

## Annexe

### Traduction française des recommandations de l'EAPC, à partir de l'article du Br J of Cancer, 2001 ; 84 : 587-593

La morphine et les autres opioïdes dans le traitement de la douleur due au cancer: Les recommandations de l'Association Européenne de Soins Palliatifs. Ce travail a été réalisé par un Groupe d'Experts du Réseau de Recherche de l'Association Européenne de Soins Palliatifs

Résumé: un groupe d'experts de l'Association Européenne de Soins Palliatifs a revu et mis à jour les recommandations déjà publiées sur l'utilisation de la morphine dans le traitement de la douleur due au cancer. Elles devraient apporter une aide dans la prescription de la morphine et des autres opioïdes du niveau III de l'OMS introduits ces dernières années dans de nombreux pays.

Cet article propose aussi des stratégies permettant de traiter la douleur dans des situations difficiles. Lorsque aucune preuve basée sur l'évidence n'est disponible il a été fait appel à un consensus d'experts. Le niveau d'évidence est indiqué à chaque recommandation par une lettre.

La grande majorité des douleurs dues au cancer répondent à des traitements pharmacologiques qui utilisent des antalgiques administrés par voie orale, en association avec des médicaments adjuvants. Ce traitement est basé sur les recommandations de l'O.M.S. : une échelle propose une augmentation progressive, étape par étape des antalgiques. Il s'agit plus d'un concept que d'un protocole rigide et non modifiable (O.M.S., 1996). Ce schéma thérapeutique permet une très grande flexibilité dans le choix des médicaments, et l'échelle de l'OMS doit être surtout considérée comme une stratégie de prise en charge de la douleur due au cancer. Cette prise en charge symptomatique est intégrée dans le traitement spécifique de la maladie et avec les techniques non médicamenteuses.

L'efficacité de la méthode préconisée par l'OMS dans le traitement des douleurs modérées à sévères en explique son succès. La morphine est la molécule de référence du 3ème niveau de l'OMS ; en 1996 nous avons publié des recommandations pour l'utilisation de ce médicament dans la douleur due au cancer (Expert Working Group of the EAPC, 1996). Depuis, plusieurs autres opioïdes ont été mis à la disposition des praticiens, sous de nouvelles formes galéniques. Il y a peu d'essais contrôlés avec tirage au sort (RCTs) disponibles qui permettent des comparaisons directes entre les différents opioïdes ; il est donc difficile de recommander un choix en fonction des situations. Devant ce manque d'études scientifiques, l'association Européenne de soins palliatifs et son groupe d'experts a réexaminé les recommandations de 1996 et les a complétées en y intégrant l'utilisation des autres opioïdes (tableau 1). Le niveau d'évidence de chaque recommandation est indiqué (tableau 2).

#### 1. La morphine est l'opioïde à utiliser en première intention pour traiter la douleur modérée ou sévère du cancer (c)

La morphine est l'opioïde de niveau 3 auquel tous les autres opioïdes sont comparés ; c'est le produit le plus largement disponible dans une grande variété de présentations orales. La pratique clinique a fait apparaître que la morphine n'a pas d'effet plafond : les doses de morphine orale peuvent varier de 1 à 1000, voire plus encore .

#### Il persiste des craintes totalement infondées sur l'utilisation de la morphine :

La crainte du public et des médecins d'utiliser ce produit (Lasagna, 1965) a été longtemps sous-tendue par les risques potentiels d'abus. La peur de la toxicomanie, d'une sédation excessive, voire d'une dépression respiratoire a alimenté le manque d'utilisation de la morphine et encouragé les sous-dosages. Petit à petit l'expérience clinique documentée a prouvé que cette peur était infondée (Mc Quay 1999). Des doses régulières de morphine sont prescrites en toute sécurité, très tôt dans l'évolution de la maladie et peuvent être continuées pendant de nombreux mois. Pour les patients qui sont traités par de la morphine et dont la douleur s'améliore, il est tout à fait possible de réduire puis d'arrêter le traitement sans difficulté. Une somnolence diurne, une sensation vertigineuse ou l'impression de se «sentir dans du coton» se rencontrent souvent en début de traitement mais cela s'améliore dès que les douleurs sont stabilisées (en général en quelques jours). La plupart des patients qui reçoivent des doses stables de morphine ne font que très peu de troubles cognitifs ou de dysfonctionnements psychomoteurs. En particulier, des études qui indiquent que la conduite d'un véhicule n'est pas particulièrement modifiée chez des patient alertes qui reçoivent une dose stable de morphine (Vaino, 1995). Il en est de même pour les nausées et les vomissements, qui en début de traitement peuvent survenir chez environ 2 patients sur 3. En général ils s'amendent dans le temps. L'effet secondaire qui persiste et qui est le plus gênant est la constipation et l'utilisation préventive d'un laxatif est pratiquement toujours recommandée.

#### *Morphine: ses limites*

La biodisponibilité de la morphine par voie orale est mauvaise (20 à 30 %). Cela peut contribuer à une certaine difficulté à prévoir les réponses cliniques pour une dose donnée. Il existe de grandes variations interindividuelles dans l'estimation des doses nécessaires à l'obtention d'un effet antalgique (Glare et Walsh, 1991). Des métabolites actifs peuvent contribuer à la toxicité de la morphine, en particulier chez les patients qui souffrent d'une insuffisance rénale (Mc Quay, 1997). Certains types de douleurs ne répondent pas toujours bien ou très incomplètement à la morphine, en particulier

**Tableau 1** La morphine et les autres opioïdes dans le traitement de la douleur due au cancer

1. La morphine est l'opioïde à utiliser en première intention pour traiter la douleur modérée ou sévère du cancer <b>C</b>	a — qui sont déjà porteurs d'un cathéter intraveineux ; b — qui ont un œdème généralisé ; c — qui ont développé un érythème, des nodules ou des abcès stériles lors d'une perfusion sous-cutanée ; d — qui ont une circulation périphérique de mauvaise qualité...
2. La voie orale est la voie de référence pour administrer la morphine. Dans l'idéal, 2 formes galéniques sont requises : une forme à libération normale (pour déterminer la dose d'équilibre) et une forme à libération modifiée (pour le traitement de fond) <b>C</b>	12. Le rapport d'équianalgésie entre la morphine par voie orale et par voie intraveineuse est situé entre 1 : 2 et 1 : 3 <b>A</b>
3. Il est plus simple d'effectuer une titration en administrant de la morphine à libération normale toutes les 4 heures et en donnant la même dose pour les accès douloureux paroxystiques. Cette entre-dose « de secours » peut être administrée aussi souvent que le patient en a besoin (jusqu'à 1 fois par heure); il convient donc de réévaluer la dose de base tous les jours. La dose de fond doit alors être ajustée de manière à incorporer le total des entre-doses de morphine <b>C</b>	13. Nous ne recommandons par les voies d'administration buccale, sublinguale et par nébulisation pour la morphine parce qu'il n'existe actuellement aucune preuve d'un quelconque avantage clinique par rapport aux voies conventionnelles <b>B</b>
4. Si la douleur revient constamment avant que la dose suivante n'ait été donnée, la dose de base doit être augmentée. En général, des doses de morphine à libération normale ne doivent pas être prescrites plus souvent que toutes les 4 heures. Il ne faut pas administrer les morphines à libération modifiée plus souvent que toutes les 12 ou 24 heures (en fonction de la durée d'action de chaque produit). Lorsque les patients sont stabilisés avec une dose régulière de morphine par voie orale ils doivent toujours pouvoir accéder à des entre-doses de secours pour calmer les accès de douleurs aiguës paroxystiques <b>A</b>	14. Le citrate de fentanyl par voie transmuqueuse (O.T. F. C.) est un traitement efficace des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients déjà équilibrés par de la morphine orale ou tout autre opioïde du niveau 3 de l'OMS <b>A</b>
5. Dans plusieurs pays, la morphine à libération normale n'est pas disponible, et bien que son utilisation soit préférable pour obtenir un soulagement optimal de la douleur, une stratégie différente est recommandée, en débutant le traitement avec de la morphine à libération modifiée. L'intervalle entre les adaptations de la dose doit être espacé d'au moins 48 heures ce qui rallonge la phase de titration <b>C</b>	15. Pour réussir un traitement de la douleur avec des opioïdes, il faut non seulement que l'analgésie soit acceptable mais encore qu'il n'y ait pas trop d'effets secondaires. Si ces règles sont appliquées (recommandations de l'OMS et de l'EAPC, avec la morphine comme opioïde de niveau 3 de référence) un contrôle efficace de la douleur peut être obtenu pour la majorité des patients. Pour une petite frange de la population, obtenir un soulagement adéquat sans effets secondaires trop importants nécessite d'utiliser un autre opioïde ou d'avoir recours à l'administration d'un antalgique par voie médullaire et/ou d'utiliser des techniques de contrôle de la douleur non médicamenteuses <b>B</b>
6. Les patients qui reçoivent de la morphine à libération normale toutes les 4 heures peuvent prendre une double dose au coucher. Cela s'avère être un moyen simple et effectif, qui évite que le patient ne soit réveillé par la douleur <b>C</b>	16. Une petite proportion de patients développe des effets secondaires intolérables avec la morphine orale (malgré l'utilisation concomitante de médicaments adjuvants) et n'obtient pas un contrôle satisfaisant de la douleur. Chez ces patients il est recommandé de passer à un autre opioïde ou à une autre voie d'administration <b>B</b>
7. Il existe plusieurs formes galéniques de morphine à libération modifiée. À ce jour aucune étude ne permet de dire qu'il y a une différence substantielle dans la durée d'action, l'efficacité ou la puissance entre les comprimés, les gélules ou les solutions liquides de morphine à libération modifiée sur 12 heures. Cette pratique semble être valable pour les formes modifiées sur 24 heures <b>A</b>	17. Si l'hydromorphone et l'oxycodone sont toutes deux disponibles par voie orale sous forme à libération normale et sous forme à libération modifiée, elles peuvent être considérées comme des alternatives intéressantes à la morphine orale <b>A</b>
8. Lorsque les patients ne peuvent pas prendre la morphine par voie orale la voie sous-cutanée est choisie en premier. En général, il n'y a aucune indication à donner de la morphine par voie intramusculaire aux patients atteints de douleur chronique puisque l'administration par voie sous-cutanée est plus simple et moins douloureuse <b>C</b>	18. La méthadone est une autre alternative efficace mais qui peut-être plus compliquée à utiliser que les autres opioïdes en raison des grandes variations interindividuelles de sa demi-vie plasmatique, de son rapport d'équianalgésie et de sa durée d'action. Son utilisation par des non-spécialistes n'est pas conseillée <b>C</b>
9. Le rapport d'équianalgésie entre la morphine par voie orale et par voie sous-cutanée, est situé entre 1 : 2 et 1 : 3 (cela signifie qu'il faut entre 20 et 30 mg de morphine par voie orale pour obtenir la même efficacité que 10 mg de morphine par voie sous-cutanée) (C)	19. Le fentanyl transdermique est une alternative efficace à la morphine orale, mais il convient de le réserver aux patients dont la douleur est stable. Il est utile chez les patients qui ne sont pas à même de prendre de la morphine par voie orale ; c'est une option proposée en alternative à la perfusion sous-cutanée de morphine <b>B</b>
10. La voie sous-cutanée est la méthode de choix pour traiter les patients qui ont besoin d'une voie parentérale continue <b>C</b>	20. L'administration par voie médullaire (péridurale ou intrathécale) d'antalgiques opioïdes en association avec des anesthésiques locaux ou avec de la clonidine doit être envisagée dans des cas particuliers : quand la douleur est difficile à équilibrer, quand les effets secondaires deviennent intolérables malgré le bon usage des opioïdes associés à des non opioïdes, donnés par la bonne voie d'administration. <b>B</b>
11. La perfusion intraveineuse de morphine peut-être préférée chez certains patients <b>C</b>	

les douleurs d'origine neurogène. Jusque-là, il n'a pas été démontré qu'un autre opioïde avait quelque avantage que ce soit par rapport à la morphine, pour être considéré comme l'opioïde de première ligne pouvant la remplacer. Si la morphine demeure toujours notre premier choix, c'est surtout par habitude, par facilité à se la procurer et pour son coût acceptable, plutôt qu'en raison d'une supériorité prouvée par rapport à tout autre traitement opioïde.

**2. La voie orale est la voie de référence pour administrer la morphine. Dans l'idéal, 2 formes galéniques sont requises : une forme à libération normale (pour déterminer la dose d'équilibre) et une forme à libération modifiée (pour le traitement de fond) (C)**

La voie orale est la plus simple et celle qui paraît la plus acceptable pour le malade. Il y a de grandes variations interindividuelles dans

**Tableau 2** Consistance et force de chaque recommandation, selon l'AHPR, USA (Agence pour la Politique et la Recherche en matière de Santé)

A:	Au moins une étude contrôlée avec tirage au sort et de bonne qualité dans la littérature ayant un rapport direct avec le sujet (niveau de preuve Ia et Ib)
B:	Présence d'au moins une étude clinique bien construite, mais sans tirage au sort, ayant un rapport direct avec le sujet (niveau de preuve IIa, IIb et III)
C:	Le niveau de preuve est obtenu des experts composant le comité, et/ou d'expériences cliniques d'autorités reconnues. Cela confirme le manque d'étude de bonne qualité directement en rapport avec le sujet (niveau de preuve IV)

Niveau de preuve:

Ia	Basé sur une méta-analyse d'essais contrôlés avec tirage au sort
Ib	Basé sur au moins un essai contrôlé avec tirage au sort
IIa	Basé sur au moins une étude contrôlée, sans tirage au sort
IIb	Basé sur au moins une étude avec protocole de recherche
III	Basé sur des études descriptives, comme des études comparatives, des études de corrélation, et des cas cliniques dans un protocole
IV	Basé sur une commission d'experts ou l'opinion et l'expérience clinique d'autorités reconnues ou les deux

sa cinétique (Säwe, 1986) et aussi dans sa pharmacodynamique chez les patients atteints de cancer; en effet la douleur varie elle aussi en intensité, de telle sorte que la dose d'équilibre doit être déterminée individuellement et que la dose de départ va être choisie en fonction des traitements antalgiques précédents. Pour les patients qui passent d'une administration régulière d'un opioïde de niveau 2 de l'OMS (souvent en combinaison avec un médicament non opioïde), la dose de départ est en général de 10 mg toutes les 4 heures. Lorsque le niveau 2 de l'OMS a été sauté, en général une dose de 5 mg toutes les 4 heures peut suffire, alors que pour des patients qui prenaient déjà des antalgiques opioïdes du niveau 3 de l'OMS, la dose peut-être bien supérieure.

Durant la titration il est préférable d'utiliser une forme galénique de morphine qui ait une action rapide et une durée relativement courte pour permettre d'obtenir l'état d'équilibre aussi rapidement que possible. Les préparations à libération normale remplissent ces exigences. Le pic de concentration plasmatique est en général obtenu durant la première heure après une administration par voie orale (Hoskin et Poulain, 1989), avec un délai d'efficacité acceptable qui durera pendant environ 4 heures. Par contre, les formes galéniques de morphine à libération modifiée produisent un pic de concentration plasmatique retardé entre 2 et 6 heures (Hoskin et Poulain, 1989 ; Gourlay, 1997), ce pic est d'ailleurs atténué (Hoskin et Poulain, 1989), alors que l'analgésie dure pendant environ 12 à 24 heures (Hanks, 1990 ; Gourlay, 1997). Cela signifie qu'avec une morphine à libération modifiée, il est plus difficile d'obtenir rapidement une analgésie adéquate d'une part, et d'ajuster la dose aisément durant la période de titration d'autre part.

**3. Il est plus simple d'effectuer une titration en administrant de la morphine à libération normale toutes les 4 heures et en donnant la même dose pour les accès douloureux paroxystiques. Cette entre-dose « de secours » peut être administrée aussi souvent que le patient en a besoin (jusqu'à 1 fois par heure); il convient donc de réévaluer la dose de base tous les jours. La dose de fond doit alors être ajustée de manière à incorporer le total des entre-doses de morphine (C)**

La demi-vie d'élimination plasmatique de la morphine à libération normale se situe entre 2 et 4 heures (Glare et Walsh, 1991) et l'état d'équilibre est obtenu après 4 à 5 demi-vies (en 24 heures environ) (Säwe, 1983) après le début du traitement et après chaque

ajustement. Il est important de respecter cet intervalle pour permettre de réévaluer la douleur d'un patient puis d'adapter la dose quotidienne. Cette méthode d'équilibration évite d'avoir à procéder par paliers standardisés. Cette technique d'équilibration s'est avérée avec le temps sûre et efficace.

Durant la période de titration, les entre-doses sont les mêmes que celles administrées toutes les 4 heures. La fréquence à laquelle cette dose peut être proposée dépend de la voie d'administration et du temps mis à obtenir un effet «pic». En général les doses de secours par voie orale doivent être données toutes les 1 à 2 heures, alors que les doses par voie parentérale (là aussi équivalentes à une dose de 4 heures) peuvent n'être espacées si besoin que de 15 à 30 minutes.

**4. Si la douleur revient constamment avant que la dose suivante n'ait été donnée, la dose de base doit être augmentée. En général, des doses de morphine à libération normale ne doivent pas être prescrites plus souvent que toutes les 4 heures. Il ne faut pas administrer les morphines à libération modifiée plus souvent que toutes les 12 ou 24 heures (en fonction de la durée d'action de chaque produit). Lorsque les patients sont stabilisés avec une dose régulière de morphine par voie orale ils doivent toujours pouvoir accéder à des entre-doses de secours pour calmer les accès de douleurs aiguës paroxystiques (A)**

Le rythme d'administration des médicaments doit être aussi simple que possible. En multipliant les prises on risque d'affecter la compliance au traitement. En augmentant la dose de base, le nombre des prises reste identique soit toutes les 4, 12 ou 24 heures, en fonction de la forme galénique utilisée. Ce régime d'administration ne doit pas être source d'inconfort ou d'apparition d'effets secondaires liés à l'augmentation de la hauteur des pics de concentration sériques (Hanks 1990 ; Gourlay 1997). Très peu de patients qui reçoivent de la morphine à libération modifiée toutes les 12 heures ne semblent pas être soulagés pendant les 12 heures prévues et ont besoin de diminuer l'intervalle des prises à 8 heures. Il est très rare que des patients préfèrent prendre leurs médicaments toutes les 8 heures, à l'exception de ceux qui prennent de très fortes doses de morphine ; ainsi, il leur est épargné de prendre à chaque fois beaucoup de comprimés (en particulier dans les pays où les formes galéniques à forte concentration ne sont pas disponibles).

Les patients qui reçoivent des opioïdes par voie orale peuvent présenter des douleurs aiguës paroxystiques. Elles peuvent survenir soit de façon inopinée, soit être consécutives à des mouvements tels que la mise sous tension, la marche... Il n'y a pas d'essai contrôlé avec tirage au sort qui permettent de connaître à l'avance la meilleure dose de morphine à utiliser pour traiter ces épisodes, mais l'expérience nous incite à prescrire des doses qui sont de 30 à 100 % de la dose des 4 heures (Portenoy et Hagen, 1990). Il arrive que la dose nécessaire à soulager les accès de douleur aiguë paroxystique ne puisse être déterminée que par titration ; cependant nous suggérons d'avoir recours à une approche plus pragmatique comme celle d'utiliser une dose de morphine identique à celle prescrite toutes les 4 heures (comme nous l'avons suggéré pour la phase d'équilibration).

**5. Dans plusieurs pays, la morphine à libération normale n'est pas disponible, et bien que son utilisation soit préférable pour obtenir un soulagement optimal de la douleur, une stratégie différente est recommandée, en débutant le traitement avec de la morphine à libération modifiée. L'intervalle entre les adaptations de la dose doit être espacé d'au moins 48 heures ce qui rallonge la phase de titration (C)**

Les besoins journaliers devront alors être estimés sur la base du traitement antalgique antérieur. La prise en charge des accès aigus paroxystiques se fait alors avec des antalgiques non opioïdes (anti-inflammatoire non stéroïdien, paracétamol...), qui seront donnés à la demande ou en association avec un autre opioïde de durée d'action courte, disponible par voie orale (comme l'oxycodone). On peut aussi préconiser soit l'emploi de morphine injectable administrée par voie orale ou rectale, soit une solution de morphine faite à partir de poudre si cette forme est disponible et bon marché.

**6. Les patients qui reçoivent de la morphine à libération normale toutes les 4 heures peuvent prendre une double dose au coucher. Cela s'avère être un moyen simple et effectif, qui évite que le patient ne soit réveillé par la douleur (C)**

Il n'y a pas d'études concernant cette pratique qui soit disponibles. Quoiqu'il en soit cette méthode est largement acceptée (Twycross, 1984) et ne semble pas être source de problèmes (Regnard, 1987).

**7. Il existe plusieurs formes galéniques de morphine à libération modifiée. À ce jour aucune étude ne permet de dire qu'il y a une différence substantielle dans la durée d'action, l'efficacité ou la puissance entre les comprimés, les gélules ou les solutions liquides de morphine à libération modifiée sur 12 heures. Cette pratique semble être valable pour les formes modifiées sur 24 heures (A)**

Bien qu'en principe il ne semble pas sage de passer d'une préparation galénique de morphine à libération modifiée à une autre, en raison de variations potentielles dans les profils de relargage, et dans la biodisponibilité orale, il n'existe à ce jour aucune preuve permettant d'affirmer que les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont différents d'un patient à un autre (Collins, 1998). Plusieurs préparations de morphine à libération modifiée

sur 24 heures ont été développées. Il y a des différences significatives dans leurs profils pharmacocinétiques (Gourlay, 1997), mais cela ne se reflète pas dans la pratique quotidienne : les patients ne font pas la différence tant au niveau de l'efficacité que dans la durée de l'effet.

**8. Lorsque les patients ne peuvent pas prendre la morphine par voie orale la voie sous-cutanée est choisie en premier. En général, il n'y a aucune indication à donner de la morphine par voie intramusculaire aux patients atteints de douleur chronique puisque l'administration par voie sous-cutanée est plus simple et moins douloureuse (C)**

Puisque l'aiguille utilisée pour une administration sous cutanée est de petit calibre, le risque de créer des lésions est moindre et le choix du lieu d'injection devient donc moins important. Par conséquent, le risque d'une injection accidentelle par inadvertance par voie intraveineuse est minime puisque les veines sont bien mieux repérées. L'absorption est régulière et le pic de concentration plasmatique est obtenu dans les 15 à 30 minutes après l'injection, ce qui permet d'avoir un délai d'efficacité plus rapide que par voie orale.

Parmi les médicaments que l'on peut choisir à la place de la morphine, l'héroïne en particulier au Royaume-Uni (Twycross, 1994) et l'hydromorphone (Moulin, 1991), sont préférables parce qu'elles sont plus hydrosolubles ce qui permet d'injecter un plus petit volume pour obtenir le même effet.

Le fentanyl par voie transdermique est très utile car c'est une option non invasive, pour les patients qui ont une douleur stable.

Certains patients peuvent préférer la voie rectale. Dans ce cas, la biodisponibilité de la morphine et sa durée d'effet sont identiques à celles de la voie orale; les doses utilisées par voie orale et rectale sont donc les mêmes (Ripamonti et Bruera, 1991).

**9. Le rapport d'équianalgésie entre la morphine par voie orale et par voie sous-cutanée, est situé entre 1 : 2 et 1 : 3 (cela signifie qu'il faut entre 20 et 30 mg de morphine par voie orale pour obtenir la même efficacité que 10 mg de morphine par voie sous-cutanée) (C)**

Les médicaments administrés par voie parentérale ne subissent pas le premier passage hépatique et son métabolisme. Le rapport d'équianalgésie entre la morphine orale et la morphine parentérale reste très controversé (Hanks, 1987 ; Kaiko, 1988 ; Twycross, 1988). Il semble que le rapport d'équianalgésie varie en fonction des circonstances dans lesquelles la morphine est utilisée d'une part, et entre les individus, d'autre part. Lorsque l'on convertit la dose de morphine orale en morphine sous cutanée, les doses devraient être divisées par trois pour obtenir à peu près le même effet, mais des ajustements en plus ou en moins doivent être effectués en fonction de l'effet clinique obtenu.

**10. La voie sous-cutanée est la méthode de choix pour traiter les patients qui ont besoin d'une voie parentérale continue (C)**

Maintenant on peut prescrire facilement des pousse seringues fonctionnant sur piles. Ils permettent l'administration régulière des médicaments par voie parentérale chez les patients qui ne peuvent pas prendre leur traitement par voie orale (Dover, 1987).

**11. La perfusion intraveineuse de morphine peut-être préférée chez certains patients (C)**

**a — qui sont déjà porteurs d'un cathéter intraveineux ; b — qui ont un œdème généralisé ; c — qui ont développé un érythème, des nodules ou des abcès stériles lors d'une perfusion sous-cutanée; d — qui ont une circulation périphérique de mauvaise qualité...**

Nombreux sont les avantages de la voie sous-cutanée par rapport à la perfusion intraveineuse : tout d'abord il n'y a pas à chercher de veine, de perfusion à surveiller, les infections sont rares. Cependant, la perfusion intraveineuse peut avoir des indications et nous les avons citées ci-dessus. Le fentanyl transdermique est facile d'administration, c'est une autre solution, non invasive pour traiter des patients qui ont des besoins stables en opioïdes.

**12. Le rapport d'équianalgésie entre la morphine par voie orale et par voie intraveineuse est situé entre 1 : 2 et 1 : 3 (A)**

Le rapport d'équianalgésie entre eux les voies parentérales, sous-cutanée et intraveineuse, est le même. Lorsque l'on passe de la voie intraveineuse à la voie orale, les doses de morphine doivent être divisées par 3 (Kalso et Vaino, 1990).

**13. Nous ne recommandons par les voies d'administration buccale, sublinguale et par nébulisation pour la morphine parce qu'il n'existe actuellement aucune preuve d'un quelconque avantage clinique par rapport aux voies conventionnelles (B)**

L'absorption de morphine par l'une de ces voies d'administration est imprévisible (Chrubasik, 1988 ; Ripamonti et Bruera, 1991). Il faut donc les éviter pour ce médicament. Par contre des médicaments très lipophiles comme la méthadone, le fentanyl et la buprénorphine sont bien absorbés par voie sublinguale; la buprénorphine est d'ailleurs utilisée par cette voie ; elle peut remplacer avantageusement de petites doses de morphine orale chez des patients qui ont des difficultés à avaler ; notre expérience d'utilisation de ce produit sur de longues périodes est néanmoins limitée.

**14. Le citrate de fentanyl par voie transmuqueuse (O.T. F. C.) est un traitement efficace des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients déjà équilibrés par de la morphine orale ou tout autre opioïde du niveau 3 de l'OMS (A)**

L'OTFC procure une analgésie très rapide en 5 à 15 minutes avec une durée d'action courte d'environ 2 heures. Il s'agit d'un nouveau traitement pour lequel notre expérience clinique reste limitée, mais d'excellentes études contrôlées avec tirage au sort permettent d'en affirmer l'efficacité (Portenoy, 1991). Des données de pharmacovigilance issues de l'utilisation clinique à long terme sont néanmoins attendues.

**15. Pour réussir un traitement de la douleur avec des opioïdes, il faut non seulement que l'analgésie soit acceptable mais encore qu'il n'y ait pas trop d'effets secondaires. Si ces règles sont appliquées (recommandations de l'OMS et de l'EAPC, avec la morphine comme opioïde de niveau 3 de référence) un contrôle efficace de la douleur peut être obtenu pour la majorité des patients. Pour une petite frange de la population, obtenir un soulagement adéquat sans effets secondaires trop importants nécessite d'utiliser un autre opioïde ou d'avoir recours à l'administration d'un antalgique par voie médullaire et/ou d'utiliser des techniques de contrôle de la douleur non médicamenteuses (B)**

Un bon nombre d'études épidémiologiques a été mené et a validé l'approche selon les règles de l'OMS. Quelques 8000 patients provenant de différents pays et environnements médicaux divers ont été étudiés (Jadad, 1995 ; Mercadante, 1999). Le taux de réponse à l'échelle de l'OMS (pour une analgésie adéquate) est compris entre 71 et 100 %, en fonction des centres.

**16. Une petite proportion de patients développe des effets secondaires intolérables avec la morphine orale (malgré l'utilisation concomitante de médicaments adjuvants) et n'obtient pas un contrôle satisfaisant de la douleur. Chez ces patients il est recommandé de passer à un autre opioïde ou à une autre voie d'administration (B)**

La réduction des doses de morphine chez un certain nombre de patients souffrant d'effets secondaires trop importants permet d'en diminuer l'importance et de maintenir une analgésie de bonne qualité (Hanks, 1991). En cas d'échec, il faut passer à un autre opioïde pour atteindre une analgésie adéquate sans trop d'effets secondaires.

Les effets secondaires qui limitent l'augmentation des doses sont le plus souvent liés à une toxicité du système nerveux central (sédation, troubles cognitifs, confusion, hallucinations, myoclonies, soubresauts). Dans certaines équipes, 40 % des patients ont eu besoin de passer de la morphine à un autre opioïde (de Stoutz, 1995). Dans certains cas plusieurs passages d'un opioïde à un autre ont été préconisés et le terme de « rotation des opioïdes » a été employé pour décrire cette pratique. Dans d'autres équipes, la proportion de patients qui développent des effets secondaires intolérables avec la morphine orale est bien plus petite.

Passer d'un opioïde à l'autre rend la prise en charge de la douleur plus complexe et induit plus de difficultés techniques dans les équipes qui n'en ont pas l'expérience (il est proposé de pratiquer une « rotation des opioïdes » en s'aidant des conseils des équipes plus entraînées). Les stratégies appropriées à la gestion de ce type de situation fera l'objet d'une autre publication d'experts de l'Association Européenne de Soins Palliatifs qui est actuellement sous presse.

**17. Si l'hydromorphe et l'oxycodone sont toutes deux disponibles par voie orale sous forme à libération normale et sous forme à libération modifiée, elles peuvent être considérées comme des alternatives intéressantes à la morphine orale (A)**

L'hydromorphe est un dérivé synthétique, agoniste pur, puissant mu sélectif, très proche de la morphine, dont la puissance antalgique est entre 5 et 10 fois supérieure (Houde, 1966). Il semblerait qu'il n'y ait pas de différence majeure entre l'hydromorphe et la morphine en termes d'efficacité et d'effets secondaires lorsqu'elles sont utilisées à des doses équianalgésiques.

L'oxycodone est un dérivé semi-synthétique proche de la morphine qui, jusqu'à récemment, a plutôt été utilisé à faibles doses en association avec d'autres molécules (non opioïdes) réservées à l'administration orale ou rectale. Dans certains pays il est devenu le plus utilisé des produits pour traiter la douleur postopératoire et celle du cancer. Il est maintenant disponible sous forme orale (à libération normale et à libération modifiée). L'oxycodone est équivalent à la morphine en termes d'effets secondaires et d'efficacité (Kalso et Vaino, 1990 ; Hanks et Hawkins, 2000). En raison de sa meilleure biodisponibilité par voie systémique (de 60 à 90 %), le rapport d'équianalgésie de l'oxycodone par voie orale est entre la moitié et les deux tiers de la morphine orale (Bruera, 1998).

**18. La méthadone est une autre alternative efficace mais qui peut-être plus compliquée à utiliser que les autres opioïdes en raison des grandes variations interindividuelles de sa demi-vie plasmatique, de son rapport d'équianalgésie et de sa durée d'action. Son utilisation par des non-spécialistes n'est pas conseillée (C)**

La méthadone est un opioïde synthétique facile à se procurer pour une administration orale. Elle n'a aucun métabolite actif connu. Il y a une discordance entre la durée d'action de son effet antalgique initial (4 à 6 heures) et sa demi-vie d'élimination plasmatique qui est de l'ordre de 24 heures avec des extrêmes de 17 à plus de 100 heures (Plummer, 1988). Le médicament s'accumule lorsqu'il est administré au long cours ; c'est pourquoi il est recommandé de ne pas le donner plus souvent que toutes les 8 heures (de Conno, 1996), pour éviter toute potentialisation des effets secondaires. Lorsque l'on passe d'un autre opioïde à la méthadone, il est souvent difficile de déterminer la dose équianalgésique (Ripamonti, 1998), surtout chez les patients présentant une accoutumance à de fortes doses d'opioïdes.

**19. Le fentanyl transdermique est une alternative efficace à la morphine orale, mais il convient de le réserver aux patients dont la douleur est stable. Il est utile chez les patients qui ne sont pas à même de prendre de la morphine par voie orale ; c'est une option proposée en alternative à la perfusion sous-cutanée de morphine (B)**

Le fentanyl est un opioïde semi-synthétique qui a surtout été utilisé par voie intraveineuse en anesthésie. Il est environ 80 fois plus puissant que la morphine par voie parentérale. Il n'est pas utilisé par voie orale car il est très rapidement métabolisé lors du

premier passage hépatique. Son faible poids moléculaire et sa très grande liposolubilité rendent facile son absorption à travers la peau. Après avoir appliqué le patch de fentanyl, il est détecté dans la circulation systémique au bout de une à deux heures, puis les niveaux plasmatiques augmentent en même temps que l'effet antalgique qui devient évident dans les 8 à 16 heures après l'application. L'état d'équilibre n'est obtenu que vers la 72ème heure (Lehmann et Zech, 1992). Le patch est donc posé pour trois jours. Il se forme un dépôt intra dermique, de telle sorte qu'après avoir retiré le patch, les taux plasmatiques demandent à peu près 16 heures pour diminuer d'environ 50 %.

Le fentanyl transdermique est efficace et bien toléré dans le traitement de la douleur du cancer, mais il est généralement moins facile à manier que les formes galéniques qui agissent moins longtemps. Quoique les trois jours d'efficacité soient un avantage important pour les patients qui ont des besoins en opioïdes très stables, il peut être d'un usage beaucoup plus délicat chez les patients qui ont une douleur instable et dont les besoins en opioïdes sont très fluctuants. Il y a un certain nombre de données expérimentales et cliniques qui permettent de dire que le fentanyl transdermique entraîne moins de constipation que la morphine (Megens ou mal, 1998).

**20. L'administration par voie médullaire (péridurale ou intrathécale) d'antalgiques opioïdes en association avec des anesthésiques locaux ou avec de la clonidine doit être envisagée dans des cas particuliers : quand la douleur est difficile à équilibrer, quand les effets secondaires deviennent intolérables malgré le bon usage des opioïdes associés à des non opioïdes, donnés par la bonne voie d'administration. (B)**

Les opioïdes par voie médullaire (associés ± à des anesthésiques locaux ou à de la clonidine) sont indiqués chez les patients qui ont des effets secondaires intolérables malgré l'administration d'opioïdes par voie systémique. L'addition (par voie péridurale) d'anesthésiques locaux peut être particulièrement utile pour traiter la douleur liée aux mouvements et la douleur incidente (Mercadante, 1999) ; il en est de même pour l'adjonction de la clonidine dans la douleur neuropathique (Eisenach, 1995).

## REMERCIEMENTS

les auteurs désirent remercier Deborah Ashby pour l'aide apportée à la rédaction de cet article.

## REFERENCES

- Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I (1998) Randomised double blind crossover trial comparing safety and efficacy of oral controlled release oxycodone with controlled release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* **16**: 3222-3229.
- Chrubasik J, Wust H, Friedrich G and Geller E (1988) Absorption and bioavailability of nebulized morphine. *Br J Anaesth* **61**: 228-230
- Collins SL, Faura CC, Moore A and McQuay HJ (1998) Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* **16**: 388-402
- De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V and Ripamonti C (1996) Clinical experience with oral methadone administration and the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* **14**: 2836-2842
- de Stoutz ND, Bruera E and Suarez-Almazor M (1995) Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* **10**: 378-384
- Dover SB (1987) Syringe driver in terminal care. *BMJ* **294**: 553-555

- Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R and Allin D (1995) Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* **61**: 391–399
- Expert Working Group of the European Association for Palliative Care (1996) *Morphine in cancer pain: modes of administration*. *BMJ* **312**: 823–826
- Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Strategies to relieve the adverse effects of oral morphine. *J Clin Oncol*, in press
- Glare PA and Walsh TD (1991) Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* **13**: 1–23
- Gourlay GK, Cherry D, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM and Plummer JL (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain* **69**: 295–302
- Hanks GW (1990) Controlled release morphine tablets in chronic cancer pain: a review of controlled clinical trials. In: Benedetti C, Chapman CR, Giron G (eds). *Opioid Analgesia. Recent Advances in Systemic Administration* (Advances in Pain Research and Therapy 14) pp 269–274. New York: Raven Press
- Hanks GW (1991) Opioid responsive and opioid-non-responsive pain in cancer. *Br Med Bull* **47**: 718–731
- Hanks GW and Hawkins C (2000) Agreeing a gold standard in the management of cancer pain: the role of opioids. In: Hillier R, Finlay I, Welsh J, Miles A (eds). *UK Key Advances in Clinical Practice Series 2000. The Effective Management of Cancer Pain* pp 57–75. London: Aesculapius Medical Press
- Hanks GW, Hoskin PJ, Aherne GW, Turner P and Poulain P (1987) Explanation for potency of oral morphine on repeated dosage? *Lancet* **ii**: 723–725
- Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P and Filshie J (1989) The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **27**: 499–505
- Houde RW (1986) Clinical analgesic studies of hydromorphone. In: Foley KM & Inturrisi CE (eds). *Advances in pain research and therapy*. Vol 8 pp 129–135 New York: Raven Press
- Jadad AR and Browman GP (1995) The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* **274**: 1870–1873
- Kaiko RF (1988) The therapeutic equivalence of IM and PO administration of morphine – 1:3 or 1:6. *J Palliat Care* **4**: 64–66
- Kalso E and Vainio A (1990) Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* **47**: 639–664
- Lasagna L (1965) Addicting drugs and medical practice: towards the elaboration of realistic goals and the eradication of myths, mirages and half-truths. In: Wilner DM, Kassebaum GG (eds) *Narcotics*. pp 53–56 New York: McGraw
- Lehmann KA and Zech D (1992) Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* **7**: S8–S16
- McQuay H (1999) Opioids in pain management. *Lancet* **353**: 2229–2232
- McQuay HJ and Moore RA (1997) Opioid problems, and morphine metabolism and excretion. In: Dickenson AH, Besson J-M (eds) *Handbook of Experimental Pharmacology*, **130** pp 335–360. Berlin: Springer-Verlag
- Megens A, Artois K and Vermeire J et al (1998) Comparison of the analgesic and intestinal effects of fentanyl and morphine in rats. *J Pain Symptom Manage* **15**: 253–257
- Mercadante S (1999a) Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow up care at home. *Cancer* **85**: 1849–1858.
- Mercadante S (1999b) Problems of long term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* **79**: 1–13
- Moulin DE, Kreeft JH, Murray PN and Bouquillon AI (1991) Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* **337**: 465–468
- Plummer JL, Gourlay GK, Cherry DA and Cousins MJ (1988) Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain. *Pain* **33**: 313–322
- Portenoy RK and Hagan NA (1990) Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* **41**: 273–281
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P et al (1999) Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* **79**: 303–312
- Regnard CFB and Badger C (1987) Opioids, sleep and the time of death. *Palliat Med* **1**: 107–110
- Ripamonti C and Bruera E (1991) Rectal, buccal and sublingual narcotics for the management of cancer pain. *J Palliat Care* **7**: 30–35
- Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A and De Conno F (1998) Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* **16**: 3216–3221
- Säwe J (1986) High dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. (1986) *Clin Pharmacokin* **11**: 87–106
- Säwe J, Dahlström B and Rane A (1983) Steady state kinetics and analgesic effect of oral morphine in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* **24**: 537–542
- Twycross RG (1984) Control of pain. *J R Coll Physicians Lond* **18**: 32–39
- Twycross RG (1988) The therapeutic equivalence of oral and subcutaneous/intramuscular morphine sulphate in cancer patients. *J Palliat Care* **4**: 67–68
- Twycross R (1994) Pain relief in advanced cancer, pp 261–266. Edinburgh: Churchill Livingstone
- Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P and Kalso E (1995) Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* **346**: 667–670
- World Health Organisation (1996) *Cancer Pain Relief*, 2nd edition. WHO: Geneva