception et indications spécifiques ainsi que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.

Définition des niveaux de preuve

Le niveau de preuve est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérée selon la classification suivante :

La définition des niveaux de preuve	
Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.
Accord d'experts	Il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

NB : pour plus de détails, (cf. *Méthodologie de développement des SOR*) [1] [2].

1 INTRODUCTION

Le malade est en droit d'attendre que tous les moyens thérapeutiques visant à réduire sa souffrance soient mis en œuvre. Si ces remarques relèvent aujourd'hui de l'évidence, l'évaluation récente du plan ministériel triennal contre la douleur par la Société Française de Santé Publique [3] ainsi que l'observation quotidienne montrent que la sensibilisation et la formation des professionnels doit se poursuivre. La prise de conscience institutionnelle de l'impérieuse nécessité de faire barrage à la douleur cancéreuse est récente. Ainsi, en 1996, un groupe de travail mis en place par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) publiait des recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant [4].

2 OBJECTIFS

Face à l'évolution des connaissances et des pratiques, la mise à jour des recommandations est nécessaire. L'évolution des pratiques fait que l'ensemble des recommandations n'a pas été actualisé de façon synchrone. Ce document ne concerne donc que « les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte ». L'actualisation d'autres chapitres des recommandations précédentes [4] est en cours avec d'autres experts dans le cadre de la collaboration FNCLCC et SETD (Société d'Etude et de Traitement de la Douleur, chapitre français de l'IASP. Groupe « Douleur Cancer »).

En conséquence, les objectifs de ce document sont en partie à rapprocher de ceux déjà définis en 1996 [4]:

- offrir aux médecins un document de référence basé sur une synthèse de la littérature pour traiter la douleur cancéreuse par excès de nociception chez l'adulte ;
- donner les règles d'utilisation des opioïdes dont le nombre s'est accru et le maniement notablement modifié et faire disparaître toute crainte concernant les risques de toxicomanie chez les malades cancéreux algiques bien traités.

Les traitements coantalgiques et les méthodes relevant d'équipes spécialisées seront l'objet d'autres actualisations à partir du SOR de 1996 [4]. Ils ne sont pas détaillés dans le cadre de cette mise à jour.

3 METHODOLOGIE D'ELABORATION DES STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS SUR LES TRAITEMENTS ANTALGIQUES MEDICAMENTEUX DES DOULEURS CANCEREUSES PAR EXCES DE NOCICEPTION CHEZ L'ADULTE, MISE A JOUR

Le chapitre « traitements antalgiques médicamenteux » du document publié en 1996 a fait l'objet d'une relecture par le groupe de travail afin d'identifier les éléments à mettre à jour [4].

Les questions à traiter et les mots-clés s'y rapportant ont été identifiés par le groupe d'experts et le méthodologiste.

Pour chaque question posée, à partir des mots-clés et des articles significatifs transmis par les experts, une équation de recherche a été établie.

La recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données *Medline*® et élargie à *Embase*® pour certaines questions. Elle a porté sur la période janvier 1994 à mars 1999. La recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues anglaise ou française. Le groupe de travail a enrichi la bibliographie par des références complémentaires.

Après sélection et analyse critique des articles, le groupe de travail a proposé des « Standards » et des « Options » pour la prise en charge de ces malades. Des « Recommandations » fondées sur des preuves scientifiques ou sur un consensus d'experts ont été élaborées en accord avec la méthodologie des SOR [2].

Il est important de noter que très peu d'essais randomisés ont été retrouvés et que leurs conclusions sont généralement de faible portée. En conséquence, de nombreuses informations contenues dans ce document reflètent « l'état de l'art » sur le sujet en France et relèvent de l'accord d'experts (lorsque les preuves scientifiques font défaut pour un point particulier, le jugement est basé sur l'expérience professionnelle et le consensus du groupe d'experts (cf. *supra*)).

Ce document a été revu par des experts indépendants. Les SOR sont considérés comme validés lorsque les membres du groupe de travail donnent leur accord pour publication.

Ce rapport abrégé a été élaboré à partir d'une version intégrale prochainement disponible sur le site de la FNCLCC à l'adresse suivante : <http://www.fnclcc.fr/sor.htm>.

4 SYNTHÈSE DES STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS

Le traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception chez le malade cancéreux s'appuie encore en partie sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - WHO) publiées initialement en 1986 [5].

Les autres types de douleurs, notamment de type neuropathique, font appel à d'autres recommandations en cours d'élaboration à partir du SOR de 1996 [4], de même que l'évaluation de la douleur, les traitements coantalgiques et les méthodes relevant d'équipes spécialisées.

4.1 Principes généraux

Les traitements antalgiques doivent en permanence être adaptés aux situations cliniques (standard, accord d'experts).

Parmi les critères de choix du traitement (étiologie, âge, état général, antécédents, effets indésirables potentiels, etc), les mécanismes physiopathologiques de la douleur sont essentiels.

La stratégie proposée par l'OMS pour la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception articulée autour de cinq principes essentiels reste globalement pertinente (standard, accord d'experts) :

- Prescription par voie orale,
- Prescription à intervalles réguliers,
- Prescription en respectant l'échelle de l'OMS à trois niveaux, (figure 1)
- Prescription personnalisée,
- Prescription avec un constant souci du détail.

La prescription doit être écrite et expliquée, doit anticiper les accès douloureux spontanés ou provoqués et les effets indésirables, et être réévaluée régulièrement (standard, accord d'experts).

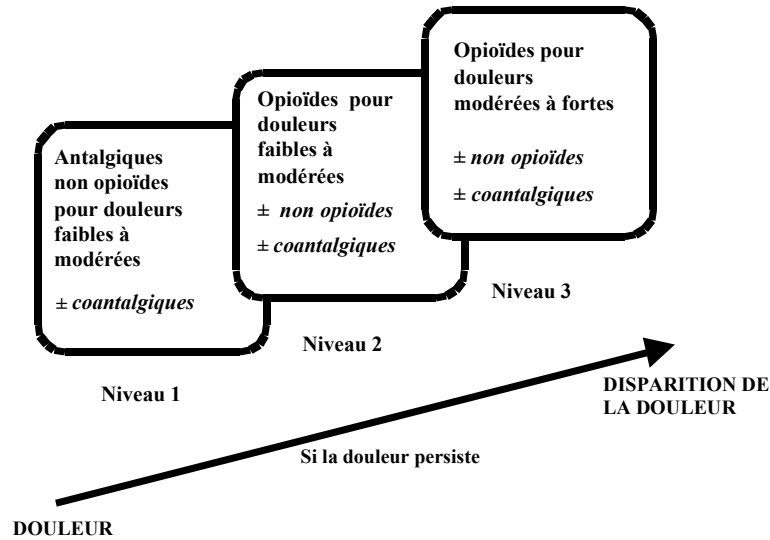
Le délai d'évaluation et de changement de niveau doit être absolument adapté à la durée d'action de l'antalgique et à l'intensité de la douleur (standard, accord d'experts).

Il ne faut pas utiliser simultanément deux produits de la même classe pharmacologique ayant la même cinétique, par exemple 2 opioïdes à libération prolongée (standard, accord d'experts).

L'utilisation de coantalgiques doit être envisagée systématiquement à chaque niveau de l'échelle antalgique OMS (standard, accord d'experts).

La prescription d'opioïdes forts d'emblée est une possibilité en cas de douleur très intense (option, accord d'experts).

Figure 1 : Echelle thérapeutique d'après l'OMS



NB : La version originale de l'échelle O.M.S. est présentée sous la forme de marches d'escalier.

4.2 Les antalgiques non opioïdes (premier niveau OMS)

Les antalgiques non opioïdes doivent être utilisés pour les douleurs faibles à modérées (standard, accord d'experts).

Les antalgiques non opioïdes (niveau 1 OMS) peuvent être associés aux antalgiques opioïdes (niveaux 2 et 3 OMS) (option, accord d'experts).

Le paracétamol est recommandé en première intention dans les douleurs faibles à modérées à la dose de 1000 mg toutes les 4 à 6 heures (recommandation, accord d'experts).

La dose maximale fixée par l'AMM est de 4g/j.

Le paracétamol peut avoir une toxicité hépatique au-delà des doses recommandées. Ceci justifie une précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique (recommandation, accord d'experts).

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est recommandée dans le traitement des douleurs inflammatoires, notamment les douleurs osseuses (recommandation, accord d'experts).

L'association AINS / Méthotrexate est formellement déconseillée (standard, accord d'experts).

Avec les AINS, le risque particulier d'association avec les chimiothérapies néphrotoxiques (notamment le cisplatine) et cytopéniantes doit être souligné (standard, accord d'experts).

L'apparition de signes digestifs alors que le malade prend des AINS doit faire reconsidérer l'utilité du traitement AINS, et/ou l'opportunité d'une gastroscopie, et/ou la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons (standard, accord d'experts).

Les inhibiteurs de la COX2 n'ont pas été étudiés chez l'homme dans le contexte de la douleur cancéreuse et ces produits n'ont pas d'AMM en cancérologie. Pour cette raison, ils n'ont pas actuellement d'indication particulière en cancérologie.

Le néfopam et la floctafénine ne sont pas indiqués en première intention dans les douleurs cancéreuses chroniques (recommandation, accord d'experts).

La prescription de noramidopyrine est déconseillée, sauf situations particulières, en raison de la survenue de réactions immuno-allergiques graves et imprévisibles (recommandation, accord d'experts).

4.3 Classification des opioïdes

Selon leur efficacité antalgique, on distingue les opioïdes dits « faibles » pour les douleurs modérées (niveau 2 OMS - inscription sur la liste I) et les opioïdes dits « forts » pour les douleurs modérées à fortes (niveau 3 OMS - inscription sur « la liste des prescriptions spéciales » sauf la buprénorphine et la nalbuphine inscrites sur la liste I).

Les opioïdes sont classés en trois catégories en fonction de leur action sur les récepteurs : agonistes purs, agonistes partiels-antagonistes ou agonistes-antagonistes.

Les agonistes antagonistes, les agonistes partiels antagonistes et les agonistes purs ne doivent pas être prescrits simultanément (standard, accord d'experts).

4.4 Les antalgiques opioïdes faibles (deuxième niveau OMS)

Les antalgiques opioïdes faibles doivent être utilisés dans les douleurs d'intensité modérée (standard, accord d'experts).

Les antalgiques opioïdes faibles peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antalgique de niveau 1 (option, accord d'experts).

Les produits suivants peuvent être utilisés : codéine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, tramadol (option, accord d'experts). Il n'existe pas de critère absolu de choix entre les différents produits.

Le tramadol ne doit pas être associé aux inhibiteurs des monoamines oxydases (standard, accord d'experts).

Il est recommandé d'utiliser le tramadol avec précaution en cas de risque d'épilepsie et notamment en cas d'association avec les antidépresseurs (recommandation, accord d'experts).

Il est recommandé de ne pas associer dextropropoxyphène et carbamazépine car cela augmente le taux plasmatique de carbamazépine (recommandation, accord d'experts).

La constipation doit être prévenue systématiquement lors de l'utilisation de codéine (standard, accord d'experts).

4.5 Les antalgiques opioïdes forts (troisième niveau OMS)

Les antalgiques opioïdes forts doivent être utilisés dans les douleurs d'intensité modérée à forte (standard, accord d'experts).

4.5.1 La morphine

Sauf situation particulière, la morphine orale est l'opioïde de niveau 3 OMS de première intention (standard, accord d'experts).

L'utilisation de la morphine orale doit être précoce en cas de douleur résistante aux traitements de niveaux 1 et 2 (standard, accord d'experts).

La morphine doit être prescrite sous forme orale, soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération immédiate (LI), soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à

libération prolongée (LP), soit en solution de chlorhydrate de morphine (préparations magistrales ou commercialisées) (standard, accord d'experts).

Dans tous les cas, chez un malade traité auparavant par un autre opioïde fort, la dose de départ de morphine doit être adaptée en tenant compte des coefficients de conversion de doses équiantalgiques (standard, accord d'experts).

Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les malades ayant un traitement de fond par opioïdes (standard, accord d'experts).

Compte tenu du recours possible aux interdoses, il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion (standard, accord d'experts).

Lorsque l'administration par voie orale est impossible, l'administration transcutanée (fentanyl) ou parentérale continue (morphine) avec antalgie autocontrôlée est privilégiée par rapport aux autres voies plus invasives (option, accord d'experts).

Le choix des doses doit tenir compte des rapports équiantalgiques (recommandation, accord d'experts).

Les autres voies d'administration de la morphine et des opioïdes sont d'indications rares. Elles doivent être utilisées en tenant compte du ratio bénéfique / risque mais aussi de la formation des personnels, de l'entourage et des contraintes du suivi, notamment à domicile (recommandation, accord d'experts).

Un traitement par opioïdes (notamment par la morphine orale) ne doit jamais être interrompu brutalement (standard, accord d'experts).

Aucun protocole précis pour diminuer le traitement n'a été validé.

Une diminution progressive par paliers de 30 à 50 % en une semaine environ en se basant sur la clinique (réapparition de la douleur, apparition d'un syndrome de sevrage) est proposée pour arrêter la morphine (recommandation, accord d'experts).

4.5.2 Les autres opioïdes

La buprénorphine ne peut être recommandée en tant qu'opioïde de niveau 3 OMS depuis la mise à disposition d'autres opioïdes (recommandation, accord d'experts).

L'utilisation des patches de fentanyl à 25 µg/h est une option thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde en cas de douleurs stables, c'est-à-dire sans paroxysme fréquent, sans douleur intense justifiant une voie injectable en raison de sa rapidité d'action, dans les situations suivantes (option, accord d'experts) :

- Voie orale impossible dont nausées et vomissements rebelles au traitement.
- Risque occlusif.
- Malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhée profuse, etc.
- Insuffisance rénale chronique modérée (excrétion rénale prédominante essentiellement sous forme de métabolites inactifs).
- Polymédication orale gênante pour le malade.

L'hydromorphone est indiquée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts).

L'oxycodone est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts).

La péthidine a perdu de son intérêt en tant qu'opioïde de niveau 3 OMS depuis la mise à disposition d'autres opioïdes (option, accord d'experts).

Le fentanyl transmuqueux est uniquement un traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades présentant des douleurs chroniques

d'origine cancéreuse (option, accord d'experts). Son prix doit être pris en considération (recommandation, accord d'experts).

4.5.3 Titration

La titration initiale et ultérieure (réajustement posologique) des opioïdes de niveau 3 peut se faire, soit par une forme à libération prolongée associée à une forme à libération immédiate, soit par une forme à libération immédiate seule, notamment chez les malades « fragiles » (option, accord d'experts).

Au moment de la titration initiale, une auto-évaluation (notamment à domicile) ou une hétéro-évaluation quotidienne voire pluri-quotidienne de la douleur est nécessaire afin de juger de l'efficacité antalgique et de détecter les effets indésirables (standard, accord d'experts).

Il n'y a pas de limite supérieure aux doses d'opioïdes agonistes purs tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés (standard, accord d'experts).

Les interdoses doivent être calculées en fonction de la dose journalière d'opioïdes (standard, accord d'experts).

Chaque interdose d'opioïde à libération immédiate correspond à 10 % de la dose journalière d'opioïde à libération prolongée (recommandation, accord d'experts).

En cas de douleurs mal soulagées, le malade peut prendre une interdose toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures avant d'en référer au médecin (option, accord d'experts). Si le malade n'est pas soulagé après ces 4 prises successives, une réévaluation, éventuellement en hospitalisation, est nécessaire (recommandation, accord d'experts).

4.5.4 Prescription

En ville, les prescriptions d'opioïdes doivent être rédigées en toutes lettres sur des ordonnances sécurisées.

Toutes les formes orales de morphine et la plupart des opioïdes peuvent être prescrits pour une période maximale de 28 jours.

Pour les formes injectables, la prescription est limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'utilisation d'un « système actif de perfusion ».

À l'hôpital, la prescription ne nécessite pas obligatoirement une ordonnance sécurisée et dans la pratique elle peut varier en fonction du circuit du médicament adopté par chaque établissement.

En cas de vol ou de perte d'ordonnances sécurisées, il faut faire une déclaration au Conseil départemental de l'Ordre, à l'Inspection régionale de la pharmacie ainsi qu'au Commissariat de Police ou à la Gendarmerie du lieu d'exercice.

4.6 Les effets indésirables de la morphine orale

Les opioïdes partagent tous globalement les mêmes effets indésirables. Les "Standard, Options, Recommandations" ci-dessous concernent la morphine orale.

Il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle des malades à la survenue de ces effets indésirables.

La survenue d'effet indésirable n'est pas synonyme de surdosage.

Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique. Ce n'est pas un signe de surdosage.

Les risques de surdosage sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours.

La dépendance psychique est exceptionnelle chez les malades cancéreux.

La tolérance ou accoutumance (*tolerance* en anglais) et la dépendance physique ne posent pas de problème particulier chez les malades traités par morphine orale pour une douleur cancéreuse. La dépendance physique nécessite d'assurer la continuité de la prescription et d'éviter la co-prescription agoniste - antagoniste des récepteurs opioïdes.

La somnolence survient essentiellement lors de la phase de titration du traitement et disparaît en quelques jours. La persistance ou la réapparition d'une somnolence au-delà de quelques jours doit faire rechercher un trouble métabolique, une potentialisation par des traitements associés (standard, accord d'experts).

Si le traitement par morphine semble en cause, les options sont une diminution de la posologie de la morphine orale ou un changement d'opioïde (rotation) (option, accord d'experts).

Une diminution de la posologie de la morphine orale sera privilégiée en cas de bon contrôle de la douleur (recommandation, accord d'experts).

Mise à part la constipation, les autres effets indésirables tendent à disparaître dans les premiers jours ou premières semaines du traitement par morphine orale.

Le malade doit être informé de la possibilité de survenue des effets indésirables, notamment les plus fréquents : constipation, nausées, somnolence (standard, accord d'experts).

Pour éviter la constipation, un traitement laxatif doit être prescrit pendant toute la durée du traitement associé à des mesures hygiéno-diététiques (standard, accord d'experts).

En cas d'apparition de nausées et vomissements en cours de traitement, il faut avant tout éliminer d'autres causes et prescrire un traitement antiémétique pendant quelques jours (standard, accord d'experts).

Chez le malade asthmatique et/ou insuffisant respiratoire, la prescription d'opioïdes n'est pas contre-indiquée (standard, accord d'experts).

Lorsque la morphine orale entraîne des effets indésirables rebelles, les options sont le changement de mode d'administration ou le changement d'opioïde (rotation, *cf. infra*) :

- L'existence de douleurs très instables et intenses oriente plutôt vers une voie intraveineuse ou sous-cutanée avec antalgie autocontrôlée (option, accord d'experts).
- Dans les autres situations (douleurs stables et/ou modérées), la rotation et/ou la voie intraveineuse ou sous-cutanée avec antalgie autocontrôlée sont des possibilités (option, accord d'experts).

4.7 La rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes se définit par le changement d'un opioïde par un autre et se justifie lorsqu'il survient une diminution du ratio bénéfice / risque.

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

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

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone (option, accord d'experts).

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

La survenue d'effets indésirables lors de l'augmentation des doses chez un malade n'implique pas systématiquement une rotation des opioïdes (recommandation, accord d'experts).

La rotation doit tenir compte des doses équianalgiques, mais il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion (recommandation, accord d'experts).

4.8 Précautions d'emploi, compatibilité, associations médicamenteuses et opioïdes

Toute utilisation d'opioïdes par voie parentérale impose le respect des compatibilités physico-chimiques avec tout autre produit associé et le risque d'effets indésirables lié à l'association (standard, accord d'experts).

En cas d'insuffisance métabolique, notamment hépatique ou rénale, les mêmes précautions s'imposent pour les opioïdes niveaux 2 et 3 OMS (standard, accord d'experts).

En cas d'insuffisance métabolique, la prescription sera prudente et orientée de la façon suivante (recommandation, accord d'experts) :

- Recours à des opioïdes en tenant compte de leur voie métabolique préférentielle et de leurs métabolites actifs.
- Utilisation des formes orales ou parentérales à libération immédiate.
- Utilisation de demi doses au maximum ; des doses très inférieures pouvant être utilisées en fonction de l'importance de l'insuffisance métabolique.
- Titration rigoureuse avec observation de l'efficacité et de la durée d'action de la première dose pour déterminer doses et intervalles ultérieurs. Après quelques jours à doses stables, il est possible d'envisager éventuellement le recours à une forme à libération prolongée avec utilisation si nécessaire d'interdoses.

Chez des malades ayant un intestin grêle court ou radique, l'utilisation de formes d'action rapide ou immédiate est préconisée dans un premier temps. (recommandation, accord d'experts).

Chez le sujet âgé, une réduction des doses et/ou une augmentation des intervalles de prises est recommandée. La titration selon les règles permet la meilleure adaptation possible du traitement (recommandation, accord d'experts).

4.9 Conduite à tenir en cas de surdosage par opioïdes

Le surdosage par morphine orale, et par opioïdes en général, est caractérisé principalement par une somnolence croissante. Celle-ci s'accompagne d'une insuffisance respiratoire caractérisée par une bradypnée par augmentation du temps de pause expiratoire (risque d'apnée).

Les risques de surdosage sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours.

Le traitement de la dépression respiratoire sévère (fréquence respiratoire inférieure à 8/min. environ) est assuré principalement par l'arrêt de l'opioïde, la stimulation du malade, une oxygénothérapie, l'injection de naloxone. Une surveillance permanente est nécessaire, voire un transfert médicalisé en réanimation, notamment si le malade est à domicile (standard, accord d'experts).

En l'absence de protocole validé dans la littérature, le protocole « naloxone » suivant est recommandé (recommandation, accord d'experts).

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

Dans les autres situations de surdosage, il est proposé une « fenêtre thérapeutique » adaptée à la demi-vie d'action et à l'intensité des symptômes (standard, accord d'experts).

Au moindre doute, la situation doit être examinée avec un anesthésiste-réanimateur pour confirmer les modalités thérapeutiques et de surveillance (standard, accord d'experts).

4.10 Les traitements relevant d'équipes spécialisées

Les traitements relevant d'équipes spécialisées sont :

- L'emploi d'antagonistes des récepteurs NMDA (kétamine...) à visée antalgique.
- La voie intrathécale.
- La voie péridurale.
- La voie intracérébroventriculaire.
- Les blocs anesthésiques ou neurolytiques, chirurgie de section, neurostimulations.
- La destruction de métastases hépatiques ou osseuses par embolisation, alcoolisation ou radiofréquence, la cimentoplastie ou la radiothérapie métabolique de métastases osseuses.

Leurs indications restent sujettes à débat entre des experts trop peu nombreux et en l'absence d'un nombre suffisant d'études contrôlées, elles ne sont pas développées dans ce document.

Ces traitements relèvent d'équipes spécialisées et ont des indications rares. Il est recommandé qu'ils soient implémentés par une équipe, dotée du plateau technique adéquat (recommandation, accord d'experts).

Ces traitements ne doivent être mis en œuvre qu'après s'être assuré qu'un suivi régulier pourra être effectué par un médecin et un personnel formés à leur maniement (recommandation, accord d'experts).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fervers B, Bonichon F, Demard F, Heron JF, Mathoulin S, Philip T, *et al.* Méthodologie de développement des standards, options et recommandations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. *Bull Cancer* 1995; 82 : 761-7.
2. Fervers B, Hardy J, Blanc-Vincent MP, Theobald S, Bataillard A, Farsi F, *et al.* SOR: project methodology [Internet]. *Electronic Journal of Oncology* 2001; 1 : 1-12.
3. SFSP. [online]. 06/2002. Available: URL: <http://www.sfsp-france.org/Plan-Lutte-Douleur/Plan-Lutte-Douleur.htm>.
4. Krakowski I, Falcoff H, Gestin Y, Goldberg J, Guillain H, Jaulmes F, *et al.* Recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant. *Bull Cancer* 1996; 83 : 9s-79s.
5. World Health Organisation. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organisation, 1986.