Stratégie de prise en charge des effets indésirables liés aux traitements antalgiques par morphiniques. Relistor, suivi d'utilisation d'un nouveau traitement contre la constipation au service d'oncologie du CHR de Metz

Grégoire Behem

▶ **To cite this version:**

Grégoire Behem. Stratégie de prise en charge des effets indésirables liés aux traitements antalgiques par morphiniques. Relistor, suivi d'utilisation d'un nouveau traitement contre la constipation au service d'oncologie du CHR de Metz. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732743

HAL Id: hal-01732743

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732743

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 février 2014, sur un sujet dédié à :

STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES LIES AUX TRAITEMENTS ANTALGIQUES PAR MORPHINIQUES.

RELISTOR, SUIVI D'UTILISATION D'UN NOUVEAU TRAITEMENT CONTRE LA CONSTIPATION AU SERVICE D'ONCOLOGIE DU CHR DE METZ

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Gregoire BEHEM
Né le 1er décembre 1982 à Metz (57)

Membres du Jury

Président :	Dr Stéphane Gibaud :	Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier
Directeur :	Dr Véronique Noirez :	Pharmacien Praticien hospitalier au CHR de Metz-Thionville
Juges :	Dr Isabelle Lux :	Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine
	Dr Jean-François Villard :	Docteur en médecine, Unité de soins palliatifs au CHR de Metz-Thionville

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie **Présentation**

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI ¤	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND ¤	*87*	*Environnement et Santé*
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⌑ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'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.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Stéphane GIBAUD,
Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et je vous en remercie.

A ma directrice de thèse, Madame Véronique NOIREZ,
Pharmacien Praticien hospitalier au CHR de Metz-Thionville

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre calendrier chargé et pour l'ensemble de vos précieux conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Je garderai un excellent souvenir de tous nos échanges.

Aux membres du jury :

A Mademoiselle Isabelle LUX,
Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine

Pour ta gentillesse, ta disponibilité, pour avoir accepté d'être mon maitre de stage et d'être membre de mon jury de thèse, trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur Jean-François VILLARD,
Docteur en médecine, Unité de soins palliatifs au CHR de Metz-Thionville

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour votre intérêt porté à ce travail.

Mes remerciements s'adressent également,

A tous les patients et le personnel soignant du service d'oncologie et de soins palliatifs du CHR de Metz pour m'avoir consacré du temps à la réalisation de l'enquête afin que ce travail puisse aboutir.

Je dédie cette thèse,

A mes parents,

Pour toute l'affection, le soutien que vous m'avez apporté pendant ces années d'études. Sans vous rien de tout cela n'aurait été possible.

A mon petit frère,

Pour ton soutien et tous ces moments partagés et à partager encore.

A Anne-Claire

Pour m'avoir toujours soutenu durant ces années d'études. Pour tout le bonheur que tu m'apportes. Pour ton amour, et bien plus encore.

A toute ma famille,

A mes grands-parents
A mes oncles et tantes
A ma marraine, Cathy et à Pascal
A tous mes cousins et cousines
A mes beaux parents

A Philippe,

Pour m'avoir soutenu et motivé à écrire cette thèse.

A tous mes amis,

Cédric, Fédéli, Francky, Jennifer, Jacky, Pierre-Olivier, Souad et tous les autres.

Table des matières

INTRODUCTION **1**

1. LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR EN ONCOLOGIE **2**
1.1 La douleur en oncologie 2
1.1.1 Définition de la douleur 2
1.1.2 La douleur aiguë 2
1.1.3 La douleur chronique 2
1.1.4 Les spécificités de la douleur en oncologie 2
1.1.5 La prise en charge d'une douleur cancéreuse 3
1.1.6 L'évaluation de la douleur en oncologie 5
1.2 Les différents antalgiques 6
1.2.1 Les antalgiques de palier I 6
1.2.1.1 Le Paracétamol 6
1.2.1.1.1 Données générales 6
1.2.1.1.2 Effets secondaires 9
1.2.1.1.3 Le surdosage 11
1.2.1.2 L'acide acétylsalicylique 12
1.2.1.2.1 Données générales 12
1.2.1.2.2 Effets indésirables 14
1.2.1.2.3 Surdosage 14
1.2.1.2.3.1 Symptômes 14
1.2.1.2.3.2 Conduite d'urgence 15
1.2.1.3 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non salicylés 15
1.2.1.3.1 Données générales 15
1.2.1.3.2 Effets indésirables 17
1.2.1.3.3 Surdosage 17
1.2.1.4 Le néfopam 17
1.2.1.4.1 Données générales 17
1.2.1.4.2 Effets indésirables 18
1.2.1.4.3 Mise en garde 18
1.2.2 Les principaux antalgiques de palier II 18
1.2.2.1 La codéine 18
1.2.2.1.1 Données générales 18
1.2.2.1.2 Effets indésirables 19
1.2.2.1.3 Surdosage 19
1.2.2.1.3.1 Symptômes 19

1.2.2.1.3.2 Conduite d'urgence 20
1.2.2.2 La dihydrocodéine 20
1.2.2.3 Le tramadol 20
1.2.2.3.1 Données générales 20
1.2.2.3.2 Effets indésirables 22
1.2.3 Les antalgiques de palier III 22
1.2.3.1 La morphine 24
1.2.3.1.1 Données générales 24
1.2.3.1.2 Les spécialités disponibles 25
1.2.3.2 Le fentanyl 25
1.2.3.2.1 Données générales 25
1.2.3.2.2 Spécialités disponibles 27
1.2.3.3 La buprénorphine et la nalbuphine 27
1.2.3.3.1 Données générales 27
1.2.3.3.2 Spécialités disponibles 28
1.2.3.4 L'hydromorphone 28
1.2.3.4.1 Données générales 28
1.2.3.4.2 Spécialités disponibles 29
1.2.3.5 La péthidine 29
1.2.3.6 L'oxycodone 29
1.2.3.6.1 Données générales 29
1.2.3.6.2 Spécialités disponibles 30
1.3 Tableau de synthèse des opioïdes faibles et forts (paliers II et III) 31

2 LES EFFETS INDESIRABLES DES MORPHINIQUES 32
2.1 Les nausées et vomissements 32
2.1.1 Etiologie 32
2.1.2 Prise en charge des nausées et vomissements morphino-induits 33
2.2 Effets neuropsychiques 34
2.2.1 La somnolence 34
2.2.2 Effets psychodysleptiques 35
2.3 La dépression respiratoire 35
2.4 La rétention urinaire 36
2.5 Les effets cutanéo-muqueux 37
2.6 L'accoutumance 37
2.7 La dépendance 38

3 LA CONSTIPATION 39
3.1 Action des morphiniques au niveau de l'estomac 39

3.2 Action des morphiniques au niveau de l'intestin grêle 39
3.2.1 Sur la sécrétion intestinale 39
3.2.2 Sur la motilité intestinale 40
3.3 La prise en charge de la constipation morphino induite 41
3.3.1 Prise en charge non médicamenteuse 41
3.3.2 Prise en charge médicamenteuse 41
3.3.2.1 Les laxatifs osmotiques 42
3.3.2.2 Les laxatifs de lest 42
3.3.2.3 Les laxatifs stimulants 43
3.3.2.4 Les laxatifs lubrifiants 44
3.3.2.5 Les laxatifs de contact 44
3.3.2.6 Les prokinétiques 44
3.3.2.7 Le méthylnaltrexone 45
3.3.2.8 Médicament en attente d'évaluation à long terme 45

4 ÉTUDE DE SUIVI DE L'UTILISATION DE RELISTOR® CHEZ LES PATIENTS EN SITUATION PALLIATIVE 48
4.1 Contexte de développement du médicament 48
4.2 Données pharmacologiques de Relistor® 49
4.2.1 Pharmacodynamie 49
4.2.2 Pharmacocinétique 50
4.2.2.1 Absorption 50
4.2.2.2 Distribution 50
4.2.2.3 Métabolisation 50
4.2.2.4 Elimination 51
4.3 Etudes cliniques 51
4.3.1 Les essais cliniques 51
4.3.2 Discussion sur les essais 54
4.3.3 Sécurité d'utilisation du méthylnaltrexone 55
4.4 Population cible 56
4.5 Schéma thérapeutique 56
4.6 Contexte de l'étude de suivi menée au CHR de Metz en situation palliative 57
4.6.1 Rationnel des patients ciblés 57
4.6.2 Référencement du RELISTOR au CHR de Metz 58
4.6.3 Arbre décisionnel de prise en charge des patients présentant une constipation 59
4.6.4 Objectif de l'étude 61
4.6.5 Méthodologie de l'étude 62
4.6.5.1 Conception des documents supports 62
4.6.5.2 Sélection des patients 62

4.6.5.3 Recueil de données concernant les patients 63
4.6.5.4 Recueil des données concernant le traitement par RELISTOR 64
4.6.5.5 La satisfaction du patient et du personnel soignant 65
4.7 Résultats de l'étude 65
4.7.1 Domaines d'application 65
4.7.2 Population étudiée 66
4.7.3 Résultats sur l'efficacité de la reprise du transit....67
4.7.3.1 Taux de réponse 68
4.7.3.2 Délai d'action....69
4.7.4 Evolution du score d'EVA (évaluation visuelle de la douleur) 69
4.7.5 Tolérances du traitement....71
4.7.5.1 Effets indésirables 71
4.7.5.2 Satisfaction des patients....72
4.7.5.3 Satisfaction des soignants....72
4.8 Conclusion et perspectives 72

5 LES NOUVELLES ASSOCIATIONS AGONISTE / ANTAGONISTES DES RECEPTEURS MU 74

6 L'EDUCATION DU PATIENT....76
6.1 Diagnostic éducatif et objectifs pédagogiques....76
6.1.1 La connaissance de la maladie, de son traitement antalgique et de ses effets indésirables 77
6.1.2 La connaissance du médicament 78
6.1.3 La préparation à l'injection 78
6.1.4 La technique d'injection....81
6.2 Les acteurs de l'éducation du patient 83
6.3 Réalisation d'un guide destiné aux infirmières libérales 84

Discussion concernant l'éducation thérapeutique du patient 85
Conclusion....86
Références bibliographiques 87
Annexes 92

Table des figures

Figure 1: Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique (11) 9
Figure 2: Métabolisme du paracétamol à dose supra thérapeutique et facteurs de risques (11) 10
Figure 3: Métabolisme du paracétamol chez un consommateur chronique d'alcool (11) 10
Figure 4: Synthèse des prostanoïdes et substances apparentées, dérivées de l'acide arachidonique (13) 12
Figure 5: Structure chimique de la morphine 24
Figure 6: facteurs stimulant le centre du vomissement et la CTZ (19) 33
Figure 7:Conséquences de l'action des opioïdes sur la sécrétion intestinale.....40
Figure 8: Présentation du médicament Relistor® 49
Figure 9: Formule du Méthylnaltrexone, présente en solution sous forme de sel de bromure. 49
Figure 10: Répartition des patients dans l'étude de mise sur le marché 52
Figure 11: Pourcentage de patients ayant une reprise du transit dans les 4 heures suivant la première dose (24).....53
Figure 12: Pourcentage de patients ayant une reprise du transit dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses (24).....53
Figure 13: Arbre décisionnel: démarche thérapeutique en cas de constipation sous opioïde en situation palliative issu du carnet patient de suivi d'utilisation de Relistor®.....59
Figure 14: Pourcentage patient ayant eu une reprise de transit entre le 1er et le 5ème jour de traitement par Relistor 68
Figure 15: Délai d'action su Relistor sur la reprise du transit 69
Figure 16: Consommation de Relistor® au CHR de Metz entre 2009 et 2013 73
Figure 17: Guide de préparation de l'injection de Relistor® 80
Figure 18: Zones d'injection de Relistor® 81
Figure 19: Guide d'injection de Relistor® 82

Table des tableaux

Tableau I: Spécialités contenant du Paracétamol (10)....8
Tableau II: Spécialités contenant de l'acide acétylsalicylique (10)....13
Tableau III: Les spécialités contenant un anti inflammatoire non stéroïdien (10)....16
Tableau IV: Spécialité contenant du néfopam (10)....18
Tableau V: Spécialités contenant de la codéine (10)....19
Tableau VI: Spécialités contenant de la dihydrocodéine....20
Tableau VII: Spécialités contenant du tramadol (10)....21
Tableau VIII: Conversion et vitesse d'élimination des opioïdes....23
Tableau IX: Spécialités contenant de la morphine (10)....25
Tableau X: Spécialités contenant du fentanyl (10) (18)....27
Tableau XI: Spécialités contenant de la buprénorphine et de la nalbuphine (10)....28
Tableau XII: Spécialités contenant de l'hydromorphone (10)....29
Tableau XIII: Spécialités à base d'Oxycodone (10)....30
Tableau XIV: Synthèse des opioïdes faibles et forts....31
Tableau XV: Principaux agents antiémétiques utilisés au service d'oncologie du CHR de Metz (hors chimiothérapies)....34
Tableau XVI: Les Laxatifs par voie orale....46
Tableau XVII: Les laxatifs par voie rectale....47
Tableau XVIII: Les laxatifs par voie injectable....47
Tableau XIX: Incidence de la constipation chez des patients sous opioïdes traités pour une douleur chronique cancéreuse....57
Tableau XX: Caractéristiques de la population étudiée (sexe, pathologie, traitement laxatif, posologie d'opioïde)....66
Tableau XXI: Tableau récapitulatif: Caractéristiques des patients et résultats sur l'efficacité de la reprise du transit....67
Tableau XXII: Relevé des valeurs d'EVA avant et après le traitement par Relistor®....70
Tableau XXIII: Effets indésirables constatés par les patients....71
Tableau XXIV: Consommation de Relistor® au CHR de Metz entre 2009 et 2013....73
Tableau XXV: Article 38 de la loi HPST:....83

Table des annexes

Annexe 1: Carnet de suivi de l'utilisation de Relistor....92
Annexe 2: Arbre décisionnel....93
Annexe 3: Fiche individuelle de suivi patient....94
Annexe 4: Caractéristique du patient....95
Annexe 5: Mise en route du traitement....98
Annexe 6: Questionnaire de satisfaction du patient....100
Annexe 7: Questionnaire de satisfaction du personnel soignant....101
Annexe 8: Sortie d'hospitalisation....102
Annexe 9: Diaporama de formation....103
Annexe 10: Education du patient....116
Annexe 11: Guide pratique d'utilisation de Relistor® destiné aux IDE....118

Abréviations

5 HT : 5-hydroxytryptamine
AINS: Anti Inflammatoire Non Stéroidiens
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu
CCK: CholeCystoKinine
CEDAC: Canadian Expert Drug Advisory Comittee
CHR: Centre Hospitalier Régional
COMEDIMS: Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles
COX: CycloOXygenase
CTZ: Chemoreceptor Trigger Zone
EDS : Echelle De Sédation
EMEA : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments
EN : Echelle Numérique
ETP : Education Thérapeutique des Patients
EVA : Echelle Visuelle Analogique
Evs: Echelle Verbale Simple
FDA: Food and Drug Administration
HPST: Hôpital, Patients, Santé, Territoires
IASP International Association for the Study of Pain
LI : Libération Immédiate
LP : Libération prolongée
NAC : N-AcétylCystéine
NAPQI: N-Acétyl P-benzoQuinine-Imine
NHS: National Health Service
NMDA: N-Méthyl-D-Aspartate
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PEG : PolyEthylène Glycol
PGHS : Prostaglandines H2 Synthases
Po2 : Pression partielle en Oxygène
POX : PerOXydase
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
SMR : Service Médical Rendu
TX : TromboXane

Introduction

L'utilisation des antalgiques morphiniques est courante pour soulager les douleurs des patients en situation palliative. Les laxatifs traditionnels ne suffisent parfois plus pour lutter contre la constipation induite par des doses croissantes d'opioïdes chez ces patients. En 2009 le Relistor® (Méthylnaltrexone) est le premier antagoniste périphérique des opiacés à être commercialisé. La société française d'accompagnement en soins palliatifs (SFAP) (1) a intégré le méthylnaltrexone dans son arbre décisionnel de « démarche curative de la constipation sous opioïdes en soins palliatifs ». Son référencement au CHR de Metz passe par un accord de la COMEDIMS (Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles). Le rapport bénéfice/risque de ce nouveau traitement est-il satisfaisant ? Au vu de son cout élevé est-il suffisamment efficace ?

Après quelques rappels concernant la prise en charge de la douleur en cancérologie, les effets indésirables des traitements morphiniques, nous nous intéresserons plus particulièrement à ce nouveau traitement qu'est Relistor®. Nous présenterons notamment l'étude de suivi de son utilisation en situation palliative au CHR de Metz. Nous terminerons notre travail par la présentation de la démarche éducative que nous avons envisagée pour les patients dans le cadre de leur retour à domicile.

1. La prise en charge de la douleur en oncologie

1.1 La douleur en oncologie

1.1.1 Définition de la douleur

Le dictionnaire définit la douleur comme « une impression de souffrance, état pénible produit par un mal physique ». L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) complète cette définition : « la douleur est une expérience émotionnelle et sensorielle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en termes de telles lésions. » (2)

Ainsi la composante émotionnelle participe au phénomène de douleur, ce qui souligne le caractère subjectif de la douleur.

1.1.2 La douleur aiguë

La douleur aiguë nous avertit d'une menace pour notre organisme et constitue un signal d'alarme qui nous incite à traiter la cause de ce message douloureux. La douleur aiguë est un symptôme qui aide au diagnostic et doit être traitée dès que le signal d'alarme est perçu.

1.1.3 La douleur chronique

Une douleur chronique est une douleur persistante depuis 3 à 6 mois. Elle n'a pas valeur de diagnostic mais c'est ce type de douleur qui prédomine en oncologie.

1.1.4 Les spécificités de la douleur en oncologie

Les patients souffrant d'un cancer éprouvent souvent des douleurs sévères ou constantes. Ces douleurs dépendent du type de cancer dont le patient souffre, du stade de sa maladie et du traitement qu'il reçoit. La douleur peut survenir au cours de la maladie sous plusieurs

formes : douleur neurologique, douleur iatrogène, douleur de compression, douleur liée à l'état général ou alors une douleur sans rapport avec le cancer. En cancérologie, on parle aussi de « douleurs mixtes » qui associent nociception et versant neurologique, et qui se voient parfois « renforcées » par des douleurs d'origine psychologique liées au contexte de maladie grave (3).

On distingue principalement les douleurs par excès de nociception (inflammation, activation des nocicepteurs) et les douleurs neuropathiques (compression mécanique des structures nerveuses due à la croissance tumorale, neuropathies lésionnelles consécutives à la radiothérapie ou aux chimiothérapies cytotoxiques comme la vincristine, le cisplatine ou les taxanes).

Le soulagement des douleurs provoquées par le cancer est une priorité dans le parcours de soin du malade. Certains médecins spécialistes de la douleur peuvent exercer dans les services d'oncologie pour soulager les malades. Cependant ces douleurs ne sont pas toujours comprises et traitées correctement. Ce qui peut s'expliquer par une crainte souvent infondée à propos des effets indésirables et notamment l'accoutumance aux opiacés.

Le cancer peut aussi bien provoquer des douleurs aiguës de courte durée, ou des douleurs chroniques. L'envahissement des tissus mous ou des os par la tumeur, la compression d'un nerf, l'obstruction d'un organe creux comme l'intestin donnent naissance à ces douleurs cancéreuses. Les syndromes de douleurs cancéreuses peuvent également suivre une intervention chirurgicale, une séance de radiothérapie ou une chimiothérapie. La prise en charge de la douleur est une partie importante des soins de support qui sont mis en œuvre en cancérologie dans le cadre de la prise en charge globale du patient afin d'améliorer sa qualité de vie.

1.1.5 La prise en charge d'une douleur cancéreuse

Le traitement antalgique médicamenteux des douleurs chez le patient cancéreux s'appuie sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (4) :

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

La prescription doit être écrite, expliquée et doit anticiper les accès douloureux prévisibles ou non prévisibles, et être réévaluée quotidiennement. En plus du traitement de fond de la douleur par des formes à libération prolongée ou par une pompe à morphine, une dose supplémentaire d'antalgique à libération immédiate (interdose ou bolus) est prescrite pour répondre à un éventuel accès douloureux. Le délai d'évaluation et de changement de palier antalgique doit être adapté à la durée d'action du médicament et à l'intensité de la douleur. On n'utilise pas simultanément deux antalgiques de même classe pharmacologique ayant la même cinétique, par exemple deux opioïdes à libération prolongée. L'utilisation de coantalgiques peut être envisagée systématiquement à chaque niveau de l'échelle antalgique OMS. La prescription d'opioïdes forts d'emblée est une possibilité en cas de douleur très intense. (5) (6)

La mise en route d'un traitement par morphine à liberation immédiate se fait selon les recommandations chez l'adulte à 10mg par prise toutes les 4h, soit un total de 60mg par jour de morphine à liberation immédiate (LI). Si la douleur est soulagée il est préconisé, après 2 à 3 jours de débuter un traitement par une forme LP (libération prolongée) dont la dose quotidienne sera répartie en une prise toutes les 12 heures. Il est fréquent qu'en pratique le traitement démarre directement par une forme LP s'il est trop difficile pour le personnel soignant d'administrer une dose toutes les 4 heures aux patients. Dans ce cas le traitement débute par une dose de 30 mg de morphine LP matin et soir. En cas de douleurs persistantes le malade peut prendre une dose de 5 à 10mg toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures. Si le malade prend régulierement 3 ou 4 doses supplémentaires réparties dans la journée, ces interdoses doivent être integrées dans la dose totate quotidienne de morphine après 1 à 2 jours de traitement.

Si la douleur n'est pas soulagée par la morphine, il est préconisé de :

- Vérifier l'observance du traitement
- Identifier la présence d'une composante neuropatique à traiter
- Revoir les traitements coantalgiques
- Effectuer une rotation d'opioïdes par changement de molécules ou de changer la voie d'administration

Chez le sujet âgé, la titration débutera à demi-dose de celle de l'adulte jeune, de même pour les interdoses, voire à quart-dose chez le sujet très âgé.

1.1.6 L’évaluation de la douleur en oncologie

Il est important d’évaluer la douleur du patient pour permettre une prise en charge optimale. L’évaluation passe par l’interrogatoire du patient, un examen clinique, des examens biologiques, et une imagerie à visée diagnostique.

On dispose à ce jour de plusieurs outils d’évaluation de la douleur. L’auto évaluation est utilisée lorsque l’état du patient le permet. Elle comprend trois principales méthodes qui sont :

- L’échelle numérique (EN) (3)

On demande simplement au patient de noter sa douleur de 0 à 10. Zéro étant l’absence de douleur et dix, la douleur maximum.

- L’échelle visuelle analogique (EVA) (3)

Elle demande l'utilisation d'une réglette qui comporte deux faces distinctes. Celle qui est présentée au patient représente une ligne sur laquelle le sujet va déplacer un curseur. Une extrémité de la ligne est notée « absence de douleur » alors que l'autre est notée « douleur maximale imaginable ». La face tournée vers le soignant affiche en correspondance une échelle graduée de 0 à 10. Cette méthode est considérée comme des plus fiables puisqu’elle fait intervenir un élément graphique visuel très facile à comprendre pour le patient.

- L’échelle verbale simple (EVS) (3)

L'EVS est une variante de l'EN. Elle propose de décrire l'intensité de la douleur sur quatre incréments : pas de douleur, douleur faible, douleur modérée, douleur intense. Elle a l'avantage d'être très simple et très rapide à mettre en œuvre. Elle est en revanche moins précise que l'EN et L'EVA.

Les échelles d’hétéro évaluation telles que Doloplus, ECPA (Echelle Comportementale pour Personnes Agées), ALGOPLUS sont basées sur une évaluation comportementale de la douleur, on les utilise par exemple pour les personnes âgées peu ou non communicantes. (3)

Le choix de l’antalgique à utiliser est basée sur l’EVA :

- Si EVA ≤ 30 (Palier I de l’OMS) : on utilise le paracétamol avec selon les besoins, un coantalgique (AINS, antispasmodique, anxiolytique, corticoïde, myorelaxant)

- Si 30 < EVA ≤ 70 (Palier II de l'OMS) : on utilise un opioïde faible, en association si besoin à un coantalgique et à un antalgique de palier I
    - codéine +/- paracétamol
    - tramadol +/- paracétamol
    - opium +/- paracétamol
- Si EVA > 70 (Palier III de l'OMS) : on utilise des opioïdes forts, en association si besoin avec un coantalgique et avec un antalgique de palier I
    - Morphine
    - Fentanyl
    - Oxycodone
    - Hydromorphone

1.2 Les différents antalgiques

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis au point une échelle thérapeutique, afin d'adapter le choix d'un antalgique par rapport à l'intensité de la douleur, et du résultat obtenu. Ce n'est pas l'étiologie de la douleur qui détermine le choix d'un palier d'antalgique, mais l'efficacité thérapeutique.

1.2.1 Les antalgiques de palier I

Ils sont indiqués dans les douleurs par excès de nociception de faible intensité.

1.2.1.1 Le Paracétamol

1.2.1.1.1 Données générales

Le paracétamol est antalgique et antipyrétique, mais il est par contre peu actif sur l'inflammation. Son mécanisme d'action n'est pas clairement décrit malgré son utilisation répandue. Les différentes hypothèses posées n'ont pas encore été démontrées chez l'homme

(7). Le paracétamol inhiberait la production d'enzymes prostaglandines H2 synthases (PGHS). Ces enzymes ont 2 sites d'action :

- Un site actif cyclo-oxygénase (COX 1 et COX 2), cible des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le paracétamol n'est que faiblement inhibiteur de ces COX 1 et COX2.
- Un site peroxydase POX sur lequel le paracétamol aurait pour action d'accélérer la dégradation et le captage de radicaux libres.

Les réactions nociceptives sont stimulées par des prostaglandines et des radicaux libres oxygénés. Le paracétamol exercerait son activité antalgique en diminuant leur concentration locale.

Une troisième isoenzyme de la cyclo-oxygénase (COX 3) a été évoquée en 2002 (8), mais sa présence chez l'homme n'a pas encore été démontrée.

L'activité inhibitrice du paracétamol sur le site peroxydase de l'enzyme PGHS serait liée au taux intracellulaire d'hyperoxyde qui lorsqu'il est élevé (au niveau des plaquettes et des leucocytes activés) limiterait son activité. Ceci expliquerait les spécificités pharmacologiques du paracétamol dénué d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire, mais avec une activité antalgique et antipyrétique.

Une action sérotoninergique centrale est également évoquée pour expliquer l'action analgésique et antipyrétique du paracétamol. Le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants, exerçant au niveau spinal un contrôle inhibiteur des voies de la douleur. (9)

La posologie maximale est de 4 grammes par jour, en quatre prises, à 4h d'intervalle minimum entre 2 prises. Il est commercialisé soit seul soit en association avec d'autres principes actifs de niveau II comme le tramadol ou la codéine. De nombreuses spécialités contiennent du paracétamol.

Tableau I: Spécialités contenant du Paracétamol (10)

Spécialités	Dosage en paracétamol	Forme galénique
Algodol®	520mg	comprimé sec
Claradol®	500mg	comprimé sec / effervescent
Dafalgan®	150mg	Poudre effervescente pour sol buvable
		suppositoire
	250mg	Poudre effervescente pour sol buvable
	300mg	suppositoire
	500mg	Gélule
		Comprimé sec
		effervescent
	1000mg	Comprimé effervescent
		Comprimé sec
	15mg/dose-kg (pédiatrique)	Solution buvable
Doliprane®	100mg	Suppositoire
		Poudre pour sol buvable
	150mg	Suppositoire
		Poudre pour sol buvable
	200mg	Suppositoire
		Poudre pour sol buvable
	300mg	Suppositoire
		Poudre pour sol buvable
	500mg	Gélule
		Comprimé sec
		Comprimé effervescent
		Poudre pour sol buvable
		Orodispersible
	1000mg	Gélule
		Suppositoire
		Comprimé sec
		Comprimé effervescent
		Poudre pour sol buvable
	15mg/dose-kg (pédiatrique)	Solution buvable
Dolko®	500mg	Poudre pour sol buvable
		Comprimé sec
	1000mg	Comprimé sec
	15mg/dose-kg (pédiatrique)	Solution buvable
Efferalgan®	500mg	Comprimé sec
		Comprimé effervescent
		Orodispersible
	1000mg	Comprimé effervescent
Geluprane®	500mg	Gélule
Paralyoc®	250mg	Lyophilisat oral
	500mg	Lyophilisat oral
Perfalgan®	10mg/ml	Solution pour perf IV

1.2.1.1.2 Effets secondaires

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie par deux voies métaboliques majeures (85%) : la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Ces deux voies génèrent des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines. Une fraction minime (5-8%) est métabolisée par le cytochrome P450 (CYP-2E1) en un intermédiaire réactif et toxique le N-acétyl p-benzoquinine-imine (NAPQI). A dose thérapeutique cet intermédiaire est rapidement identifié par le glutathion hépatique qui le transforme en composés mercaptate qui sont éliminés dans les urines. (11)

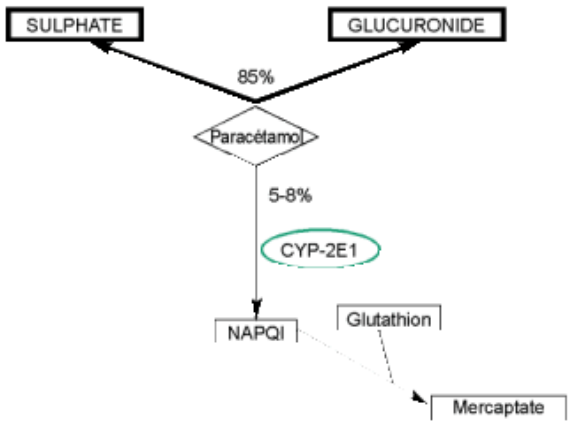


Figure 1: Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique (11)

A dose suprathérapeutique, les voies de glucuronoconjugaison et de sulfoconjugaison sont saturées, une fraction plus importante de paracétamol est dérivée vers la voie du cytochrome P450. La production du dérivé toxique NAPQI augmente, sa concentration dépasse alors les capacités de prise en charge du glutathion. Le NAPQI, hautement réactif, forme des liaisons avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose des lobules hépatiques. (11)

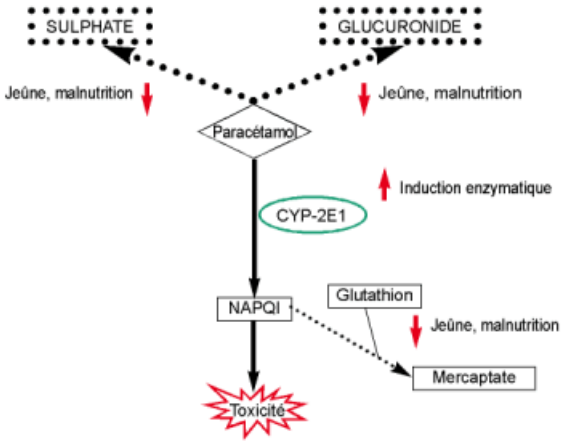


Figure 2: Métabolisme du paracétamol à dose supra thérapeutique et facteurs de risques (11)

Le risque d'hépatotoxicité est fonction de plusieurs facteurs de risques selon les individus.

- Le jeûne, la malnutrition : un jeûne prolongé ou une malnutrition est associé à une déplétion des réserves en glutathion nécessaire à la détoxification et à l'élimination du métabolite toxique NAPQI. De plus le jeûne réduit les réserves hépatocytaires en hydrates de carbone, ce qui altère la glucuro- et la sulfo- conjugaison.
- La consommation d'alcool : la consommation chronique d'alcool oriente la voie de métabolisation du paracétamol par le cytochrome P450 aboutissant au métabolite toxique NAPQI. Parallèlement l'apport chronique d'alcool diminue la synthèse du glutathion hépatique.

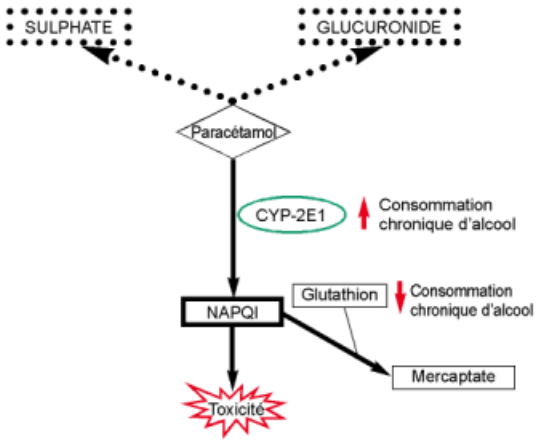


Figure 3: Métabolisme du paracétamol chez un consommateur chronique d'alcool (11)

- La consommation régulière de paracétamol : une consommation régulière de paracétamol peut induire un déclin régulier du stock de glutathion hépatique. En dessous d'un certain seuil celui-ci perdra sa capacité à inactiver le NAPQI. (11)
- La prise d'association de molécules : parmi les cas de toxicité liés à un surdosage, nombreux sont dus à la prise concomitante de plusieurs spécialités contenant du paracétamol. Il existe pour le traitement des douleurs modérées à sévères de nombreuses spécialités associant le paracétamol et opiacés comme par exemple l'Ixprim® ou le Codoliprane®. Il existe également de nombreuses spécialités contenant du paracétamol, destinées à traiter les pathologies hivernales telles que les états grippaux ou le rhume. Ces spécialités comme le Fervex® ou l'Actifed® sont souvent utilisées en automédication. Le manque d'information du patient peut conduire à des surdosages si celui-ci ne sait pas reconnaître la présence de paracétamol dans les médicaments qu'il consomme.
- Les hépatopathies chroniques : dans les cas d'hépatopathies la prise de paracétamol comporte un risque et doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

1.2.1.1.3 Le surdosage

Les symptômes d'un surdosage dépendent du temps écoulé après l'absorption et se produisent en trois phases. Dans les premières 24 heures, la première phase peut donner lieu à des symptômes gastro-intestinaux, anorexie, pâleur, douleurs abdominales ou être asymptomatique. Ensuite les transaminases commencent à augmenter 20h après la prise. Après 3 ou 4 jours l'insuffisance hépatique est manifeste. A partir de 10g de paracétamol en une prise chez l'adulte et 150mg/kg chez l'enfant le paracétamol provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose compète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort (10).

On dispose d'un antidote, le N-acétylcystéine (NAC) qui est un précurseur de la cystéine, facteur limitant de la synthèse du glutathion. La NAC augmente donc la synthèse de glutathion, permettant l'inactivation et l'élimination du NAPQI. (12)

La conduite d'urgence consiste à envisager les étapes suivantes :

- Transfert en milieu hospitalier
- Dosage plasmatique du paracétamol
- Lavage gastrique
- Administration de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou orale si possible avant la dixième heure

Le paracétamol est très fréquemment prescrit en cancérologie, soit comme antalgique, antipyrétique, seul ou associé aux autres molécules de palier II et III.

1.2.1.2 L'acide acétylsalicylique

1.2.1.2.1 Données générales

L'aspirine est antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Elle est surtout efficace lors de céphalées, douleurs osseuses ou arthralgies. Sa posologie maximale est de 3g par jour. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclooxygénases (COX 1 et 2).

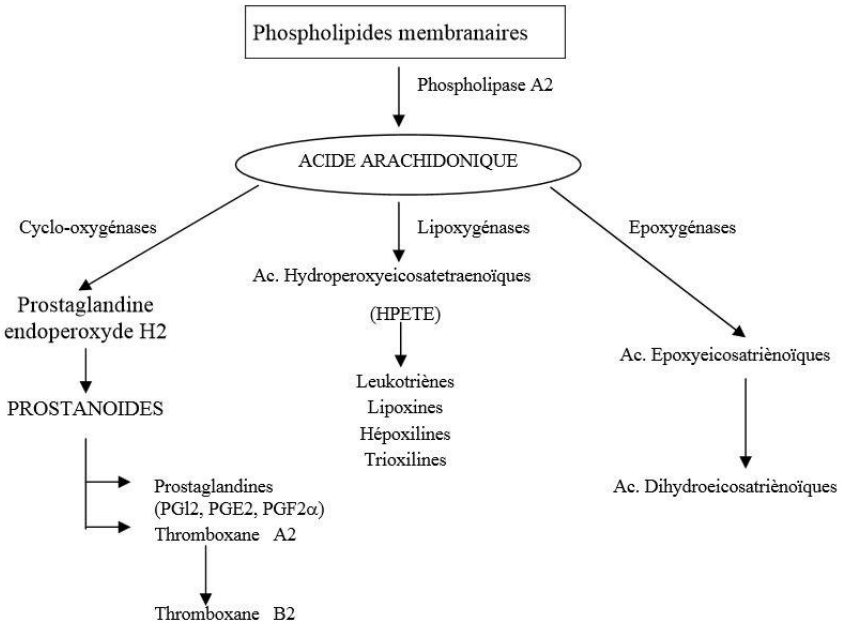


Figure 4: Synthèse des prostanoïdes et substances apparentées, dérivées de l'acide arachidonique (13)

L’acide acétylsalicylique est résorbé et se retrouve non transformé dans la circulation portale où il va acétyler la COX 1 des plaquettes sanguines et empêcher toute production de thromboxane A2 (TXA2). Cette inhibition est irréversible. Une dose unique d’aspirine va donc bloquer la production de TXA2 pour toute la durée de vie de la plaquette soit 8 à 10 jours. Le TXA2 produit par les thrombocytes activés est doué de propriétés prothrombiques : il stimule l'activation de nouveaux thrombocytes tout en augmentant l'agrégation plaquettaire. L’effet anti-agrégeant de l’aspirine persiste donc après la dernière prise.

Les activités anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques de l’aspirine sont obtenues à des doses supérieures aux doses anti-agrégantes. L’acide salicylique responsable de ces effets est le produit de la désacétylation hépatique de l’aspirine, il produit un blocage réversible des COX 1 et 2. Cette inhibition sera donc dépendante des concentrations plasmatiques d’acide salicylique.

Tableau II: Spécialités contenant de l'acide acétylsalicylique (10)

Spécialités	Dosage en ac. acétylsalicylique	Forme galénique
ALKA SELTZER®	324mg	comprimé effervescent
ASPEGIC®	100mg	Poudre pour sol buvable
	250mg	Poudre pour sol buvable
	500mg	Poudre pour solution buvable
		Poudre/solv pour sol injectable
	1000mg	Poudre pour solution buvable
		Poudre/solv pour sol injectable
ASPIRINE DU RHONE®	500mg	Comprimé à croquer
		Comprimé sec
ASPIRINE PROTECT®	300mg	Comprimé gastrorésistant
ASPIRINE RICHARD®	500mg	Comprimé sec
ASPIRINE UPSA®	500mg	Comprimé effervescent
	1000mg	Comprimé effervescent
ASPRO®	320mg	Comprimé sec
	500mg	Comprimé sec
		Comprimé effervescent
KARDEGIC	75mg, 160mg, 300mg	Poudre pour solution buvable

1.2.1.2.2 Effets indésirables

L'aspirine peut être responsable d'hémorragies digestives en raison de l'inhibition de la cyclo-oxygénase. En bloquant l'activité des cyclo-oxygénases 1 des membranes des cellules gastriques, l'aspirine diminue la production de prostaglandines aux effets cyto-protecteurs, la PGI2 et E2. Les patients qui ont un antécédent récent d'ulcère gastrique sont une contre-indication à l'aspirine et aux AINS.

Elle peut aussi entraîner des réactions d'hypersensibilité pouvant aller du rash cutané au syndrome de Lyell. On notera également l'action anti-agrégeante plaquettaire de l'aspirine souvent utilisée en thérapeutique, mais qui peut entraîner des troubles de l'hémostase jusqu'à 15 jours après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par aspirine plusieurs jours avant la réalisation d'un geste invasif.

1.2.1.2.3 Surdosage

L'intoxication à l'aspirine est à craindre chez les sujets âgés mais surtout chez les jeunes enfants où elle peut être mortelle.

1.2.1.2.3.1 Symptômes

Le tableau clinique varie en fonction de la gravité de l'intoxication :

- Intoxication modérée : elle se caractérise par des bourdonnements d'oreille, une sensation de baisse de l'acuité auditive, des céphalées et des vertiges.
- Intoxication sévère : chez l'enfant le surdosage peut être mortel à partir de 100mg/kg en une seule prise. L'intoxication se caractérise par de la fièvre, une hyperventilation, une alcalose respiratoire et une acidose métabolique, et un possible coma.

1.2.1.2.3.2 Conduite d'urgence

La conduite d'urgence consiste à envisager les étapes suivantes :

- Transfert en milieu hospitalier
- Décontamination digestive et administration de charbon activé
- Contrôle de l'équilibre acide-base
- Possibilité d'hémodialyse si l'intoxication est grave
- Traitement symptomatique

L'aspirine est rarement utilisée comme antalgique en cancérologie, en raison de ses effets collatéraux au niveau de la fonction plaquettaire et de ses effets indésirables gastriques, délétères chez des patients en situation de stress et d'hyperacidité gastrique.

1.2.1.3 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non salicylés

1.2.1.3.1 Données générales

Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase, de ce fait la synthèse des prostaglandines. En plus de leur effet anti-inflammatoire ils ont une action antalgique. Ils sont largement utilisés en rhumatologie ainsi que pour d'autres pathologies douloureuses telles que les céphalées, lombalgies, douleurs dentaires et ORL. Les AINS représentent une famille thérapeutique riche, de molécules à la structure chimique proche, mais avec chacune des particularités. En oncologie, la famille la plus utilisée est celle des arylcarboxyliques, ils sont utilisés pour traiter les douleurs à localisations osseuses primitives ou métastatiques. Le large éventail de formes galéniques disponibles permet de répondre aux besoins des indications spécifiques. Par exemple le diclofénac sous sa forme gel permet de traiter les œdèmes post-opératoires. Les formes suppositoire ou injectable conviendront aux patients ayant des problèmes de déglutition.

Tableau III: Les spécialités contenant un anti inflammatoire non stéroïdien (10)

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités	Présentation en mg	Forme galénique
Indolés	Indométacine	Chrono-indocid®	75mg	Gélule
		Indocid®	100mg	Suppositoire
			25mg	Gélule
	Sulindac	Arthrocine®	100mg, 200mg	Comprimé
Arylcarboxyliques	Aceclofenac	Cartrex®	100mg	Comprimé
	Acide tiaprofénique	Surgam®	100mg, 200mg	Comprimé
	Alminoprofène	Minalfene®	300mg	Comprimé
	Diclofénac	Flector®	50mg	Glé pour sol buvable
			1%	Gel
			1%	Emplâtre médicamenteux
		Voltarene®	12,5mg	Comprimé
			25mg	Comprimé gastrorésistant
				Suppositoire
			50mg	Comprimé gastrorésistant
			75mg	Comprimé LP
			75mg/3ml	Sol injectable
			100mg	Suppositoire
				Comprimé LP
			1%	Gel
			1%	Emplâtre médicamenteux

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités	Présentation en mg	Forme galénique
	Etodolac	Lodine®	200mg, 300g	Comprimé
	Flurbiprofène	Antadys®	100mg	Comprimé
		Cébutid®	50mg, 100mg	Comprimé
			200mg	Comprimé LP
	Ibuprofène	Advil®	100mg	Comprimé
			200mg	Comprimé
				Comprimé effervescent
			400mg	Comprimé
			5%	Gel
			20mg/ml	Sol buvable
		Antarene®	100mg, 400mg	Comprimé
			20mg/ml	Sol buvable
		Brufen®	400mg	Comprimé
		Nureflex®	200mg, 400mg	Comprimé
			300mg	Comprimé LP
		Nurofen®	200mg, 400mg	Comprimé
			5%	Gel
		Spedifen®	200mg, 400mg	Comprimé
		Spifen®	200mg	Comprimé
			400mg	Comprimé
				Glé pr susp buv
	Kétoprofène	Bi-Profenid®	100mg	Comprimé LP
		Ketum®	100mg	Comprimé Lp
			200mg	Gélule LP
			2,5%	Gel
		Profemigr®	150mg	Comprimé
		Profenid®	100mg	Comprimé
				IV

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités	Présentation en mg	Forme galénique
				Suppositoire
			50mg	Gélule
			200mg	Gélule LP
		Toprec®	25mg	Comprimé
			1mg/ml	Sirop
	Nabuétone	Nabucox®	500mg	Comprimé disp
			1000mg	Comprimé
	Naproxène	Apranax®	250mg	Glé pr susp buv
			275mg	Comprimé
			500mg	Glé pr susp buv
			550mg	Comprimé
			750mg	Comprimé
		Naprosyne®	250mg	Comprimé
			500mg	Comprimé
				Suppositoire
			100mg	Comprimé
Dérivés Oxicam	Méloxicam	Mobic®	7,5mg	Comprimé
			15mg	Comprimé
			15mg/1,5ml	Sol Injectable
	Piroxicam	Brexin®	20mg	Effervescent
		Cycladol®	20mg	Effervescent
		Feldene®	20mg	Comprimé disp
			20mg/1ml	Sol inj IM
	Tenoxicam	Tilcotil®	20mg	Comprimé
Fénamates	Ac Niflumique	Nifluril®	250mg	Gélules
			400mg	Suppositoire
			700mg	Suppositoire
Inhibiteurs des cyclooxygénases à activité COX-2 spécifique	Célécoxib	Celebrex®	100mg 200mg	Gélule
	Parécoxib	Dynastat®	40mg	Poudre p sol inj
	Etoricoxib	Arcoxia®	30mg 60mg	Comprimé

1.2.1.3.2 Effets indésirables

En dépit d'un mode d'action commun, certains AINS ont moins d'effets indésirables que d'autres. Ces différences s'expliquent par la différence d'affinité pour les deux principales formes de cyclo-oxygénases : COX 1 et 2. Il serait plus intéressant de bloquer uniquement COX 2 en évitant le blocage de COX 1 responsable en particulier de la gastrotoxicité des AINS (ulcères, perforations, hémorragies gastro-intestinales). C'est sur cette hypothèse qu'ont été développés et commercialisés les « inhibiteurs sélectifs de la COX2 » ou « coxhibs » : le célécoxib Celebrex® et le rofécoxib Vioxx® qui a été retiré du marché en 2004 pour augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires.

Des réactions d'hypersensibilité comme des éruptions cutanées, rash, prurit œdème peuvent également survenir lors de l'utilisation d'AINS.

1.2.1.3.3 Surdosage

La conduite d'urgence consiste à envisager les étapes suivantes :

- Transfert en milieu hospitalier
- Evacuation du produit par lavage gastrique
- Charbon activé pour diminuer l'absorption
- Traitement symptomatique

1.2.1.4 Le néfopam

1.2.1.4.1 Données générales

Le néfopam (Acupan®) est un analgésique non morphinique considéré comme antalgique de palier I selon l'OMS en raison de son absence d'action sur les récepteurs morphiniques, mais sa puissance analgésique est comparables aux antalgiques de palier II.

La structure chimique du néfopam est différente de celles des autres antalgiques connus. C'est un dérivé structurellement proche de l'orphénadrine (un anti-parkinsonien) et de

diphehydramine (un anti-histaminique H1) (14). Le néfopam inhibe la repature de la dopamine, noradrénaline et de la sérotonine.

Son indication modifiée en 2007 est le : «Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires». (15)

Tableau IV: Spécialité contenant du néfopam (10)

Spécialités	Dosage en néfopam	Forme galénique
Acupan®	20mg/2ml	Ampoule injectable

1.2.1.4.2 Effets indésirables

Le néfopam est un médicament de plus en plus utilisé malgré ses effets indésirables anticholinergiques (sècheresse buccale, vertige, irritabilité, tachycardie…).

1.2.1.4.3 Mise en garde

Le néfopam a obtenu une AMM en 1982, mais la HAS a modifié les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) dans la commission de transparence de 2008 (15). La HAS met en garde sur les risques de pharmacodépendance lié à l'Acupan® et sur l'apparition d'un effet sérotoninergique lors de son utilisation à haute dose.

1.2.2 Les principaux antalgiques de palier II

1.2.2.1 La codéine

1.2.2.1.1 Données générales

La codéine est un analogue méthylé de la morphine, elle est transformée en un dérivé morphinique par l'intermédiaire du cytochrome P450. Son activité est environ le dixième de celle de la morphine car seulement 10% de la dose administrée est déméthylée pour donner de la morphine. La codéine possède une très faible affinité pour les récepteurs opioïdergiques.

Environ 10% de la population ne métabolise pas la codéine en morphine par déficit enzymatique, ils sont donc naturellement résistants à la codéine. Il est inutile d'augmenter la posologie chez ces patients. La plupart des médicaments contenant de la codéine sont des associations avec du paracétamol (Codoliprane®, Dafalgan codéiné® …).

Tableau V: Spécialités contenant de la codéine (10)

Spécialités	Dosage en codéine	Forme galénique
Algicalm®	25mg (et 400mg de paracétamol)	Comprimé sec
Antarène® codeiné	30mg (et 200mg de paracétamol)	Comprimé sec
	60mg (et 400mg de paracétamol)	Comprimé sec
Claradol® codéine	20mg (et 500mg de paracétamol)	Comprimé sec
Codenfan®	1mg/ml	Sirop
Codoliprane®	20mg (et 400mg de paracétamol)	Comprimé sec
	30mg (et 500mg de paracétamol)	Comprimé effervescent
Dafalgan codéiné®	30mg (et 500mg de paracétamol)	Comprimé sec
	30mg (et 500mg de paracétamol)	Comprimé effervescent
Klipal® Codéine	25mg (et 300mg de paracétamol)	Comprimé sec
	50mg (et 600mg de paracétamol)	Comprimé sec
Lindilane®	25mg (et 400mg de paracétamol)	Comprimé sec
Néocodion®	3,3mg/5ml	Sirop enfant
	15,4mg/15ml	Sirop adulte
	25mg	Comprimé sec
Padédyl®	16,12mg/15ml	Sirop
Tussipax®	9mg/15ml	Sirop
	10mg	Comprimé

1.2.2.1.2 Effets indésirables

Les effets indésirables de la codéine sont ceux des opiacés : nausées, vomissements, constipation, somnolence. Il existe aux doses supra thérapeutiques un risque de dépendance et de syndrome de sevrage.

1.2.2.1.3 Surdosage

1.2.2.1.3.1 Symptômes

Chez l'adulte les symptômes de surdosage en codéine se manifestent par une dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), une forte somnolence, des rashs cutanés, et des possibles vomissements.

Chez l'enfant le seuil toxique est de 2 mg/kg en une prise. Les symptômes de surdosage se présentent principalement sous forme d'un ralentissement de la fréquence respiratoire, des pauses respiratoires accompagnées de myosis et de convulsions.

1.2.2.1.3.2 Conduite d'urgence

En cas d'intoxication à la codéine le patient doit être transféré en milieu hospitalier si une assistance respiratoire est nécessaire. On dispose d'un antidote, la naloxone, qui est un antagoniste de tous les récepteurs aux opiacés.

1.2.2.2 La dihydrocodéine

La dihydrocodéine est un isomère de la codéine. La structure moléculaire de la dihydrocodéine ne diffère de celle de la codéine que par la saturation de la liaison 7,8. C'est un composé semi-synthétique obtenu à partir de la codéine. Son efficacité antalgique est évaluée au double de celle de la codéine, et son action contre la toux est trois fois plus puissante.

Tableau VI: Spécialités contenant de la dihydrocodéine

Spécialité	Dosage en dihydrocodéine	Forme galénique
Dicodin®	60mg	Comprimé sec à libértion prolongée

1.2.2.3 Le tramadol

1.2.2.3.1 Données générales

Le tramadol est une molécule de synthèse. Sa structure moléculaire est proche de celle de la codéine, avec un groupement méthyl sur la partie phénolique de la molécule qui explique sa faible affinité pour les récepteurs μ, κ, et δ et donc son activité morphinique faible. Le tramadol a une affinité pour les récepteurs morphiniques μ faible, d'environ 6000 fois plus faible que la

morphine et 10 fois plus faible que la codéine. Le tramadol est un analgésique central dont l'efficacité est due aux deux actions combinées de ses énantiomères :

- L'énantiomère + (T+) agit comme un opioïde avec une affinité faible pour les récepteurs μ et quasi négligeable pour les autres récepteurs κ, et δ. Il inhibe aussi la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, impliquée dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale (effet monoaminergique central).
- L'énantiomère – (T-) est un inhibiteur spécifique de la recapture de la noradrénaline (5 à 10 fois plus que l'isomère +).

Le tramadol est métabolisé au niveau hépatique en un dérivé déméthylé, le O-déméthyl-tramadol pharmacologiquement actif qui voit son affinité pour les récepteurs μ multiplié par 200 par rapport à la molécule mère.

Tableau VII: Spécialités contenant du tramadol (10)

Spécialités	Dosage en tramadol	Forme galénique
Contramal®	100mg/2ml	Solution injectable
	100mg/ml	Solution Buvable
	50mg 100mg 150mg 200mg	Comprimé sec
Ixprim®	37,5mg + 325mg de paracétamol	Comprimé sec
Monoalgic®	100mg 200mg 300mg	Comprimé à libération prolongée
Monocrixo®	100mg 200mg	Comprimé à libération prolongée
Monotramal®	100mg 200mg 300mg	Comprimé à libération prolongée
Orozamudol®	50mg	Comprimé orodispersible
Topalgic®	100mg/2ml	Solution injectable
	100mg/ml	Solution buvable
	50mg 100mg 150mg 200mg	Comprimé à libération prolongée
Zamudol® LP	50mg 100mg 150mg 200mg	Gélule à libération prolongée

1.2.2.3.2 Effets indésirables

Le tramadol est un médicament peu toxique, la dosé léthale 50 qui est la dose entrainant le décès de 50% de la population est 50 fois supérieure à la dose préconisée en clinique.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont ceux de la classe des opiacés, tels que :

- Nausées, vomissements
- Constipation en cas d'utilisation prolongée
- Sècheresse buccale
- Somnolence, vertiges, céphalées.

Les effets secondaires du tramadol sur la fonction respiratoire sont très faibles à dose thérapeutique contrairement à des doses équi-analgésiques d'opiacés purs.

1.2.3 Les antalgiques de palier III

Les antalgiques de palier III ou opioïdes forts sont utilisés pour traiter des douleurs intenses et/ou en cas d'échec du précèdent traitement par antalgique de palier II.

La diversité des interactions ligand-récepteur amène à considérer :

- Des agonistes purs : chlorhydrate de morphine, sulfate de morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone. Ces agonistes seront complets en se fixant sur les trois types de récepteurs (μ, κ, et δ), ou partiels en se fixant sur un ou deux types.
- Des agonistes-antagonistes : la nalbuphine, la buprénorphine.
- Des antagonistes purs : la naloxone. Administré seul un antagoniste pur n'a pas d'action, il s'oppose à celle d'un agoniste pris concomitamment.

La morphine orale est l'opioïde de palier III de première intention, sauf situations particulières pour lesquelles les autres opioïdes plus récemment disponibles sont indiqués. Par exemple, l'utilisation de dispositifs transdermiques de Fentanyl est possible en initiation de traitement par opioïde si la douleur est stable dans les situations suivantes (3) :

- Utilisation de formes orales impossibles (nausées, vomissements)
- Risque occlusif

- Malabsorption digestives (fistules, diarrhées, intervention chirurgicale)
- Polymédication orale difficile pour le patient

Pour obtenir un meilleur équilibre entre analgésie et effet indésirable, on effectue ce que l'on appelle la rotation des opioïdes. La rotation des opioïdes est le changement des molécules par une autre en utilisant des coefficients de conversion (Tableau VIII). Elle peut se faire soit sur indication clinique, soit systématiquement à intervalle fixe pour permettre une économie de récepteurs. Elle est indiquée en cas d'épuisement ou échappement thérapeutique, d'effets indésirables majeurs, de toxicité (hallucinations, nausées, vomissements, constipation, prurit) ou d'accumulation de métabolites actifs.

Tableau VIII: Conversion et vitesse d'élimination des opioïdes

Dénomination commune	Facteur de conversion	Equivalence de la dose de morphine orale	Demi-vie d'élimination (moyenne)
Morphine orale	1		2h
Morphine sous-cutanée	2	5mg de morphine SC = 10 de morphine PO	2h
Morphine IV	3	10 mg de morphine IV = 30 mg de morphine PO	2h
Oxycodone	2	10 mg de morphine PO = 5 mg d'oxycodone	4,5h
Fentanyl transdermique	100	60 mg de morphine PO = 25µg/h (600µg/J) de fentanyl transdermique	17h

1.2.3.1 La morphine

1.2.3.1.1 Données générales

La morphine est le principal alcaloïde issu du « *papaver somniferum*» et est considérée comme molécule référence de la classe des opioïdes forts. Elle est le plus souvent utilisée sous forme d'un sel (sulfate ou chlorhydrate). Elle a une structure pentacyclique dont la forme lévogyre représente la forme active.

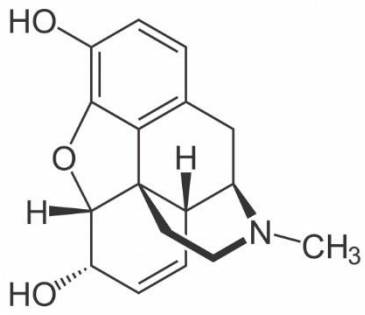


Figure 5: Structure chimique de la morphine

La morphine subit une conjugaison avec l'acide glucuronique pour donner les morphine-3-glucuronide et morphine-6-glucuronide, ce dernier ayant une action antalgique plus puissante que la morphine. Au début des années 1990 le clonage des récepteurs morphiniques a permis de développer des molécules agonistes très spécifiques. Les morphiniques agissent au niveau de trois types de récepteurs μ, κ, et δ. Le sous type μ1 de récepteur μ a une haute affinité pour la morphine et semble être responsable de ses effets analgésiques. Le sous type μ2 a une plus faible affinité pour la morphine et semble être responsable de ses effets indésirables tels que la dépression respiratoire, le myosis, et la réduction de la motilité du tractus gastro-intestinal. Le récepteur δ semble impliqué dans l'effet anti sécrétoire des morphiniques, la sédation, et la dépression respiratoire. Les récepteurs κ sont présents en grande concentration au niveau de la moelle épinière, ils sont aussi responsables de l'analgésie mais aussi de dépression respiratoire et de dysphorie. (16)

Les morphiniques sont particulièrement efficaces sur les douleurs par excès de nociception, alors que les douleurs neuropathiques sont moins sensibles à leurs actions.

1.2.3.1.2 Les spécialités disponibles

Tableau IX: Spécialités contenant de la morphine (10)

Spécialités	Délai d'action	Pic d'action	Intervalle d'administration
Sulfate de morphine			
Actiskénan® gel à 5, 10, 20, 30 mg	20 à 30'	1 à 2 heures	1 à 6 heures
Sevredol® cp à 10, 20 mg	20 à 30'	1 à 2 heures	4 à 6 heures
Oramorph® sol buv à 10, 30, 100mg	20 à 30'	1 à 2 heures	4 à 6 heures
Skenan® LP gel à 10, 30, 60, 100, 200 mg	30 à 60'	2 à 4 heures	12 heures
Moscontin® cp à 10, 30, 60, 100, 200mg	30 à 60'	2 à 4 heures	12 heures
Chlorhydrate de morphine			
Morphine Aguettant® sol inj à 0,1, 10, 20, 40 mg/ml	10 à 60'	2 à 4 heures	4 à 6 heures
Morphine Cooper® sol inj à 10mg/ml	10 à 60'	2 à 4 heures	4 à 6 heures
Morphine Lavoisier® sol inj à 1, 10, 20, 50 mg/ml	10 à 60'	2 à 4 heures	4 à 6 heures
Morphine Renaudin® sol inj à 1, 10, 20, 40 mg/ml	10 à 60'	2 à 4 heures	4 à 6 heures

1.2.3.2 Le fentanyl

1.2.3.2.1 Données générales

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui agit sur les récepteurs μ. Longtemps il n'a été utilisé que sous forme de dispositif transdermique de longue durée d'action (Durogesic®, Matrifen®). Sous cette forme il est utilisé en tant que traitement de fond des douleurs chroniques sévères.

En 2010 de nouvelles formes de fentanyl sont arrivées. Elles ont comme indication le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Chez un patient ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, des accès douloureux transitoires et spontanés peuvent survenir malgré le traitement de fond par opioïde. Les accès douloureux paroxystiques surviennent sans lien avec la dose ni le rythme d'administration du traitement de fond. Le

paroxysme est atteint en moins de 3 minutes et peut durer plus de 30 minutes. Ces nouvelles formes de fentanyl par voie transmuqueuse sont indiquées dans le traitement de ces ADP en association avec le traitement de fond. (17)

Ces traitements nécessitent une phase de titration pendant laquelle la posologie doit être déterminée individuellement pour chaque patient. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant cette phase et l'augmentation de la dose nécessite l'intervention d'un professionnel de santé. La douleur de fond doit être contrôlée et les patients concernés ne doivent pas présenter plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour. On commence par la plus faible dose de fentanyl transmuqueux disponible avec le médicament choisi. Si 15 minutes après la dissolution du comprimé ou 10 minutes après la pulvérisation nasale la douleur n'est pas soulagée, on réadministre la même dose et on envisage la dose supérieure pour l'accès suivant. (17)

Cinq spécialités à base de fentanyl sont actuellement indiquées dans le traitement des ADP liés au cancer :

- L'Abstral® est un comprimé qui doit être placé sous la langue, le plus profondément possible qu'il faut laisser fondre sans le sucer ni le croquer, sans manger ni boire jusqu'à la fin de la dissolution
- L'Actiq® est un comprimé à placer contre la face interne de la joue, puis à déplacer avec l'applicateur fourni pour optimiser l'exposition de la muqueuse au principe actif.
- L'Effentora® est un comprimé à placer entre la joue et la gencive ou sous la langue.
- Instanyl® et Pecfent® sont des solutions pour pulvérisation nasales qui ont les mêmes indications que les spécialités administrées par voie transmuqueuse buccale. Elles sont une alternative soit chez les sujets ayant des mucites buccales ou des lésions bucco-gingivales risquant d'accroître l'absorption du produit, soit chez les patients qui ont des problèmes d'observance avec la forme comprimé (vomissement, asthénie, troubles cognitifs…). En revanche l'utilisation d'Instanyl® et de Pecfent® est déconseillée en cas de congestion nasale traitée par un vasoconstricteur local et contre-indiquée en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie de la face.
- Le Breakyl® (18) est un film orodispersible qui se place sur la face interne de la joue que le patient aura préalablement humidifié avec sa langue ou avec de l'eau.

1.2.3.2.2 Spécialités disponibles

Tableau X: Spécialités contenant du fentanyl (10) (18)

Spécialités	Délai d'action	Pic d'action	Intervalle d'administration
Actiq® cp à 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg	15'	20 à 40'	4 heures
Abstral® cp à 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg	15 à 30'	20 à 40'	4 heures
Effentora® cp à 100, 200, 400, 600, 800 µg	15 à 30'	60'	4 heures
Instanyl® sol nasale à 50, 100, 200 µg/dose	10'	10 à 15'	4 heures
Pecfent® sol nasale à 100, 400 µg/dose	10'	10 à 15'	4 heures
Matrifen® transdermique à 12, 25, 50, 75, 100 µg/h	4 heures	12 à 24 heures	72 heures
Durogesic® transdermique à 12, 25, 50, 75, 100 µg/h	4 heures	12 à 24 heures	72 heures
Breakyl® film orodispersible à 200, 400, 600, 800, 1200 µg	15 à 60'	60'	4 heures

1.2.3.3 La buprénorphine et la nalbuphine

1.2.3.3.1 Données générales

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs µ lorsqu'elle est utilisée seule, et antagoniste des récepteurs κ en présence de morphine, avec un effet plafond qui limite à la fois l'analgésie et la dépression respiratoire. Son affinité pour les récepteurs µ est 50 fois supérieure à celle de la morphine, mais son activité intrinsèque est plus faible. La buprénorphine déplace ainsi les autres substances agonistes des récepteurs µ. Administrée à la suite d'un morphinomimétique elle diminue l'activité antalgique de celui-ci. La dissociation buprénorphine/récepteur est très lente et incomplète ce qui en fait un analgésique à longue durée d'action (6 à 8 heures). Pour sa longue durée d'action, la buprénorphine n'est pas très utilisée en cancérologie.

A visée antalgique elle est présentée sous forme :

- Sublinguale (comprimé à 0.2 mg) utilisable en ambulatoire : Temgesic®
- Injectable (ampoule de 0.3 mg par voie SC, IV ou IM) destiné à l'usage hospitalier.

La nalbuphine est caractérisée par ses propriétés agonistes des récepteurs κ et antagonistes des récepteurs μ. Administrée à la suite d'un agoniste pur, la nalbuphine renverse les effets de cet agoniste. Cette activité antagoniste est 25 fois moins importante que celle de la naloxone.

La nalbuphine est présentée en ampoules de 20mg/2ml sous forme de chlorhydrate. Les doses habituelles varient entre 0,20 à 0,40 mg/kg toutes les 3 à 6h. Au-delà de ces doses l'activité analgésique n'augmente pas (effet plafond).

1.2.3.3.2 Spécialités disponibles

Tableau XI: Spécialités contenant de la buprénorphine et de la nalbuphine (10)

Spécialités	Délai d'action	Pic d'action	Intervalle d'administration
Buprénorphine			
Temgesic® cp sublingual à 0,2mg	30 à 60'	30 à 60'	6 à 8 heures
Temgesic® sol inj à 0,3mg/ml	30 à 60'	30 à 60'	6 à 8 heures
Nalbuphine			
Nalbuphine Aguettant® à 20mg/2ml	2 à 3'	30'	3 à 6 heures
Nalbuphine Mylan® à 20mg/2ml	2 à 3'	30'	3 à 6 heures
Nalbuphine Renaudin® à 20mg/2ml	2 à 3'	30'	3 à 6 heures
Nalbuphine Serb® à 20mg/2ml	2 à 3'	30'	3 à 6 heures

1.2.3.4 L'hydromorphone

1.2.3.4.1 Données générales

Le chlorhydrate d'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs μ ayant une plus grande affinité pour ces récepteurs que la morphine. Le rapport entre la puissance analgésique par voie orale de l'hydromorphone par rapport à la morphine est d'environ 7.5. Cette molécule est indiquée dans le traitement des douleurs cancéreuses intenses en alternative à la morphine en cas d'intolérance ou de résistance.

Il est présenté sous forme de gélule à libération prolongée de 4 mg à 24 mg (Sophidone®).

1.2.3.4.2 Spécialités disponibles

Tableau XII: Spécialités contenant de l'hydromorphone (10)

Spécialité	Délai d'action	Pic d'action	Intervalle d'administration
Sophidone® LP gel à 4, 8, 16 et 24 mg	30 à 60'	2 à 4 heures	12 heures

1.2.3.5 La péthidine

La péthidine est un agoniste des récepteurs μ. Son interaction avec les canaux sodium lui confère une activité anesthésique locale. Son efficacité en tant qu'anesthésique locale lui confère une activité antispasmodique.

Elle est environ dix fois moins puissante que la morphine. On l'utilise principalement par voie parentérale. La seule spécialité disponible est la Péthidine Renaudin® injectable à 50mg/ml.

1.2.3.6 L'oxycodone

1.2.3.6.1 Données générales

L'oxycodone est un analgésique opioïde semi synthétique puissant (14-Hydrocodeinone). C'est un agoniste opioïde pur sélectif des récepteurs μ et κ, son effet analgésique est donc dose-dépendant. Il n'existe pas de dose maximale, l'effet plafond est défini par les effets indésirables tels que la somnolence ou la dépression respiratoire.

Les effets pharmacologiques de l'oxycodone et de la morphine sont similaires, cependant l'oxycodone possède une meilleure biodisponibilité que la morphine grâce à son radical méthyl (environ 70% pour l'oxycodone contre 40% pour la morphine). En outre, par voie orale sa puissance antalgique est deux fois supérieure à celle de la morphine.

L'intérêt de l'oxycodone a été établi dans le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse, les douleurs neuropathiques et les douleurs aiguës sévères. L'AMM de ces spécialités a été étendue au « traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. »

1.2.3.6.2 Spécialités disponibles

Tableau XIII: Spécialités à base d'Oxycodone (10)

Spécialités	Délai d'action	Pic d'action	Intervalle d'administration
Oxynorm® gel à 5, 10, 20 mg	20 à 30'	1 à 2 heures	4 à 6 heures
Oxynormoro® cp orodisp. A 5, 10, 20 mg	20 à 30'	1 à 2 heures	4 à 6 heures
Oxynorm® sol. Inj. à 10, 20, 50, 200 mg	10 à 60'	1 à 2 heures	4 à 6 heures
Oxycontin® LP cp à 5, 10, 20, 40, 80, 120 mg	1 à 2 heures	2 à 4 heures	12 heures

1.3 Tableau de synthèse des opioïdes faibles et forts (paliers II et III)

Tableau XIV: Synthèse des opioïdes faibles et forts

DCI	Palier	Facteur de conversion *	Indications AMM	Particularités	Règles et durée de prescription
Codéine	II	1/6	Douleur légère à modérée	Non métabolisée par 10% de la population	Liste I
Dihydrocodéine	II	1/3	Douleur d'intensité moyenne		Liste I
Tramadol	II	1/5	Douleur modérée à sévère	inhibiteur recapture NA, 5HT	Liste I
Mophine orale	III	1	Douleur intense ou rebelles, en particulier **d'origine cancéreuse**	Disponible en libération immédiate ou prolongée	Ordonnance sécurisée 28 jours
Morphine sous cutanée	III	2			Ordonnance sécurisée 7 jours
Morphine intraveineuse	III	3			Ordonnance sécurisée 7 jours
Fentanyl transdermique	III	100	Douleurs chroniques sévères	Dispositifs transdermiques (72heures)	Ordonnance sécurisée 28 jours Délivrance fractionnée 14 jours
Fentanyl transmuqeux	III	Titration obligatoire	Accès douloureux paroxystiques chez patients ayant un cancer et recevant un traitement de fond par morphinique, pour **douleur cancéreuses**	Rapidité d'action Plusieurs présentations galéniques disponibles (comprimé gingival, sol nasale) pour s'adapter aux patients	Ordonnance sécurisée 28 jours Délivrance fractionnée 7 jours
Buprénorphine	III	30	Douleurs postopératoires **Douleurs néoplasiques**	Peu utilisé en cancérologie à cause de sa longue durée d'action	Liste I
Nalbuphine	III	2	Douleurs intenses et/ou rebelles		Liste I
Hydromorphone	III	7,5	Douleurs intenses d'origine cancéreuse	Indiquée en alternative à la morphine en cas d'intolérance ou de résistance.	Ordonnance sécurisée 28 jours
Pethidine	III	0,1	Douleurs intenses et/ou rebelles	Son efficacité en tant qu'anesthésique locale lui confère une activité antispasmodique	Ordonnance sécurisée 7 jours
Oxycodone	III	1,5 à 2	Douleurs sévères, en particulier **douleurs cancéreuses**	Disponible en libération immédiate ou prolongée	Ordonnance sécurisée 28 jours

** Facteur de conversion = dose de morphine orale/dose du morphinique (référence = Standards, Options et Recommandations, Traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, 2002)*

2 Les effets indésirables des morphiniques

2.1 Les nausées et vomissements

2.1.1 Etiologie

Les nausées et vomissements surviennent chez 20 à 30% des patients qui commencent un traitement par opiacés. Ces effets disparaissent le plus souvent après quelques jours de traitement, mais pour certains patients ils peuvent récidiver ou persister.

L'action émétisante des morphiniques est due à la stimulation d'une zone du plancher du quatrième ventricule appelée « Chemoreceptor Trigger Zone » (CTZ) qui contrôle les centres du vomissement et qui possède une densité importante de récepteurs aux opiacés. L'administration de morphiniques favorise l'augmentation des secrétions muqueuses gastro-intestinales, une diminution du tonus du sphincter œsophagien ainsi qu'un retard à la vidange gastrique. Or la CTZ reçoit des afférences excitatrices vagales provenant de l'estomac, qui sont augmentées par ce ralentissement de la vidange gastrique et le ralentissement du transit provoqué par les morphiniques.

On peut également remarquer que les nausées et vomissements peuvent être la conséquence d'un stress psychologique. En effet le souvenir désagréable de nausées associées à un traitement opiacé antérieur, la vue, le goût du médicament peuvent provoquer un réflexe de nausée.

La douleur étant elle-même une source majeure de nausées et de vomissements, il est d'autant plus fréquent de voir apparaître ces troubles chez des patients traités par des antalgiques de palier III.

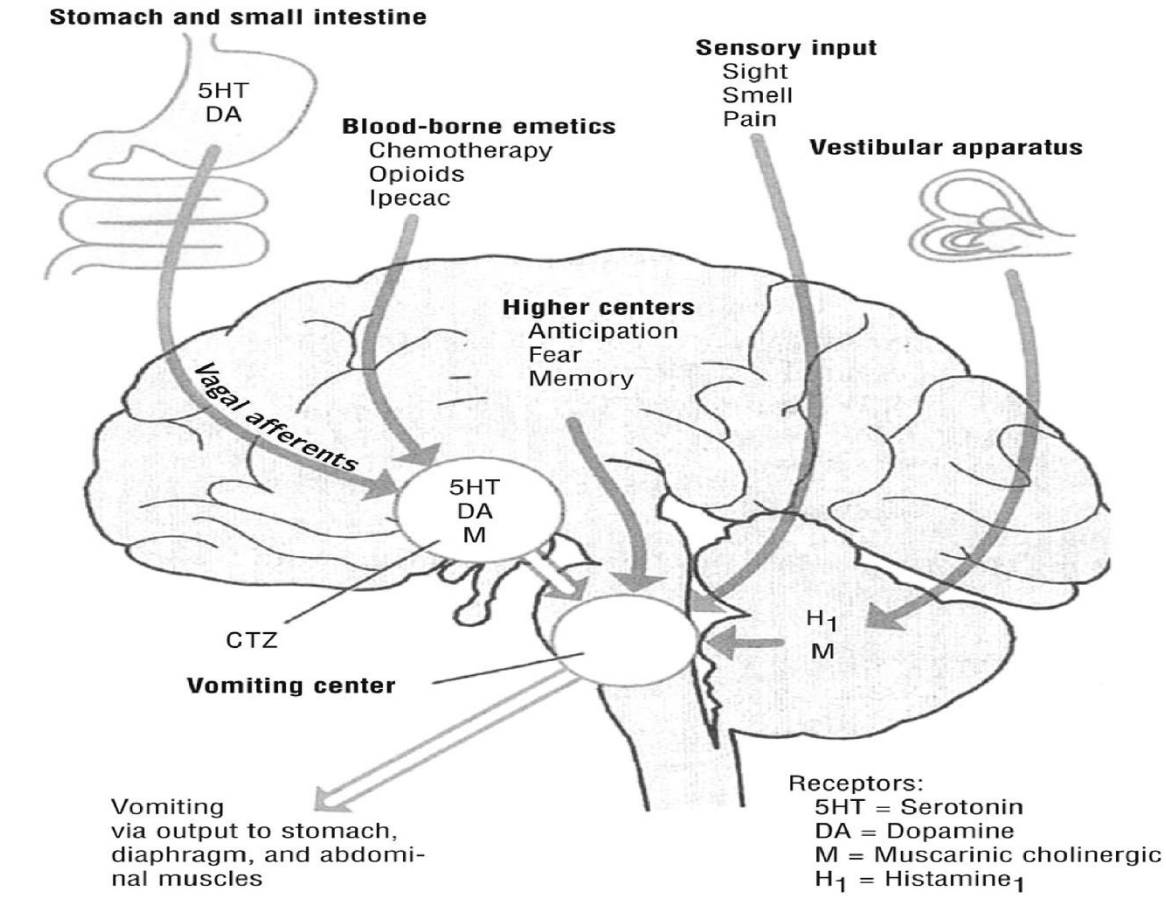


Figure 6: facteurs stimulant le centre du vomissement et la CTZ (19)

2.1.2 Prise en charge des nausées et vomissements morphino-induits

Il est important de traiter les nausées et vomissements provoqués par les opiacés le plus tôt possible, c'est pourquoi il est préconisé de commencer un traitement préventif avec les premières doses d'opiacés chez les patients en situation palliative.

Au service d'oncologie du CHR de Metz, conformément au référentiel de prise en charge de la douleur d'Oncolor (3), l'halopéridol (Haldol®) est utilisé en première intention et préféré au métoclopramide (Primperan®) pour ses propriétés anti hallucinatoires. En effet l'halopéridol est un antipsychotique neuroleptique de la famille des butyphénones qui a des propriétés antidopaminergiques importantes qui marquent les activités antipsychotiques et les effets extrapyramidaux.

Tableau XV: Principaux agents antiémétiques utilisés au service d'oncologie du CHR de Metz (hors chimiothérapies)

Spécialités	Posologie (adulte)	Remarques	Site d'action
Metoclopramide (Primperan®)	½ à 1 cp / prise 3c/J jusqu'à 0,5mg/kg/prise 4x/j si nausées et vomissements induits par les antimitotiques 2 à 10mg/kg/24 IV	Utilisé en prévention et traitement des nausées induites par les anticancéreux Contre-indiqué si maladie de Parkinson	Action périphérique et centrale : CTZ et tube digestif
Domperidone (Motilium®)	10 à 20 mg 3x/J	Ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique	Action périphérique et central : CTZ et tube digestif
Haloperidol (Haldol®)	1 à 20 mg/j	Utilisé en première intention	CTZ
Chlorpromazine (Largactil®)	25 à 300 mg/j	Contre-indiqué si maladie de Parkinson	CTZ

2.2 Effets neuropsychiques

2.2.1 La somnolence

La somnolence est un effet indésirable important des antalgiques de la classe des opiacés. Il faut distinguer la somnolence due au mécanisme d'action du médicament lui-même de celle due à la récupération de la dette de sommeil liée au soulagement d'une douleur insomniante.

Pour les patients et leur entourage, c'est l'effet indésirable le plus redouté après la pharmacodépendance.

La sédation s'observe quand la concentration en morphinique excède la concentration nécessaire à supprimer les douleurs. Il s'agit d'une altération de la conscience qui associe des difficultés de concentration, une indifférence et un état pseudo ébrieux.

Pour surveiller l'état de conscience du patient sous opioïde, afin de prévenir un surdosage du produit on utilise l'Echelle De Sédation de l'OMS (EDS). L'EDS comprend quatre niveaux de sédation :

- SO : Pas de sédation, patient bien éveillé
- S1 : Patient somnolent, stimulable verbalement
- S2 : Patient somnolent, stimulable tactilement
- S3 : patient non réveillable, comateux

2.2.2 Effets psychodysleptiques

Les manifestations psychodysleptiques sont des effets indésirables de la morphine bien connus mais peu fréquents. Ils ne concerneraient que 5% des patients traités et disparaissent en moyenne 3 à 5 jours après le début du traitement ou à l'adaptation posologique de ce traitement.

Ils se caractérisent généralement par une indifférence aux sensations désagréables (y compris à la douleur), un état de bien-être ou d'euphorie, et parfois par une dysphorie (cauchemars, frayeurs, anxiété).

La confusion est rare et ne doit pas être systématiquement attribuée à la morphine. Elle est un élément de surveillance d'un éventuel surdosage.

Les hallucinations concernent moins de 1% des patients sous morphiniques. Elles peuvent être dues à une augmentation trop rapide de la posologie du traitement. Il faut tenir compte des spécificités du patient avant d'effectuer une augmentation de posologie, comme son âge, son état rénal, son état d'hydratation, son statut nutritionnel. Dans ce cas seule une réévaluation posologique, voire une réhydratation permettent de lever l'effet indésirable. Dans d'autres cas un traitement médicamenteux est possible par haloperidol (Haldol®).

2.3 La dépression respiratoire

La dépression respiratoire est exceptionnelle et elle est toujours précédée par la somnolence qui est un véritable signal d'alerte. On remarque que la dépression respiratoire peut s'observer soit lors d'une première prescription chez un sujet particulièrement sensible, soit par disparition

brutale du stimulus nociceptif lors d'un traitement puissant. Elle commence par une bradypnée, signe d'un surdosage, et concerne à la fois la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires. Elle ne s'observe pas quand la posologie de morphine est adaptée au terrain du patient et à l'intensité de sa douleur. Cette dépression respiratoire est généralement compensée par des stimulations provoquées par la douleur. De même il existe surveillance calibrée de la dépression respiratoire et on parle de détresse respiratoire quand la fréquence respiratoire est <10 et que la sédation est >=2.

Pour la surveillance du patient sous traitement morphinique il faut respecter deux principes :

- La dépression respiratoire morphinique est d'autant plus dangereuse qu'elle s'installe rapidement. Le même niveau de dépression respiratoire peut être relativement bénin s'il s'est installé lentement ou être mortel en cas d'installation brutale. En effet le niveau de dépression respiratoire commande la capnie alors que le pronostic vital est généralement lié à la pression partielle en oxygène (PO2).
- La dépression respiratoire morphinique ne se traduit par une baisse de la fréquence respiratoire, que chez le sujet éveillé.

La prise en charge d'urgence de la dépression respiratoire implique tout d'abord d'assurer la liberté des voies aériennes supérieures et de stimuler le malade de façon nociceptive par exemple. Ces manœuvres peuvent être efficaces très rapidement et doivent toujours précéder l'injection d'antagoniste comme la naloxone. L'injection d'antagoniste doit être associée à une surveillance étroite et prolongée car la demi vie de la naloxone (une trentaine de minutes) est beaucoup plus courte que celles de la plupart des morphiniques. Généralement le patient est surveillé jusqu'à la disparition de tout signe d'imprégnation morphinique soit plus de trois heures après la dernière injection de naloxone.

Les patients en fin de vie peuvent devenir insuffisant rénal, ce qui provoque un surdosage en morphinique, et montre l'intérêt de surveiller toutes les adaptations posologiques du traitement antalgique.

2.4 La rétention urinaire

Les opioïdes augmentent le tonus du trigone et du sphincter vésical. Cette hypertonie du sphincter externe de la vessie est à l'origine d'épisodes de rétention urinaire chez des sujets prédisposés (certaines pathologies neurologiques, adénome prostatique…).

La rétention urinaire est une complication assez fréquente notamment lors d'administration intrarachidienne de morphine. Elle peut s'observer en absence d'anomalies urinaires et peut passer inaperçue car elle se manifeste par une oligo-anurie indolore. La surveillance comporte un interrogatoire systématique sur la fréquence et le volume des mictions, ainsi que la recherche d'un globe vésical en cas de doute.

2.5 Les effets cutanéo-muqueux

Il s'agit surtout de xérostomie, prurit, et parfois de sueurs importantes. Les effets anticholinergiques des antalgiques opiacés ont pour conséquence d'inhiber le passage du signal de stimulation des glandes salivaires et donc d'inhiber la production de salive.

La xérostomie peut être évitée en utilisant des substituts salivaires (Artisial®, Aequasyal®) ou un stimulateur de sécrétion (Sulfarlem®). Des mesures non pharmacologiques permettent également de lutter contre la xérostomie (boire fréquemment en petite quantité, s'assurer d'une bonne hygiène buccale, éviter les aliments secs, épicés ou trop sucrés, stimuler la salivation par mastication…).

Le prurit est rarement rencontré chez l'adulte mais est plus fréquent chez l'enfant. Les antihistaminiques tels que la desloratadine (Aerius®) utilisable à partir de 1 an, et la lévocétirizine (Xyzall®) utilisable à partir de 6 ans sont habituellement efficaces dans ce cas.

2.6 L'accoutumance

A l'exception de la constipation et du myosis qui apparaissent rapidement, la tolérance aux propriétés antalgiques de la morphine se développe bien plus lentement que la plupart de ses autres effets. L'organisme tolère de mieux en mieux le médicament et y répond de moins en moins fortement. L'accoutumance nécessite d'augmenter la posologie du médicament.

Les mécanismes de cette adaptation sont maintenant connus, il y a production de dynorphine et de cholecystokinine (CCK) qui sont des antimorphiniques endogènes, et augmentation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) médullaires. La kétamine est un anesthésique qui est un puissant inhibiteur des récepteurs NMDA. A dose sub-anesthésique elle est efficace dans le contrôle de la douleur et dans la réduction du phénomène de tolérance aux opioïdes. (18)

2.7 La dépendance

La dépendance physique est la conséquence directe des phénomènes de tolérance, c'est la nécessité impérieuse de continuer le traitement pour éviter l'apparition d'un syndrome de manque.

La dépendance psychique est un phénomène plus complexe qui fait intervenir la personnalité du patient.

L'addiction est l'envie importante du médicament opiacé en absence de douleur. Cette addiction est liée à l'activation des circuits de la récompense lors des phases de surdosage. Tout comme la dépendance psychique l'addiction fait intervenir la personnalité du patient, mais aussi des facteurs génétiques et culturels.

Ces trois phénomènes (tolérance, dépendance et addiction) nécessitent d'adapter le plus précisément possible la concentration plasmatique de morphiniques à l'intensité réelle du stimulus douloureux. Il faut éviter les périodes de sous-dosage qui se traduisent par des douleurs et de l'anxiété ainsi que les périodes de surdosage qui risquent d'induire une augmentation progressive de la posologie. Lorsque l'intensité de la douleur varie peu, l'objectif est d'assurer une concentration plasmatique en morphiniques stable. Les progrès réalisés au niveau des formes galéniques disponibles ont beaucoup aidé à résoudre ce problème (formes orales retard, dispositifs transdermiques…).

Dans le cas de douleurs cancéreuses, un traitement opioïde avec une titration bien conduite calée sur les échelles d'évaluation de la douleur et avec une bonne observance du patient ne conduit pas à une pharmacodépendance. C'est malheureusement l'évolution de la maladie qui demande une augmentation des doses.

3 La constipation

La constipation est le principal effet indésirable des opiacés, il est rencontré chez plus de 95% des patients traités par morphiniques.

Ce symptôme entraîne un inconfort et une gêne importante. La constipation peut provoquer des douleurs abdominales, des ballonnements, des nausées, des vomissements, une incontinence fécale, un fécalome, une obstruction intestinale, une inflammation du rectum avec possible nécrose de l'ampoule rectale.

L'élimination intestinale doit être surveillée chez les patients sous morphiniques, et ce même si le patient s'alimente peu ou est nourri par alimentation parentérale. En effet, l'intestin continue de produire des déchets cellulaires, des sécrétions et du mucus nécessitant une évacuation régulière. De plus les patients sous chimiothérapie ont souvent d'autres facteurs favorisants la constipation comme l'immobilisation ou la déshydratation, voire des effets iatrogènes liés à certains anticancéreux, tels que les alcaloïdes de la pervenche par exemple.

3.1 Action des morphiniques au niveau de l'estomac

Les morphiniques diminuent les secrétions d'acide chlorhydrique et prolongent la durée de vidange gastrique. Le passage du contenu gastrique dans le duodénum est retardé par l'action des opiacés.

3.2 Action des morphiniques au niveau de l'intestin grêle

3.2.1 Sur la sécrétion intestinale

La morphine entraîne une réduction des sécrétions digestives telles que les secrétions pancréatiques, biliaires et intestinales ce qui retarde la digestion des aliments dans l'intestin grêle.

La morphine agit localement sur les récepteurs μ qui sont localisés principalement dans le plexus myentérique et à un moindre degré dans le plexus sous muqueux.

Lorsque l'on stimule ces récepteurs μ, il y a relargage de 5-hydroxytryptamine (5 HT) provenant des neurones tryptaminergiques dont le corps cellulaire se situe dans le plexus myentérique.

Les récepteurs 5 HT sont alors activés, il en résulte un relargage de Noradrénaline dont l'action sur les récepteurs adrénergiques α2 antagonise le mécanisme de sécrétion des entérocytes en bloquant l'action du VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) dont la fonction est d'entraîner la sécrétion d'eau dans la lumière intestinale. Il en résulte donc un assèchement du contenu endoluminal favorisant la constipation.

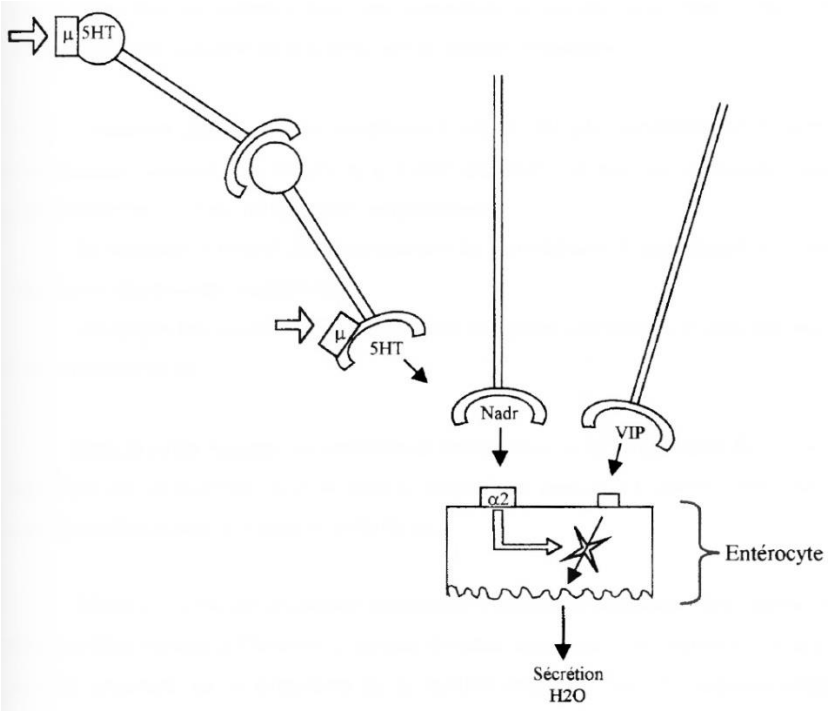


Figure 7:Conséquences de l'action des opioïdes sur la sécrétion intestinale

3.2.2 Sur la motilité intestinale

La morphine augmente le tonus de repos, et des spasmes périodiques peuvent être observés. Les contractions segmentaires rythmiques (de type non propulsif) ont une amplitude augmentée, tandis que les contractions de type propulsif sont diminuées.

La partie supérieure de l'intestin grêle, en particulier le duodénum est plus affectée que l'iléon. Une période d'atonie relative peut suivre l'hypertonie.

Les récepteurs μ, δ et κ jouent un rôle important sur la diminution de la motilité intestinale lors de l'administration de morphine chez l'homme. Cet effet de la morphine sur le transit intestinal serait médié en particulier par les récepteurs μ via principalement leur sous type μ2.

3.3 La prise en charge de la constipation morphino induite

3.3.1 Prise en charge non médicamenteuse

La constipation étant un effet indésirable attendu du traitement par morphine, il est nécessaire au médecin de l'anticiper et de le prévenir de différentes façons, en prescrivant un laxatif et en encourageant le patient à suivre des règles hygiéno-diététiques de base :

- Augmenter les apports hydriques : minimum 1,5 à 2 litres par jour. Ingérer à jeun un verre d'eau ou de jus d'orange qui stimule le réflexe gastrocolique et déclenche ainsi l'exonération.
- Consommer des aliments riches en fibre tels que des fruits et légumes, des fruits secs, des céréales complètes ou du pain complet.
- Respecter son intimité, ses habitudes et ses horaires (notamment en cas d'hospitalisation).
- Conserver dans la mesure du possible une activité physique.

On peut grâce à une bonne connaissance des mécanismes d'action des différents types de laxatifs, permettre d'adapter le traitement à chaque situation. Lors d'un échec d'une monothérapie il est possible d'associer différentes classes de laxatifs.

3.3.2 Prise en charge médicamenteuse

Les laxatifs par voie rectale sont utilisés en cas d'inefficacité du traitement per os.

Grâce au toucher rectal on oriente le choix du traitement de la façon suivante :

- Si le rectum contient des selles dures : un laxatif osmotique ou tensioactif
- Si le rectum contient des selles molles : un laxatif augmentant la pression intra rectale
- Si le rectum ne contient pas de selles : aucun laxatif rectal

3.3.2.1 Les laxatifs osmotiques

Les laxatifs osmotiques ont pour effet d'augmenter l'hydratation des selles dans la lumière colique. Les selles hydratées sont alors évacuées plus facilement. Ce sont les laxatifs recommandés en première intention du fait de leur bonne tolérance. Le délai d'action de ces laxatifs osmotiques est de 24 à 48 heures.

Les disaccharides de synthèse (Fructose-galactose pour le lactulose =Duphalac® et sorbitol-galactose pour le lactitol = Importal®) réduisent l'absorption intestinale de l'ammoniac en abaissant le pH du contenu colique, augmentant la pression osmotique favorisant l'hydratation des selles, et augmentant le péristaltisme intestinal. Ces sucres ne sont ni digérés, ni absorbés par l'intestin mais ils peuvent cependant faire l'objet d'une fermentation par la flore bactérienne colique. Une partie des métabolites de fermentation peut être réabsorbée et un apport calorique négligeable est possible, et d'autre part la fermentation peut entrainer des douleurs abdominales, ballonnements et des flatulences.

Les macrogols ou polyéthylène glycol PEG (Forlax®, Movicol®, Transipeg®) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues des molécules d'eau par liaison hydrogènes. Ils entrainent eux aussi un appel d'eau intra-intestinal mais ne sont ni absorbés, ni ne font l'objet de fermentation. A charge osmotique égale, l'effet laxatif des PEG est donc habituellement plus élevé.

3.3.2.2 Les laxatifs de lest

Les laxatifs de lest sont des polysaccharides non digestibles à pouvoir hygroscopique élevé qui augmentent la teneur des selles en fibres et autres constituants non digestibles. Les selles sont alors plus hydratées, plus volumineuses, plus molles et sont exonérées plus facilement. Ils sont recommandés en première intention en alternative aux laxatifs osmotiques. Leur effet débute 48 heures après la prise médicamenteuse. Ils sont constitués par deux types de substances :

- Les fibres alimentaires : ce sont les constituants cellulosiques et ligneux des aliments. Elles sont présentes dans les légumes et, surtout dans les enveloppes des grains de céréales (blé, orge …).
- Les mucilages : ce sont des molécules cellulopectosiques d'origine biologique. Les principaux sont extraits de gommes végétales (sterculia ou karaya : Normacol®, Poly-

Karaya®) ou de graines (psyllium et ispaghul : Parapsyllium®, Spagulax®, Transilane®, Psyllia®).

3.3.2.3 Les laxatifs stimulants

Le bisacodyl (Dulcolax®, Contalax®), les anthraquinoniques (Mediflor® tisane 7…) et le docusate sodique (Jamyléne®, Norgalax®).

Les laxatifs stimulants agissent en stimulant la muqueuse rectosigmoïdienne, en augmentant la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau, d'électrolytes et de protéines. Il en résulte une stimulation de la défécation, une réduction de temps de transit et un ramollissement des selles. Leur délai d'action varie entre 12 et 24 heures.

De nombreux médicaments sont des dérivés anthracéniques d'origine végétale (aloès, cascara, bourdaine, séné : Arko sené®, Mediflor® tisane 7, Boldoflorine tisane®, dragées Fuca®,…).

Les laxatifs salins (magnésium, sulfates, phosphates, tartrates) sont des solutions hypertoniques qui stimulent la sécrétion jéjunale et inhibent l'absorption d'eau et d'électrolytes au niveau du jéjunum et l'iléon. (Norgalax® gel rectal, Jamylene®).

Le Bisacodyl (Dulcolax®, Contalax®) appartient à la famille des dérivés du phénylméthane, il est utilisé seul ou en association aux phosphates disodiques dans la prise en charge de préparation du rectum aux examens endoscopiques.

Ces laxatifs stimulants entrainent fréquemment des diarrhées, des douleurs abdominales voire des rectites. De plus, une dépendance peut s'installer avec ces produits. Leur utilisation doit donc rester ponctuelle.

Les laxatifs stimulants provoquent une perte de potassium, par conséquent une surveillance de la kaliémie sera mise en place, ainsi qu'une vigilance particulière en cas d'association avec des médicaments entrainant des torsades de pointes. Le pharmacien se devra d'être attentif à la recherche des interactions médicamenteuses dans ce contexte particulier.

3.3.2.4 Les laxatifs lubrifiants

Les laxatifs lubrifiants (Lansoyl®, Melaxose®, Transulose®) favorisent l'exonération de selles initialement trop dures par action mécanique en lubrifiant le contenu colique et en ramollissant les selles .Ce sont des huiles minérales qui sont peu absorbées lors de la digestion. Leur effet débute 2 mn à 48 heures après la prise.

Ils peuvent entrainer des suintements anaux huileux et une malabsorption des médicaments et vitamines liposolubles. Le pharmacien conseillera au patient de ne pas utiliser de façon prolongée ces laxatifs lubrifiants pour prévenir les carences en vitamines liposoluble (A, D, E et K).

3.3.2.5 Les laxatifs de contact

Les laxatifs de contact sont administrés par voie rectale, soit en suppositoire, soit en dispositifs permettant la mise à disposition intrarectale du médicament (microlavements). Ils stimulent la muqueuse rectale, favorisant ainsi le réflexe d'exonération. L'effet est très rapide, de l'ordre de quelques minutes. Ils ne sont à utiliser que ponctuellement car, en cas d'utilisation répétées, ils risquent d'entraver le reflexe normal d'exonération et de le rendre dépendant de la stimulation médicamenteuse.

3.3.2.6 Les prokinétiques

Les prokinétiques ne sont utilisés qu'en dernier recours, quand les autres solutions ont échoué. La pyridostigmine (Mestinon®) est un prokinétique utilisé pour déclencher les selles par action sur la musculature intestinale en cas de myasthénie ou d'atonie intestinale. La pyridostigmine est une molécule parasympathomimétique inhibitrice des cholinestérases. Elle augmente l'intensité des contractions des fibres musculaires lisses (action péristaltogène), et elle améliore la force des contractions des muscles striés (action antimyasthénique) en favorisant la transmission de l'influx nerveux. Le délai d'action de la pyridostigmine est d'environ 2 heures, et sa durée d'action de 3 à 4 heures. La néostigmine (Prostigmine®) est utilisé en dehors du cadre de son AMM en injection sous-cutanée en cas d'échec des autres traitements.

3.3.2.7 Le méthylnaltrexone

Le méthylnaltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes périphériques. Il est utilisé dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à stade avancé. Ce médicament faisant l'objet de l'étude de suivi menée dans les services de soins, il sera développé plus en détail dans le chapitre correspondant.

3.3.2.8 Médicament en attente d'évaluation à long terme

Le prucalopride (Resolor®) est un antagoniste des récepteurs à la sérotonine (récepteurs 5-HT4). Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la constipation chronique chez les femmes pour lesquelles les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.

Les études réalisées sur ce médicament portent sur des critères essentiellement subjectifs, sans comparaison à une molécule de référence. La commission de transparence a voté pour un SMR de niveau insuffisant et aucun ASMR par conséquent. Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale et présente des risques non négligeables d'interactions médicamenteuse.

Tableau XVI: Les Laxatifs par voie orale

Laxatifs par voie orale					
Catégorie	Principe actif	Mécanisme d'action	Délai d'action	Effets indésirables	Précautions d'emploi
Laxatifs Osmotiques	Lactulose • Duphalac® Lactitol • Importal® Macrogol • Forlax® • Movicol® • Tansipeg®	-Augmente l'osmolarité - Stimule le péristaltisme	24 à 48h	-Ballonnements -Selles semi liquides	-Contre indiqués si syndrome occlusif, fécalome, ou colopathie inflammatoire
Les laxatifs de lest	Gomme de sterculia • Normacol® Psyllium • Transilane® • Psyllia® • Parapsyllium® Ispaghule • Spagulax® • Transilane®	Augmente le volume des selles et leur hydratation par formation d'un gel colloïdal hydrophile	2 à 4 j	-Ballonnements -Météorisme -Aggravation d'une obstruction intestinale	-Nécessité d'une grande quantité de liquide par prise -Contre indiqué si syndrome occlusif, fécalome, colopathie inflammatoire
Laxatifs Stimulants	Bisacodyl • Contalax® • Dulcolax® Cascara • Persitaltine® • Fuca® Sené • Senokot®	Stimule la motricité colique et modifie les échanges hydro électrolytiques intestinaux	6 à 24h	-Douleurs abdominales, diarrhées -Brulures anales -Dépendance -Hypokaliémie	-Utilisation de courte durée -Surveiller la kaliémie -Eviter association avec médicaments torsadogènes -CI si occlusion
Laxatifs lubrifiants	Huile de Paraffine • Lubentyl® • Lansoyl® • Melaxose®	Lubrifie et ramollit les selles	1 à 3 j	-Suintement et irritation périanale -Malabsorption des vitamines liposolubles	-Risque d'inhalation bronchique chez personnes alités et les enfants
Les prokinétiques	Pyridostigmine • Mestinon®	Action sur la musculature intestinale	2h	-crampes abdominales -crampes musculaires	Contre indiqué si asthme ou Parkinson
Antagoniste aux récepteurs sérotoninergiques	Prucalopride • Resolor®	Effet prokinétique sur l'appareil digestif		-Maux de tête -Douleurs intestinales, nausées, diarrhées	Réservé à la femme (aucune étude pour l'homme)

Tableau XVII: Les laxatifs par voie rectale

Laxatifs par voie rectale			
Catégorie	**Principe actif**	**Mécanisme d'action**	**Précautions d'emploi**
Laxatifs osmotiques	Sorbitol • Microlax®	Ramollissement des selles	-Eviter l'utilisation prolongée (rectites) -Déconseillé si rectocolite hémorragique
Laxatifs stimulants	Bisacodyl • Dulcolax®	Stimule le péristaltisme colique	
Laxatifs effervescents	Bicarbonate de Na + tartrate de K • Eductyl®	Libère du gaz carbonique dans le rectum et augmente la pression intra rectale (réflexe exonérateur)	

Tableau XVIII: Les laxatifs par voie injectable

Laxatifs par voie injectable			
Catégorie	**Principe actif**	**Mécanisme d'action**	**Précautions d'emploi**
Antagoniste des recepteurs péripheriques aux opioïdes	Méthylnaltrexone • Relistor®	Antagonise les récepteurs μ périphériques du tractus digestif	Contre indiqué si occlusion intestinale

4 Étude de suivi de l'utilisation de Relistor® chez les patients en situation palliative

4.1 Contexte de développement du médicament

Dans les années 1980 on a découvert la présence de récepteurs μ aux opioïdes dans le tractus digestif. A ce moment-là les axes de recherches sont les médicaments prokinétiques. Ils sont toujours utilisés dans cette indication, mais en dernière intention au vu de leur mauvaise tolérance, notamment cardiaque.

Dans les années 1990, l'équipe de chercheurs du département d'anesthésie et de soins intensifs de l'université de Chicago, en lien avec le laboratoire pharmaceutique Wyeth® teste le méthylnaltrexone dans la constipation liée aux opioïdes. Au cours des années 2000, la méthylnaltrexone est en développement en compétition avec un autre antagoniste aux propriétés équivalentes, l'alvimopan (Entereg®). Deux essais de phase III en situation palliative conduisent à la commercialisation du Relistor® en 2008 aux États-Unis, en même temps que l'Entereg®. L'Entereg® est soumis à un encadrement strict des prescriptions aux États-Unis et réservé aux hôpitaux. Le patient ne peut recevoir plus de 15 doses d'alvimopan en raison du risque d'infarctus du myocarde si utilisation à long terme et du risque ischémique.

Le bromure de méthylnaltrexone (Relistor) obtient l'AMM dans l'indication suivante : *«Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.»*

RELISTOR® est une solution injectable 12 mg/0,6 ml incolore à jaune pâle (soit une solution à 20 mg/ml).

Il est présenté en boîtes de sept flacons injectables et leurs sept seringues stériles de 1 ml à aiguilles rétractables ainsi que quatorze tampons alcoolisés.

Le prix d'une injection de Relistor® s'élève à 26,80€. Une semaine de traitement coute 80,40€. Le flacon est à conserver entre 20°C et 25°C (10).

Figure 8: Présentation du médicament Relistor®

4.2 Données pharmacologiques de Relistor®

4.2.1 Pharmacodynamie

Le principe actif de Relistor® est le bromure de méthylnaltrexone, dérivé de la naltrexone, antagoniste aux opioïdes, au niveau des récepteurs μ périphériques essentiellement. Les récepteurs aux opioïdes sont des récepteurs transmembranaires, qui sont activés par les opioïdes endogènes dans les conditions physiologiques. Il est 120 fois moins puissant sur les récepteurs δ et 8 fois moins puissant sur les récepteurs κ. L'antagonisme du méthylnaltrexone est dose-dépendant et réversible. Le groupement méthyl réduit fortement la lipophilie de la molécule, réduisant ainsi le passage de la barrière hémato-encéphalique. Par conséquent, Relistor® agit préférentiellement au niveau des récepteurs périphériques et notamment ceux du tractus gastro-intestinal, inhibant l'effet des opioïdes à ce niveau tout en conservant leur action antalgique centrale. Le Méthylnaltrexone provoque une reprise du transit, c'est pourquoi il est contre indiqué chez les patients ayant un risque connu ou suspecté d'obstruction mécanique du tractus digestif (ou abdomen chirurgical aigu).

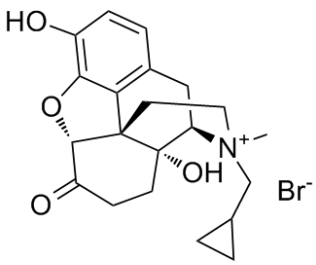


Figure 9: Formule du Méthylnaltrexone, présente en solution sous forme de sel de bromure.

4.2.2 Pharmacocinétique

4.2.2.1 Absorption

L'absorption par la voie sous-cutanée est dose dépendante. La concentration maximale dans le sang est atteinte en 30 minutes (C max= 0,5h). La biodisponibilité du produit augmente proportionnellement avec le volume injecté en sous-cutané, et passe de 58% à 98% pour des doses de 0,10 mg/kg à 0,40 mg/kg. L'augmentation du volume d'injection modifie la fixation du méthylnaltrexone aux protéines tissulaires. C'est pourquoi la FDA (Food and Drug Administration), dans son étude de 2007 suggère de ne pas administrer le méthylnaltrexone en même temps qu'un volume important de soluté. (19)

La voie per os a fait l'objet de recherches galéniques afin d'améliorer son efficacité, mais de par sa charge positive, la molécule très hydrophile ne passe pas la barrière digestive (20). Le méthylnaltrexone semble agir par un effet direct sur la paroi digestive mais avec une efficacité inconstante.

4.2.2.2 Distribution

Grâce à son ammonium quaternaire polarisé le N-méthylnaltrexone ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Le volume de distribution à l'équilibre est de 1,1l/kg selon le RCP, la distribution du méthylnaltrexone est donc faible dans les tissus. Cette valeur a été obtenue à partir d'injections répétées de méthylnaltrexone à 0,45mg/kg chez 119 sujets (21). Le méthylnaltrexone est faiblement fixé aux protéines plasmatiques (de 11 à 15%), il n'y a donc pas compétition avec d'autres médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques.

4.2.2.3 Métabolisation

Le méthylnaltrexone est faiblement métabolisé par le foie (<20%), donc en cas d'insuffisance hépatique légère l'effet pharmacocinétique est faible. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère. La N-déméthylation du méthylnaltrexone pourrait former du naltrexone qui pourrait atteindre le système nerveux central. Or cette déméthylation ne s'effectuerait qu'à forte dose selon les essais de mise sur le marché qui ont montré

l'absence d'effets centraux du méthylnaltrexone sur l'analgésie ou sur le syndrome de manque (21).

4.2.2.4 Elimination

La demi-vie plasmatique du méthylnaltrexone est d'environ 8 heures (21). Il est éliminé par le rein sous forme inchangé (50%) et dans les fèces. Il n'y a pas d'accumulation du médicament en cas d'administration répétée tous les 2 jours (21). La FDA note une grande variabilité du temps d'élimination, expliquée par des différences de capacités rénales de sécrétion et de filtration (19). La FDA après une étude portant sur 32 patients insuffisants rénaux recommande de réduire la posologie de moitié chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, la FDA, l'EMEA (Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments) et le fabricant ne recommandent pas de diminution de posologie, du fait de l'absence d'une réponse dose-dépendante au méthylnaltrexone et de la tolérance correcte du médicament chez ces patients. Les médicaments à forte élimination rénale, ou toxiques pour le rein sont à utiliser avec prudence avec le méthylnaltrexone.

4.3 Etudes cliniques

4.3.1 Les essais cliniques

La base de données Clinicaltrial.gov recense 41 essais cliniques concernant le méthylnaltrexone. La base de données Pubmed contient 3 essais cliniques de phase III (22), (23), (24) incluant 33, 154 et 133 patients, et 2 essais cliniques de phase IV (25), (26) incluant 460 et 1034 patients.

Deux études pilotes de mise sur le marché ont été conduites de Février 2004 à octobre 2005. Une étude randomisée, en double aveugle versus placebo incluant 133 patients, suivie d'une étude d'extension menée dans 27 maisons de retraite, centres de soins palliatifs et hôpitaux aux Usa et au Canada auprès de 89 patients. Chaque patient reçoit une dose quotidienne de 172mg en équivalent morphine par voie orale depuis au moins 2 semaines, et a un traitement laxatif stable depuis au moins 3 jours (27).

Durant l'étude la définition de la constipation utilisée a été :

- Moins de 3 selles au cours de la semaine précédant l'étude et absence de selle dans les 24h précèdent l'étude

Ou

- Pas de selle dans les 48h précédant l'étude

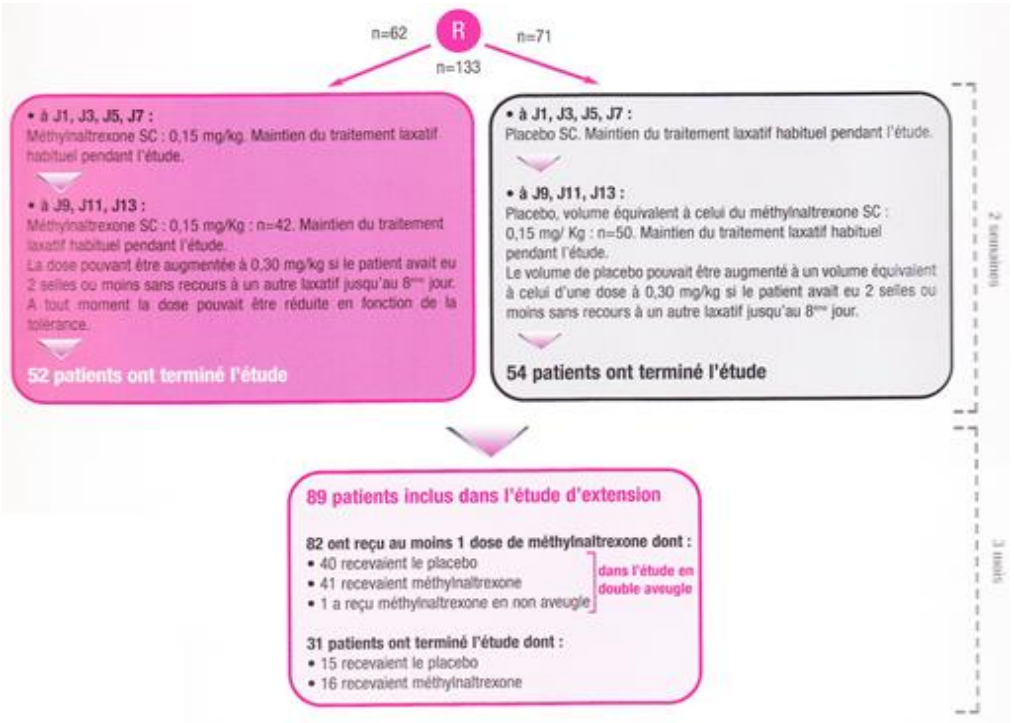


Figure 10: Répartition des patients dans l'étude de mise sur le marché

L'évaluation a porté sur la proportion de patients ayant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les quatre heures suivant la première dose de méthylnaltrexone, et d'autre part sur la proportion des patients ayant une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant au moins deux des quatre premières doses de méthylnaltrexone.

48% des patients du groupe traité par Relistor® ont une reprise du transit sans recours à d'autres laxatifs dans les quatre heures suivant la première injection, contre 15% des patients du groupe placebo (24).

52% des patients du groupe traité par Relistor® ont une reprise du transit sans recours à d'autres laxatifs dans les quatre heures suivant au moins deux des quatre premières injections (24).

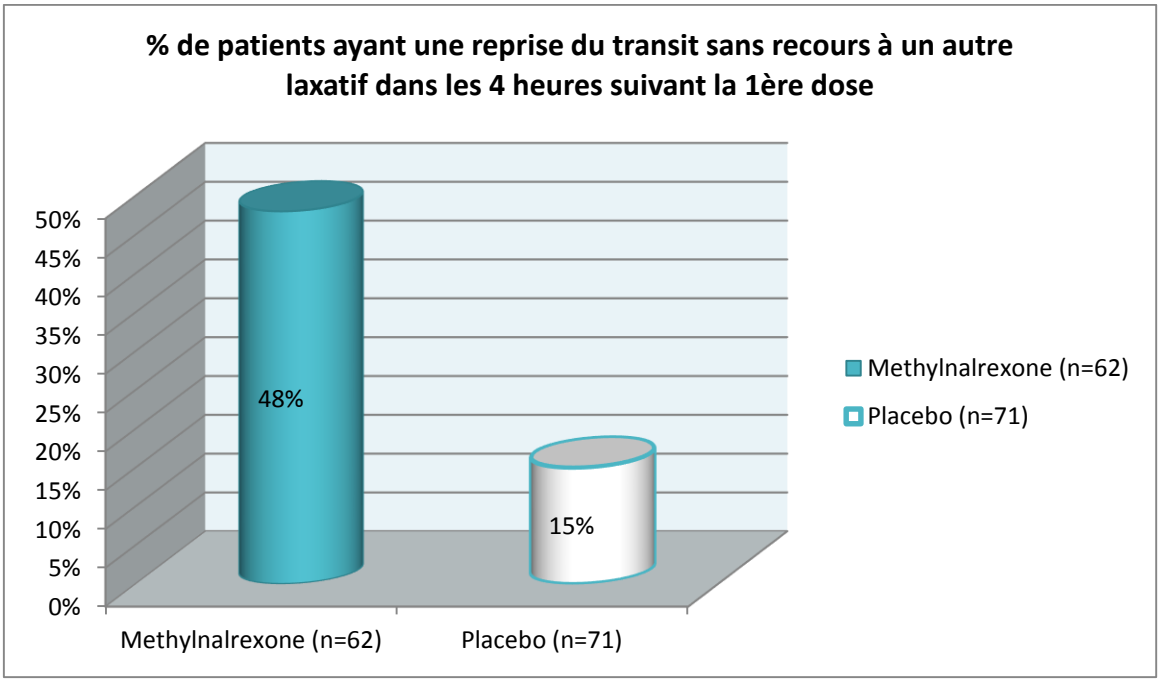


Figure 11: Pourcentage de patients ayant une reprise du transit dans les 4 heures suivant la première dose (24)

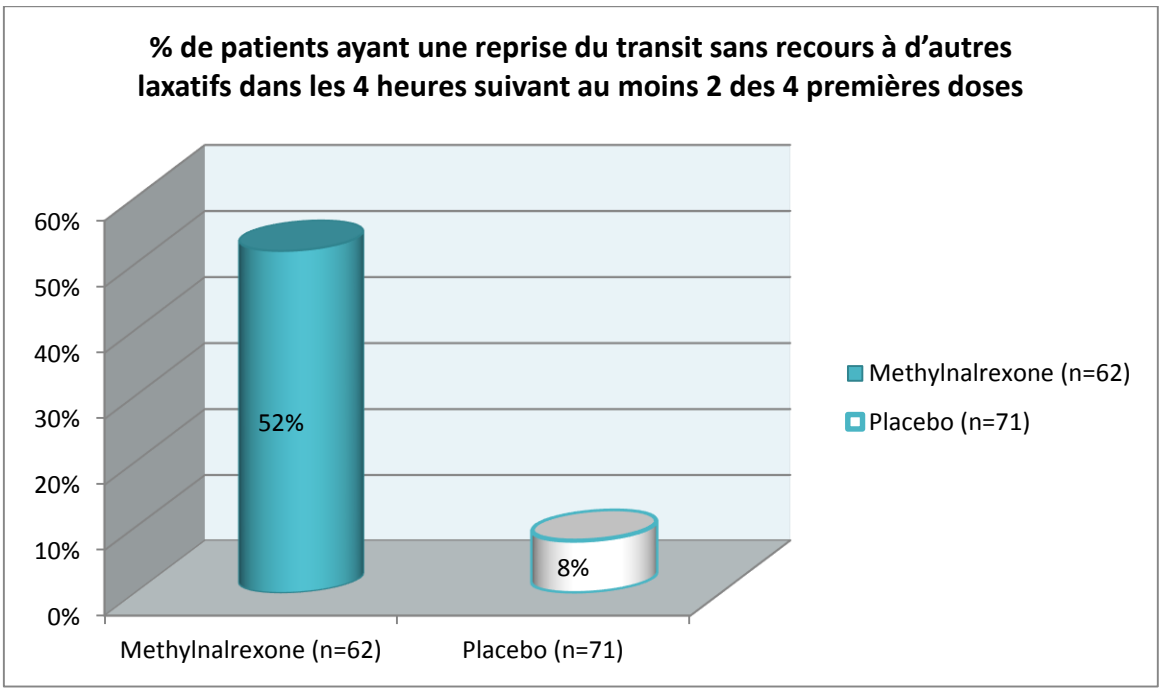


Figure 12: Pourcentage de patients ayant une reprise du transit dans les 4 heures suivant au moins 2 des 4 premières doses (24)

A la fin de la première semaine d'étude 30% des patients restent constipés (moins de 3 selles par semaine) dans chacun des 2 groupes (24). Au bout de deux semaines de l'essai, environ 7 patients sur 10 du groupe traité par Relistor® sont allés plus de trois fois à la selle durant la

semaine, contre 1 patient sur 2 dans le groupe placebo. Parmi les patients ne répondant pas à la première injection de Relistor®, 34% d'entre eux répondent à la seconde injection administrée 24 heures plus tard. Concernant le ressenti des patients, 75% des patients du groupe traité par méthylnaltrexone contre 37% du groupe placebo affirment que leur transit est amélioré après 2 semaines de traitement. La réponse au traitement ne dépend pas de la dose de morphine initialement prise par le patient.

Concernant les 2 essais menés en post-AMM en 2011, le premier porte sur 460 patients non cancéreux durant 8 semaines. Bien que les patients de cette étude soient différents des patients ciblés au CHR de Metz, les résultats de l'essai retranscrivent une efficacité identique aux essais de mise sur le marché (25). Le second essai de phase IV inclut 1034 patients, dont 477 patients pendant un an. Ces patients ont un traitement par opioïde stable et une constipation chronique démontrée. L'utilisation de laxatifs traditionnels est permise durant l'étude. L'étude conclut que l'effet du méthylnaltrexone est stable dans le temps (26).

Un essai réalisé en 2012 a étudié l'efficacité du méthylnaltrexone per os sur 804 patients (28). Les sujets ont un traitement par opioïdes de plus de 50mg par jour en équivalent morphine depuis plus d'un mois. Les deux groupes de l'étude ont reçus pendant 12 semaines, soit des comprimés de méthylnaltrexone (150, 300, 450mg), soit des placebos. L'efficacité per os du méthylnaltrexone s'est révélée être décevante.

En 2010 un essai sur des sujets sains a testé l'efficacité du Relistor® à contrer l'effet constipant de la codéine en traitement ponctuel (29). 48 volontaires en bonne santé ont été recrutés pour cette étude. Le transit est évalué par scintigraphie et le méthylnatrexone est comparé au placébo. Pour cette indication aussi le Relistor® n'a pas montré d'efficacité.

4.3.2 Discussion sur les essais

Lors des différents essais cliniques il a été constaté que le méthylnaltrexone ne diminuait pas la consommation de laxatifs per os, celle-ci augmente même pendant les deux premières semaines de traitement. Cependant il réduit légèrement le recours aux lavements sur les 2 essais de phase III et sur un essai de phase IV.

L'AMM européenne du Relistor® a été accordé le 2 juillet 2008. Le médicament a obtenu un SMR (service médical rendu) de niveau important. La commission de transparence de la HAS de décembre 2010 regrette que le critère : *«pourcentage de patients avec reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures»* ait été choisi comme critère principal des

essais de mise sur le marché alors que pour les experts, le critère de reprise du transit à 48 heures aurait été un critère plus pertinent pour évaluer la préservation du transit et le confort abdominal. Les différences d'efficacité entre le méthylnaltrexone et le placebo diminuent à 48h (70% d'efficacité sous Relistor® contre 50% sous placebo). La commission de transparence écrit *« Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important. […]Au vu des données disponibles (faible efficacité versus placebo, faible qualité de la démonstration), il n'est pas attendu de la spécialité Relistor® d'impact en termes de morbidité et de qualité de vie. […] Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité Relistor. »* (30). Le médicament obtient un ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) mineur (ASMR IV) et la commission estime la population cible de Relistor à 15 000 patients par an en France.

Au Canada le CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Comittee) regrette qu'il ait manqué une étude comparative avec une thérapeutique laxative. Il critique aussi la manière dont les essais ont été menés (31) :

- De nombreux patients inclus ne sont pas sévèrement constipés
- Un tiers des patients n'ont qu'un seul laxatif de prescrit au lieu de deux dans les recommandations
- Faible durée d'étude

Au Royaume uni le NHS (National Health Service) émet un avis positif et recommande l'utilisation du méthylnaltrexone (32).

4.3.3 Sécurité d'utilisation du méthylnaltrexone

Le Relistor est le premier médicament antagoniste périphériques des récepteurs μ, il fait donc l'objet d'un plan de gestion des risques depuis juin 2009, qui se traduit par :

- Mise en place de 2 études de phase IV d'efficacité (versus placebo) et de sécurité.
- Des mesures d'évaluation des risques potentiels d'une utilisation hors AMM. Le laboratoire pourrait vouloir étendre l'utilisation du méthylnaltrexone hors du cadre des soins palliatifs.
- En septembre 2010, suite à des cas de perforation gastro-intestinale, le RCP du Relistor a été modifié. Il doit être utilisé avec prudence en cas de lésions du tractus gastro-intestinal connues ou suspectées. On doit aussi demander aux patients d'informer leur équipe soignante en cas de symptôme sévère.

4.4 Population cible

Le Relistor® est utilisé chez des patients adultes présentant une pathologie à un stade avancé et relevant des soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

La constipation liée aux traitements antalgiques par opioïdes est observé chez la plupart des patients.

4.5 Schéma thérapeutique

La posologie recommandée de bromure de méthylnaltrexone est de :

- 8 mg (0,4ml de Relistor®) pour les patients de 38 à 61kg
- 12 mg (0,6ml de Relistor®) pour les patients de 62 à 114 kg

Soit l'équivalent de 0.15 mg/kg pour les patients situés en dehors de cet intervalle de poids. Le volume à injecter peut donc être calculé comme suit : Dose (ml)=Poids du patient (kg) * 0,0075.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inferieure à 30ml/min), la dose de bromure de méthylnatrexone doit être réduite de 12mg à 8mg pour ceux pesant entre 62 et 114 kg, ou de 0,15 mg/kg à 0,075 mg/kg pour ceux dont le poids est respectivement inférieur à 62 kg ou supérieur à 114kg.

Le schéma d'administration recommandé est d'une dose unique un jour sur deux. Les doses peuvent être administrées à intervalle plus long, selon le besoin clinique.

Les patients ne peuvent recevoir deux doses consécutives à 24 heures d'intervalle seulement si la reprise du transit n'a pas été observée avec la dose de la veille.

4.6 Contexte de l'étude de suivi menée au CHR de Metz en situation palliative

4.6.1 Rationnel des patients ciblés

L'incidence de la constipation sous opioïdes chez des patients traités pour une douleur chronique cancéreuse est estimée entre 30% à 87% selon les études disponibles à ce jour.

Tableau XIX: Incidence de la constipation chez des patients sous opioïdes traités pour une douleur chronique cancéreuse

Pourcentage de constipation chez les patients sous opioïdes	Méthode diagnostique	Nombre de patients	Etude
45%	Moins de 3 selles par semaine	322	Probe (33)
47%		98	Utah (34)
87%	Nombre de patients sous laxatifs		Sykes (35)

Une enquête réalisée via internet (étude Probe) en 2009 chez des patients cancéreux sous opioïdes a rapporté que 45% des patients avaient moins de 3 selles par semaine et 48% se disent sévèrement constipés. Tous les patients interrogés sont sous laxatifs, dont la moitié sous bithérapie. Un tiers des malades a déclaré avoir déjà sauté une prise de son traitement par opioïde ou de réduire les doses dans le but d'aller à la selle.

Dans l'étude de 2010 de Medical Center, University of Utah (Utah), 46,9% des patients sous opioïdes sont constipés, et on constate que ce chiffre augmente avec la durée du traitement opioïde.

L'étude de Sykes au St Christopher's Hospice, une maison de retraite de Londres, souligne que 87% des patients sous opioïdes sont sous laxatifs, contre 63% des patients sans traitements opioïdes.

4.6.2 Référencement du Relistor® au CHR de Metz

Le Relistor, comme tout nouveau médicament nécessite un accord de la COMEDIMS (Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles) pour pouvoir être introduit au CHR de Metz. La COMEDIMS doit évaluer l'efficacité du nouveau traitement au regard du coût de celui-ci ainsi que son bon usage.

Aussi le médicament a été référencé en novembre 2009 à titre probatoire pour une période de 1 an, avec réévaluation de la pertinence de son référencement définitif.

Pendant cette année, il avait été proposé par la commission de réaliser une étude de suivi de l'utilisation de Relistor® au regard d'un arbre décisionnel élaboré en collaboration avec un médecin référent en soins palliatifs de l'équipe médicale du service d'oncologie de Metz.

L'étude devait permettre de décrire la population ciblée, la pathologie traitée, les traitements associés, ainsi que les résultats obtenus sur le traitement de la constipation avec l'utilisation de Relistor®.

Par conséquent, en stage de 5ème année hospitalo-universitaire au CHR de Metz, en service d'oncologie, au moment de la décision de la COMEDIMS, la mission qui m'a été confiée était de réaliser cette étude de suivi. Il s'agissait de concevoir les supports de recueil, les documents d'information des différents acteurs de l'équipe soignante (médecins infirmières, aides-soignants), puis de rencontrer les patients dans le cadre de cette démarche observationnelle. A la fin de l'enquête menée sur le terrain, un rapport serait remis à la COMEDIMS en 2010 pour confirmer ou non le référencement de Relistor® au CHR.

Les patients en état de constipation sévère pouvant être traités selon l'arbre décisionnel (Figure 13) sont choisis par les médecins des services d'oncologie et de soins palliatifs. Les patients nécessitant un traitement par Relistor sont vus en entretien. Ils répondent à un questionnaire concernant leur maladie, leur traitement, leur constipation et leur douleur. Une recherche d'information via le dossier médical du patient et le personnel soignant (interne, médecins, infirmières) est effectuée. On note la chronologie des injections de Relistor et des traitements associés, ainsi que les effets indésirables constatés. On recherche les effets indésirables constatés lors des différents essais cliniques du méthylnaltrexone tels que les affections du système nerveux (vertiges), les affections gastro intestinales, et les réactions au point d'injection.

4.6.3 Arbre décisionnel de prise en charge des patients présentant une constipation

Le document présenté en Figure 13, issu d'un travail de collaboration entre le pharmacien référent en cancérologie et le médecin référent en soins palliatifs dans le service d'oncologie du site de Metz, représentait le référentiel de notre étude de suivi de la prise en charge de la constipation qui introduisait l'utilisation de Relistor®.

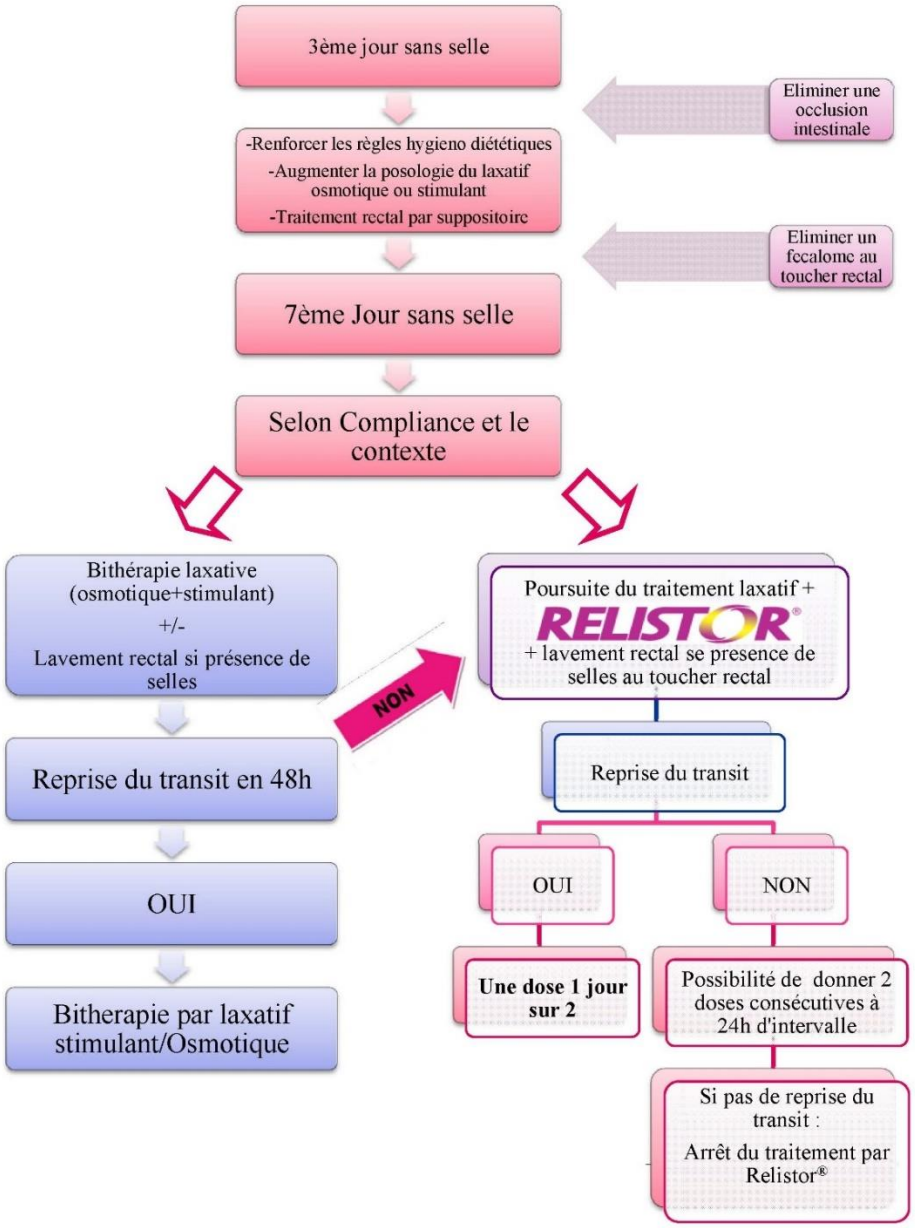


Figure 13: Arbre décisionnel: démarche thérapeutique en cas de constipation sous opioïde en situation palliative issu du carnet patient de suivi d'utilisation de Relistor®

Les équipes soignantes des services de cancérologie sont attentives à la constipation comme effet indésirable quasi systématique des opiacés. La prescription d'un traitement laxatif est souvent nécessaire. Cependant certains patients ne répondent plus à leur traitement laxatif.

Par conséquent, la démarche envisagée au sein du service d'oncologie de Metz, était la suivante :

- A partir du troisième jour sans selles : recherche d'une éventuelle occlusion intestinale.

Une occlusion intestinale est une interruption du transit (arrêt total des matières et des gaz) qui s'accompagne de douleurs abdominales violentes et souvent de vomissements. Le diagnostic de l'occlusion repose sur ces symptômes, ainsi que sur la palpation de l'abdomen. Ce diagnostic peut être confirmé par l'examen radiologique de l'abdomen (debout, de face, sans préparation).

Après avoir éliminé l'occlusion intestinale des mesures sont prises pour relancer le transit :

- Renforcement des règles hygiéno-diététiques : quelques règles simples d'hygiène de vie peuvent permettre d'améliorer le transit et l'exonération des selles chez les patients en pertes d'autonomie.
    - Respecter l'intimité, les habitudes et les horaires du patient hospitalisé (après un repas par exemple).
    - Lorsque c'est possible, le patient pourra aller au fauteuil, faire quelques pas ou de la marche.
    - Un kinésithérapeute peut effectuer des massages abdominaux pour aider au transit.
- Pour mémoire, quelques règles alimentaires concernant principalement des personnes les plus autonomes:
    - Boire suffisamment pendant et entre les repas, notamment des boissons aux propriétés laxatives (jus de pruneaux ou certaines eaux minérales comme Hepar®).
    - Manger des aliments riches en fibres : fruits et légumes, céréales et pain complet.
- Des compléments alimentaire riches en fibres qui conviendront aux patients dénutris et constipés : Clinutren fibres®, Fortimel® Multi-fibres, Fresenius® ressources fibres qui peuvent être prescrits au patient en ville ou à l'hôpital.

Si l'application de ces règles hygiéno-diététiques n'est pas suffisante :

- renforcement du traitement laxatif existant
- traitement complémentaire éventuel par voie rectale

En l'absence d'efficacité, la recherche d'un fécalome par toucher rectal permet d'éliminer un blocage mécanique.

C'est après le 7ème jour sans selles que l'on choisit selon la compliance et le contexte soit :

- D'instaurer une bithérapie laxative (osmotique et stimulant) et d'effectuer un lavement rectal s'il y a présence de selles dans l'ampoule rectale.
- D'instaurer le traitement par Relistor® tout en poursuivant le traitement laxatif habituel et en effectuant un micro lavement s'il y a présence de selles au toucher rectal.

Si la première injection entraine une reprise du transit on poursuit le traitement à la posologie habituelle d'une injection un jour sur deux.

Si la première injection ne permet pas une reprise de transit on a la possibilité d'effectuer une deuxième injection vingt-quatre heures après la première. Si malgré ces deux doses il n'y a pas d'amélioration de transit, on arrête le traitement par Relistor®.

4.6.4 Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est le suivi de l'utilisation de Relistor chez les patients en situation palliative, en vue de son référencement définitif au CHR de Metz-Thionville, après une période probatoire de 1 an.

Nous aurons à déterminer l'efficacité et la tolérance de la méthylnatrexone en injection sous cutanée dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes, chez les patients relevant de l'indication de Relistor® et hospitalisés dans les services du pôle de cancérologie du CHR de Metz.

Le Relistor étant plus contraignant à utiliser de par sa forme injectable et plus couteux (187,6€ les 7 flacons) que les laxatifs habituels, il est important d'en étudier le bénéfice pour les patients en situation palliative n'ayant plus aucune solution pour lutter contre leur constipation, au regard du surcoût potentiel occasionné par le référencement de ce nouveau médicament.

4.6.5 Méthodologie de l'étude

4.6.5.1 Conception des documents supports

- Fiche individuelle de suivi du patient (Annexe 3) :

Sur cette fiche on renseignera le nom du médecin prescripteur et la date de début de traitement. On ajoute aussi quelques rappels sur les conditions de prescription.

- Diaporama de formation (Annexe 9) :

Ce diaporama a été préparé aux soignants des différents services susceptibles d'utiliser le nouveau traitement par Relistor dans le but de présenter ses conditions d'utilisation, sa posologie, son mode d'administration.

4.6.5.2 Sélection des patients

Seront inclus dans l'enquête les patients présentant une pathologie à un stade avancé, traités par opioïdes et présentant une constipation de plus de 4 jours.

Les contre-indications du bromure de méthylnatrexone excluront les patients présentant une obstruction gastro-intestinale mécanique, un fécalome, une carcinose péritonéale ou un abdomen chirurgical aigu.

Les patients en état de constipation sévère pouvant être traités selon l'arbre décisionnel (figure 13) sont choisis par les médecins des services d'oncologie et de soins palliatifs.

Par conséquent, dès cette sélection effectuée, l'externe en pharmacie intervenait pour compléter les informations relatives aux patients, d'une part à l'aide du dossier clinique des patients et d'autre part par un entretien direct avec les patients.

4.6.5.3 Recueil de données concernant les patients

Les informations recueillies visaient à déterminer le profil du patient, sa pathologie, la cause de sa constipation ainsi que sa réponse aux traitements.

Les questions suivantes étaient successivement abordées :

- La pathologie du patient : plus précisément de quel cancer souffre-t-il ?
- Les autres facteurs de risques ou les pathologies associées : le patient est-il dénutri ? A-t-il des troubles neurologiques ?
- L'état rénal du patient : nécessite-t-il une adaptation posologique ?
- Bilan de la situation du patient par rapport à sa constipation : est-il satisfait de la fréquence à laquelle il va à la selle ? Et quel est la fréquence de ses selles habituellement ?
- Les différents traitements du patient :
    - Pour son cancer :
        - A-t-il une chimiothérapie et si oui, quel en est le protocole et les molécules utilisées ?
        - Est-il traité par radiothérapie et à quel endroit ?
        - Est-il traité par hormonothérapie ?
    - Pour sa douleur :
        - Quel est le type de douleur dont souffre le patient ? Un excès de nociception ou des douleurs neuropathiques ?
        - Quel est la nature du ou des traitements par opioïde utilisés ? Le nom, la forme et la posologie.
        - Quels est ou quels sont ses autres traitements contre la douleur ?
        - Le patient évalue sa douleur sur l'échelle visuelle EVA.
        - Quels sont les effets indésirables dus aux opioïdes ressentis par le patient ?
    - Pour sa constipation :
        - Quel est son traitement laxatif :
            - Osmotique (Duphalac®, Transipeg®, Movicol®, Forlax®…)
            - Stimulant (Dulcolax®, Contalax®…)
            - Lubrifiant (Lubentyl®, Lanosyl®…)
            - De lest (Spagulax®, Normacol® sachet, Psylia®…)
            - Peristaltogène intestinal = anticholinesterasique (Mestinon®, Prostigmine®….)

        - Laxatif par voie rectal (Eductyl®, Microlax®, Normacol®…)
    - Quel est la chronologie d'introduction des traitements laxatifs et durée d'utilisation de ces traitements
- Quelles ont été les autres mesures prises pour favoriser le transit :
    - Favoriser les exercices physiques
    - Maintenir un environnement favorisant (intimité, horaires, confort)
    - Compléments alimentaires enrichis en fibres

4.6.5.4 Recueil des données concernant le traitement par Relistor®

Pendant une période du 04/12/2009 au 28/08/2010 nous avons recensé les données relatives à l'administration du Relistor au patient :

- Le nombre de jour de constipation avant la mise en place du traitement
- Le poids du patient et la dose administrée

Conformément à l'arbre décisionnel décrit précédemment, pendant la phase d'initiation on pourra administrer une dose de Relistor® toutes les 24heures si la dose précédente n'a pas provoqué de reprise du transit. Cette phase peut comporter 3 injections (une à H0 une à H0 + 24h, et la dernière à H0 + 48h).

La phase d'entretien correspond à l'administration normale d'une dose toutes les quarante-huit heures.

Le bromure de méthylnatrexone est un antagoniste sélectif des opioïdes qui se lie aux récepteurs μ. Les études in vitro ont montré que le méthylnaltrexone est antagonistes aux récepteurs μ avec une affinité 8 fois plus faible pour les récepteurs κ et une affinité réduite pour les récepteurs δ. Pour s'assurer que le méthylnatrexone ne modifie pas l'effet analgésique du traitement par opiacé du patient, on suivra en parallèle son propre ressenti sur sa douleur (par EVA).

4.6.5.5 La satisfaction du patient et du personnel soignant

S'agissant d'une forme d'administration par voie injectable, potentiellement « agressive » pour les patients qui appréhenderaient les injections, il fallait pouvoir estimer le taux d'acceptabilité du patient et sa satisfaction par rapport à ce nouveau médicament.

L'injection d'un médicament est par ailleurs plus contraignante pour le personnel infirmier qu'une administration d'un laxatif par voie orale ou rectale, et de même le taux d'acceptabilité et de satisfaction des IDE envers ce nouveau traitement et ses conditions de mise en œuvre par strate décisionnel était capital. Le but ici est aussi de savoir si le patient est satisfait de son nouveau traitement pour la constipation et s'il en a ressenti des effets indésirables.

Le personnel soignant en charge d'administrer le Relistor et de gérer les possibles effets secondaires (comme les diarrhées) est ici sollicité pour donner son avis sur l'efficacité du traitement, son délai d'action et sa facilité d'utilisation.

4.7 Résultats de l'étude

4.7.1 Domaines d'application

L'étude porte sur le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. L'étude a été réalisée au CHR de Metz dans les services du pôle de cancérologie : hématologie, oncologie, service de soins palliatifs.

La prescription de Relistor vient en complément de la prise en charge habituelle de la constipation, faisant appel aux mesures hygiéno-diététiques, au traitement préventif ou curatif habituellement utilisé par le service tels que les laxatifs osmotiques (Duphalac®, Transipeg®),complétés si nécessaire par des laxatifs par voie rectale (Normacol®), et par des préparations aux investigation coliques (Colopeg®).

4.7.2 Population étudiée

Les patients étudiés sont au nombre de 15 dont 10 femmes et 5 hommes, âgés de 40 à 83 ans, dont 13 hospitalisés en service d'oncologie et 2 en unité de soins palliatifs, et aucun patient en hématologie. La pathologie relevée (Tableau XX) est celle pour laquelle le patient est hospitalisé :

- 10 patients pour un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.
- 5 patients pour une prise en charge de leur douleur. Ils sont tous traités par morphiniques (Tableau XXI) depuis plus de deux semaines, à des doses très variables allant de 40mg/j à 864mg/J en équivalent morphine.

Les valeurs d'EVA observées sur les réglettes sont relevées avant le traitement par Relistor et après celui-ci (Tableau XXII). La créatininémie est celle dosée pendant l'hospitalisation en mg/l. Tous les patients recensés ont un traitement laxatif par des laxatifs osmotiques, conservé pendant le traitement par Relistor.

Les tableaux XX et XXI synthétisent les caractéristiques des patients étudiés.

Tableau XX: Caractéristiques de la population étudiée (sexe, pathologie, traitement laxatif, posologie d'opioïde)

Age	Extrémités	**40-83**
Sexe (%patients)	Homme	33%
	Femme	66%
Pathologie (Cancer)	Digestif	6
	VADS	3
	Pulmonaire	0
	Gynécologique	2
	Sein	2
	Voies urinaires	1
	Neurologique	0
	Cutané	0
	Hématologique	1
	Autre	0
Laxatifs reçus (% patients)	Osmotique	100%
	Stimulant	7%
	Lubrifiant	7%
	De lest	7%
	Peristaltogène	0%
	De préparation aux investigations coliques	27%
	Rectal	20%
Dose d'opioïde moyenne (Mg/j)		204 mg/j

4.7.3 Résultats sur l'efficacité de la reprise du transit

Tableau XXI: Tableau récapitulatif: Caractéristiques des patients et résultats sur l'efficacité de la reprise du transit

Patient	Age (Années)	Traitement pour la pathologie cancéreuse	Stade de la maladie	Dose d'opiacés (equiv. Morphine)	Etat rénal (Créat.) en Mg/l	Adaptation du régime alimentaire	Traitement Laxatif	Reprise du transit	Jour de reprise du transit (J de traitement)	Délai avant l'émission de selles
Mme W	72	Chimio (Gemzar)	III	40mg/j	6	Dénutrition+++ (Alim IV)	Transipeg/ Forlax	OUI	J1	1-4h
Mme Br.	62	Chimio (5FU, Mitomycine)	II	80mg/j	8,1	Compléments alimentaires	Transipeg, Peristaltine, Lansoyl	OUI	J1	<1h
Mr Bo	56	Chimio (CDDP, 5FU, Erbitux)	IV	120mg/J	7,8	Ø	Transipeg, Normacol	OUI	J5	1h
Mme Pr	64	Chimio (Taxol)	IV	120mg/j	7,2	Ø	Transipeg/ Movicol	OUI	J1	20'
Mr Ja	75	Ø	III	144mg/j	13	Nutrition IV	Transipeg	OUI	J1	30'
Mme Be	46	Chimio (Sutent)	IV	180mg/j		Ø	Movicol	OUI	J1	10'
Mme Pe	83	Hormonot. (Faslodex)	IV	200mg/j	9,4	Compléments alimentaires	Duphalac	OUI	J1	15'
Mme Di	77	Ø	IV	72mg/j	19,2	Ø	Normacol, Colopeg	OUI	J4	<1h
MR Ma	64	Chimio (Folfox)	IV	336mg/J	6	Compléments alimentaires	Duphalac	OUI	J1	1-4h
Mr Pi	53	Ø	IV	864mg/J	7,8	Nutrition IV	Movicol, Colopeg	OUI	J2	<1h
Mme Go	55	Chimio (Erbitux, Irinotécan)	IV	160mg/j	8,5	Ø	Movicol	OUI	J1	5'
Mme Ca	81	Ø	C (LLC)	180mg/j	8	Ø	Normacol, Colopeg, Duphalac	NON		
Mr Ha	40	Ø	III	240mg/j	6,9	Nutrition Iv	Duphalac	NON		
Mme Kr	60	Chimio (Taxotere, CDDP, 5FU)	IV	182mg/j	8	Ø	Movicol, Microlax	OUI	J1	20'
Mme Bu	55	RTH	IV	144mg/j	22	Ø	Duphalac	OUI	J1	20'

4.7.3.1 Taux de réponse

15 patients ont participé à l'étude, tous traités par mono, bi ou tri thérapie laxative avant l'instauration du traitement par Relistor. 13 de ces patients ont bien répondu au traitement et ont eu une reprise du transit intestinal entre le 1er et le 5ème jour de traitement par Relistor.

Pour 2 de ces 13 patients nous n'avions pas de reprise de transit après les deux premières injections de Méthylnaltrexone réalisées à 24h d'intervalle. Cependant l'absence de réponse à tous les autres traitements laxatifs utilisées et la longue période de traitement par morphiniques ont poussé l'équipe soignante à poursuivre les injections de Relistor. Les injections ont été poursuivies à raison d'une toutes les 24h pendant 5 jours pour Mr Bo et une toutes les 24h pendant 4 jours pour Mme Di. Cette poursuite de traitement au-delà de période recommandée par le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) a conduit à une reprise du transit chez ces deux patients.

Deux patients n'ont pas réagi au traitement. Ils ont eu trois injections espacées de 24h qui n'ont pas permis la reprise du transit. Pour ces deux patients le traitement par Relistor a été arrêté, tandis que l'on a poursuivi le traitement par laxatifs osmotiques et stimulants déjà initié avant le traitement par Relistor.

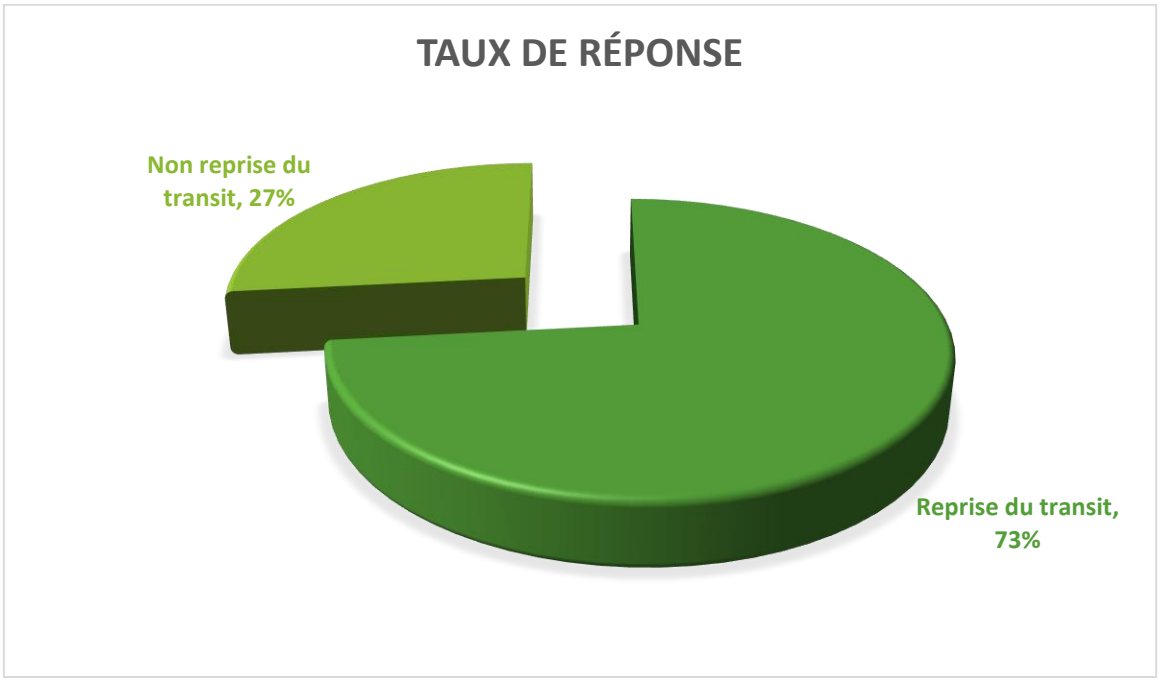


Figure 14: Pourcentage patient ayant eu une reprise de transit entre le 1er et le 5ème jour de traitement par Relistor

4.7.3.2 Délai d'action

Les infirmières et aides-soignantes du CHR ont signalées que la reprise du transit était souvent très rapide. 63% des patients répondeurs ont eu des selles moins de 30 minutes après la première injection. Chez les autres patients répondeurs, la reprise du transit a eu lieu entre le premier et le cinquième jour de traitement.

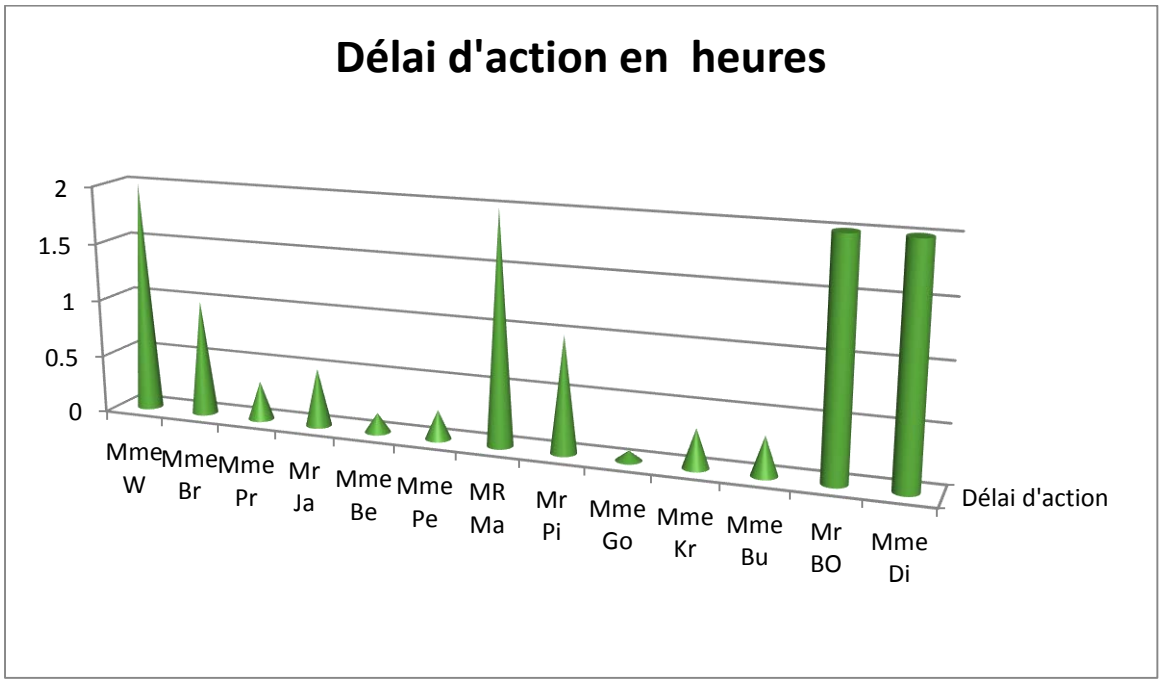


Figure 15: Délai d'action su Relistor sur la reprise du transit

4.7.4 Evolution du score d'EVA (évaluation visuelle de la douleur)

Au service d'oncologie du CHR de Metz, l'évaluation de la douleur d'un patient s'effectue par l'intermédiaire de l'échelle visuelle analogique (EVA). Tous les matins les patients recevant un traitement par opiacés doivent évaluer leurs douleurs sur une échelle de 1 à 10, ce qui permet si besoin, de réajuster leur traitement antalgique.

Au commencement de l'enquête tous les patients étaient stables au niveau douleur avec des scores EVA allant de 0 à 5.

Le bromure de méthylnatrexone est un dérivé quaternaire chargé positivement d'un antagoniste aux opioïdes (la naltrexone). Si la molécule passait la barrière hémato-encéphalique, elle aurait une action centrale et donc on verrait baisser l'effet analgésique des

morphiniques. L'addition d'un groupe méthyle à la naltrexone a pour but d'augmenter la polarité et de réduire la liposolubilité de la molécule de manière à en réduire la capacité de pénétration de la barrière hémato encéphalique.

Pour vérifier que la molécule n'a pas d'impact sur le traitement antalgique, on fait évaluer une nouvelle fois au patient sa douleur environ 4h après l'utilisation du Relistor.

Tableau XXII: Relevé des valeurs d"EVA avant et après le traitement par Relistor®

Patient	Avant Relistor®	Après Relistor®	Evolution
Mme W	1	1	+0
Mme Br	0	0	+0
Mr Bo	5	4	-1
Mme Pr	1,5	1,5	+0
Mr Ja	0	0	+0
Mme Be	2	0	-2
Mme Pe	0	4	+4
Mme Di	0	0	0
MR Ma	1	0,5	-0,5
Mr Pi	3	3	+0
Mme Go	0	0	+0
Mme Ca	0	0	+0
Mr Ha	3	2	-1

Au cours de l'enquête, tous les patients ont exprimés le fait que leurs douleurs ont été aussi bien supportées depuis l'instauration de leur traitement par Relistor.

On constate un cas isolé d'augmentation d'EVA de 4 points chez Mme Pe qui se plaint de douleurs à l'abdomen et au dos qui ont perduré la nuit de l'injection. Cependant l'équipe de nuit n'a pas rapporté de plaintes de la patiente, et l'examen de sa pompe à morphine n'a pas montré d'utilisation de bolus supplémentaires de morphine. Par ailleurs la patiente souffre de douleurs chroniques fluctuantes dues à des métastases osseuses.

4.7.5 Tolérances du traitement

4.7.5.1 Effets indésirables

Durant l'enquête nous avons surveillé les effets indésirables qu'ont pu ressentir les patients après l'administration de leur nouveau médicament.

Selon le résumé des caractéristiques du produit, les effets indésirables qui peuvent intervenir sont :

- Des affections du système nerveux : sensations vertigineuses (de 1 à 10%)
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, nausées, diarrhées, flatulences (≥10%)
- Affection de la peau et du tissu sous-cutané : réaction au point d'injection (picotement, brûlure, douleur, rougeur, œdème) (de 1 à 10%)

Durant l'enquête nous avons surveillé les effets indésirables qu'ont pu ressentir les patients après l'administration de leur nouveau médicament.

Les deux patients non répondeurs au traitement n'ont pas ressenti d'effets secondaires, l'arrêt du traitement a été décidé par le médecin uniquement pour des raisons d'inefficacité.

Parmi les patients répondeurs, deux d'entre eux ont présenté de fortes diarrhées après l'utilisation du bromure de méthylnaltrexone, trois ont ressenti une douleur au point d'injection et un a ressenti des douleurs à la défécation. Cependant ces patients n'ont pas reportés ces douleurs sur leurs EVA, peut-être à cause de la nature ponctuelle de ces douleurs.

Tableau XXIII: Effets indésirables constatés par les patients

Effets indésirables	Incidence
Diarrhées	2/13
Douleur à l'injection	3/13
Douleur à la défécation	1/13

4.7.5.2 Satisfaction des patients

Les patients de l'enquête ont été satisfaits de leur nouveau traitement. Malgré les quelques effets indésirables que certains ont pu ressentir, avoir une nouvelle alternative pour lutter contre la constipation est un soulagement pour eux. Le seul point négatif que l'ensemble des patients a relevé est le mode d'administration du produit. En effet, ces patients étant déjà polymédiqués et avec des traitements lourds, ils auraient apprécié de pouvoir prendre ce nouveau traitement par voie orale.

4.7.5.3 Satisfaction des soignants

Les différents médecins du service d'oncologie et de soins palliatifs du CHR de Metz sont dans l'ensemble satisfaits du nouveau traitement laxatif et se disent prêts à le réutiliser à l'avenir pour les patients dont les autres traitements laxatifs ont un effet insuffisant.

Parmi les commentaires évoqués, le personnel soignant pense que le Relistor apporte un confort au patient et souligne que le kit (seringues, flacons, tampons) est facile d'utilisation. Les aides-soignants précisent que le délai d'action habituellement court du nouveau traitement nécessite de ne pas s'éloigner des patients qui ont besoin d'aide pour aller à la selle.

4.8 Conclusion et perspectives

Le nombre de patients ayant reçu des injections de Relistor sur la période étudiée est faible. Cependant sur ces 15 patients ayant reçu un traitement par Relistor, 13 patients ont pu retrouver un transit grâce à ce nouveau traitement. Tous les patients ayant eu des prescriptions de Relistor pendant cette période ont pu être suivis, mais le recrutement de patients en situation palliative rend l'évaluation difficile, notamment le suivi de l'EVA.

Le coût du produit, aux alentours de 30€ l'injection est beaucoup plus élevé que les autres traitements laxatifs (de l'ordre de 1€ par jour de traitement), d'autant qu'il s'ajoute aux traitements existants.

Cependant l'efficacité du produit et ses conséquences sur le bénéfice en terme de qualité de vie des patients explique probablement le niveau important du SMR octroyé par la commission de transparence, même si l'ASMR est de niveau faible.

Le Relistor est à utiliser en dernière intention après avoir éliminé les autres causes de constipation (fécalome, occlusion intestinale).

Cette étude a été présentée au COMEDIMS en octobre 2010, il a été décidé de référencer le Relistor au CHR avec une extension de son utilisation au site de Thionville.

Depuis 2010 et malgré le fait qu'il ne soit plus présenté en visite médicale, le Relistor est toujours utilisé au sein du CHR, avec une moyenne de 30 patients traités par an pour 4 injections par patient. Son utilisation est limitée aux patients en situation palliative et ne répondant pas aux autres traitements laxatifs.

Tableau XXIV: Consommation de Relistor® au CHR de Metz entre 2009 et 2013

	Année 2009	Année 2010	Année 2011	Année 2012	Année 2013
Nombre de patients traités	1	28	45	30	15
Nombre de femmes		19	22	19	6
Age moyen femmes (écarts)		69 (50-86)	66 (46-85)	68 (44-88)	57 (51-63)
Nombre d'hommes	1	9	23	11	9
Age moyen hommes (écarts)	59	65 (44-81)	68 (55-85)	70 (54-85)	66 (55-81)
quantité consommée	6	136	193	102	67

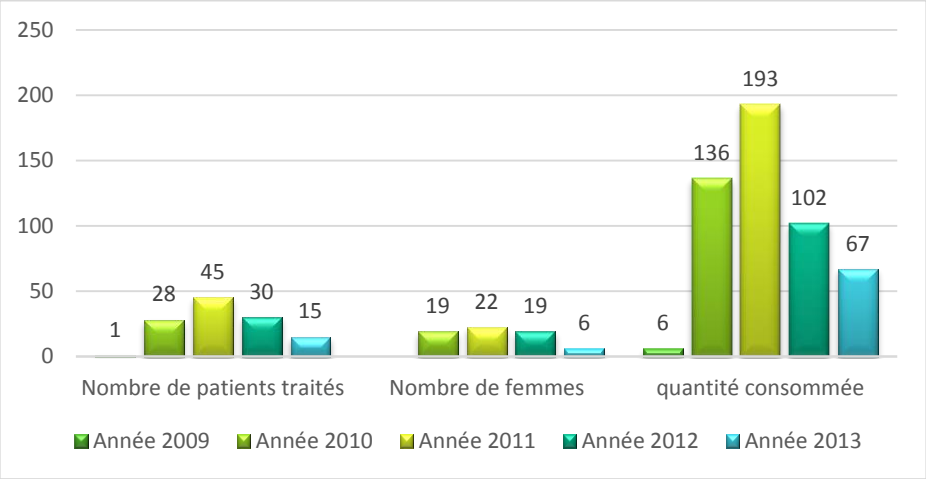


Figure 16: Consommation de Relistor® au CHR de Metz entre 2009 et 2013

5 Les nouvelles associations agoniste / antagonistes des récepteurs mu

Pour traiter les douleurs de forte intensité, le médecin dispose de plusieurs molécules antalgiques de palier III ou opioïdes forts. Celles-ci peuvent être utilisées par cinq voies d'administrations : orale, transdermique, transmuqueuse, sous cutanée ou intraveineuse. Grâce à cette importante offre de molécules disponibles et à la facilité de passer d'une molécule à l'autre grâce aux règles d'équianalgésie, le recours aux opioïdes a constamment progressé ces dernières années.

Si les effets indésirables des opioïdes forts peuvent être en partie résolus par la stratégie de rotation des opioïdes (changement de molécule ou changement de forme galénique), la constipation reste un effet indésirable constamment observé. En effet, aucune molécule ne permet de stimuler uniquement les récepteurs μ centraux. Par conséquent, la seule alternative pour l'instant est d'utiliser un antagoniste sélectif des récepteurs μ périphériques pour lutter de façon ciblée contre la constipation. C'est le cas du méthylnaltrexone qui a fait l'objet de notre suivi d'utilisation décrit dans ce travail.

Cependant, la Naloxone est également un antagoniste de récepteurs mu, si elle est administrée par voie intraveineuse, elle antagonise l'effet des opiacés. De ce fait elle est utilisée comme antidote en cas de surdosage en opioïdes et permet d'éviter la dépression respiratoire. Administrée par voie intraveineuse la naloxone exerce son action sur les récepteurs centraux et périphériques. Pour pouvoir l'utiliser dans la lutte contre la constipation (action sur les récepteurs périphériques), la naloxone ne doit pas diminuer l'analgésie (action sur les récepteurs centraux).

Par une administration orale la biodisponibilité de la naloxone est très faible, de l'ordre de 2%, en raison d'un premier passage hépatique important. Cependant la naloxone antagonise les récepteurs μ périphériques avant d'être dégradée au niveau hépatique. Une forme de naloxone à libération prolongée administrée par voie orale a été développée.

Les premiers travaux concernant l'association de la naloxone à un opioïde fort (l'oxycodone) ont été publiés en 2008 (36), (37), (38), (39), (40). Les biodisponibilités des deux molécules ne sont pas modifiées par le fait de les associer dans un même comprimé. Une étude de 2009 comprenant 202 patients sous traitement d'oxycodone à posologies diverses, a permis de déterminer que la dose de naloxone à administrer doit être égale à la moitié de la dose d'oxycodone (37).

Le premier médicament à exploiter cette association naloxone/Oxycodone est le Targinact® qui a récemment reçu une AMM dans l'indication suivante : *« Traitement de la douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes. La naloxone, antagoniste opioïdes, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux. »*

L'association oxycodone / Naloxone permet une analgésie comparable à celle obtenue par l'oxycodone seule tout en réduisant la constipation.

La commission de transparence de décembre 2011 de la HAS (41) a conclu que le service médicale rendu (SMR) par ces spécialités était faible et que l'amélioration du service médical rendu était nulle (ASMR de niveau V). Elle a statué sur le remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital du Targinact® uniquement dans l'indication de douleur sévère d'origine cancéreuse.

Cependant le Targinact® n'est à ce jour pas commercialisé. Nous ne disposons alors pas d'alternatives pour lutter contre l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par opioïde :

- Le méthylnaltrexone qui favorise la reprise du transit quand la constipation est installée. Cependant il ne peut être administré que par voie sous cutanée.
- L'association Naloxone / Oxycodone permet une gestion en amont de la constipation, dès la mise en place du traitement par antalgique de palier III n'est pas commercialisé. Cette association rentrerait dans le cadre des recommandations de l'OMS sur la prise en charge de la douleur : privilégier la voie orale tant que possible et prendre en charge les effets indésirables associés dès l'instauration du traitement.

6 L'éducation du patient

Les patients traités par opioïdes pour leurs douleurs cancéreuses et qui tirent profit d'un traitement par Relistor® vont le poursuivre après leur hospitalisation.

Par ailleurs, les recommandations du rapport Vernant qui sous-tend la publication prochaine en février 2014 du 3ème plan cancer, insistent sur le lien entre l'hôpital et la ville et souligne la nécessité aussi souvent que possible de favoriser la prise en charge ambulatoire des patients.

Ces recommandations vont évidemment dans le même sens que celles énoncées dans la loi n° 2009-879 du 21/07/2009 dite loi « HPST » portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, ainsi que celles visant à promouvoir l'autonomisation des patients vis-à-vis de leur prise en charge thérapeutique au travers de programmes d'éducation thérapeutique des patients (ETP). Ces programmes ont fait l'objet de recommandations de l'HAS dès juin 2007 et le décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'ETP a donné un cadre très précis au développement des démarches d'ETP (42).

La voie d'administration sous cutanée utilisée pour l'administration de Relistor® est contraignante pour le patient qui devra s'appuyer sur l'aide d'une infirmière pour réaliser ces injections. Deux patients de l'étude ont fait part de leur demande de réaliser eux-mêmes leurs injections pour conserver au maximum leur autonomie. C'est pour cette raison que, compte-tenu du contexte de développement de l'ETP, nous avons réfléchi à la possibilité d'éduquer les patients ou leur entourage à la technique d'injection par voie sous-cutanée de Relistor®. Dans cette perspective, nous avons conçu un guide pratique d'utilisation de Relistor® destiné à éduquer le patient sur la réalisation d'une autoinjection d'une part et sur la régulation posologique en fonction de la réponse au traitement d'autre part. Repérer les effets indésirables et ne pas induire de toxicité iatrogène ont été au centre des préoccupations de notre démarche.

6.1 Diagnostic éducatif et objectifs pédagogiques

Le diagnostic éducatif permet d'évaluer les connaissances du patient vis-à-vis de sa maladie et de son traitement et d'identifier ses attentes Les compétences à acquérir doivent être définies dans un référentiel élaboré par l'équipe de coordination du programme d'ETP et

abordées avec le patient lors de l'entretien individuel de diagnostic éducatif. Elles sont formalisées dans son dossier d'éducation et évaluées à chaque séance.

Avant la sortie du patient en ville, on programme une séance d'entretien individuel avec le patient au cours de laquelle on définit avec lui la connaissance de la constipation, de son origine, et on met en évidence ses attentes ainsi que les points d'acquisition de connaissances, théoriques, pratiques, gestuelles nécessaires à la bonne conduite du traitement. Les entretiens (ou séances) devraient pouvoir se renouveler afin d'évaluer la conduite effective du traitement ainsi que les difficultés rencontrées. Le nombre, la durée et la fréquence des séances ne sont pas définis, il conviendra de s'adapter aux capacités de chaque patient.

Un carnet de suivi des patients a été élaboré dans lequel les objectifs pédagogiques sont énumérés, permettant ainsi, au fil des entretiens, de visualiser l'acquisition des connaissances/compétences du patient ou celles qui sont à consolider. Ces éléments sont présentés dans les documents figurant en annexes (Annexe 10).

6.1.1 La connaissance de la maladie, de son traitement antalgique et de ses effets indésirables

La constipation étant un effet secondaire du traitement par opiacé, il est nécessaire que le patient en connaisse le lien.

S'il a été prescrit du Relistor au patient hospitalisé, c'est parce que celui-ci présente un long épisode de constipation. On rappellera au patient l'importance de compléter le traitement par des mesures hygiéno-diététique qui renforcent l'efficacité des traitements laxatifs. On vérifiera également l'observance de son traitement laxatif habituel prescrit en association avec son traitement antalgique.

Le patient apprendra également à reconnaitre les éventuels effets indésirables de son traitement par méthylnaltrexone. Il sera alors attentif aux réactions cutanées locales, ou aux effets digestifs tels que des douleurs abdominales ou des diarrhées.

Les situations nécessitant un recours au médecin traitant, voire à l'équipe hospitalière lui seront enseignées.

6.1.2 La connaissance du médicament

L'objectif principal de ces séances d'éducation est l'apprentissage des gestes techniques d'injection du Relistor® ainsi que son schéma posologique. Il est possible en fonction de la demande du patient, de lui expliquer le mode d'action du médicament. L'objectif étant de lui faire comprendre plus facilement les effets indésirables qu'il pourrait rencontrer avec ce traitement. D'après le suivi de l'enquête sur l'utilisation du Relistor® il apparait que le patient peut présenter une diarrhée sévère suite à l'injection du médicament. Il convient par conséquent que celui-ci soit en mesure de réagir de manière appropriée à ce type de situation. Une mise en situation de cet effet indésirable est proposée au patient afin de vérifier sa réactivité et de valider avec lui la conduite à tenir.

Le patient doit également comprendre l'importance d'être mobile ou de disposer d'une aide extérieure pour atteindre les toilettes, car l'émission des selles peut survenir rapidement après l'injection (30 à 60 minutes en moyenne).

6.1.3 La préparation à l'injection

Un kit de démonstration de Relistor est disponible au CHR pour apprendre au patient à pratiquer lui-même ses injections.

On rappellera au patient les règles d'hygiène et d'asepsie. Il procèdera à la préparation dans l'ordre suivant :

- Se laver les mains
- Nettoyer la table de préparation
- Préparer le matériel nécessaire
- Prélever le volume nécessaire conformément à la prescription du Médecin
- Choisir un site d'injection

Toutes les étapes de la manipulation de la préparation du médicament à l'administration sont expliquées en photos dans un document que nous avons conçu.

	Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau chaude.
	Assurez-vous que la solution est limpide et incolore à jaune pâle. Si ce n'est pas le cas contactez votre médecin ou pharmacien
	Otez la capsule protectrice du flacon
	Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un des tampons alcoolisés. Ne touchez plus le bouchon avec les doigts
	Tenez le corps de la seringue d'une main et enlevez de l'autre main le capuchon de l'aiguille d'un mouvement ferme. Ne touchez pas l'aiguille avec les doigts.
	Tirez lentement le piston de la seringue jusqu'à ce que son extrémité soit alignée avec le repère correspondant à votre dose (en ml) indiquée par votre médecin.
	Afin d'éliminer l'air de la seringue, poussez doucement le piston vers le bas pour injecter l'air dans le flacon Ne pas pousser le piston jusqu'au bout car cela activera le mécanisme de sécurité et l'aiguille rentrera dans la seringue.

	Sans sortir l'aiguille du flacon, retournez le flacon. Tenez la seringue à hauteur de vos yeux pour bien voir les repères de dosage.
	Tout en vous assurant que la pointe de la seringue baigne continuellement dans la solution, tirez lentement le piston jusqu'au repère correspondant à la dose prescrite
	Sans retirer l'aiguille du flacon retourné, tapotez la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut
	Poussez lentement le piston jusqu'à ce que les bulles d'air soient éliminées.

Figure 17: Guide de préparation de l'injection de Relistor®

En cas d'auto injection, le patient peut administrer le produit au niveau de :

- L'abdomen : la partie péri-ombilicale, en évitant les parties les plus latérales pour lesquelles le tissu s'amincit.
- La cuisse : la partie supérieure et externe

Si quelqu'un réalise l'injection pour le patient, celle-ci peut être faite dans une partie supérieure et latérale des bras (là où il y a assez de tissus sous cutané).

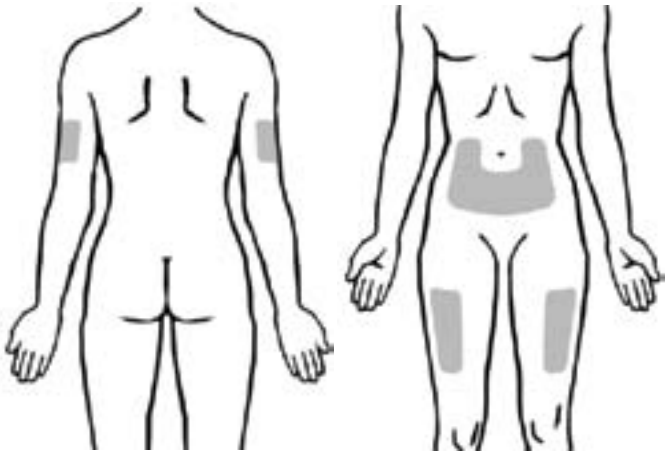


Figure 18: Zones d'injection de Relistor®

6.1.4 La technique d'injection

Les patients traités par Relistor doivent préserver sur le long terme l'état cutané de leurs sites d'injection et donc pratiquer une rotation des sites d'injections.

De la même façon que précédemment, toutes les étapes sont illustrées et commentées grâce à des photos dans le livret patient.

	• Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé et laisser sécher. Ne touchez plus à cette zone avant de faire l'injection.
	• Tenez la seringue d'une main comme un crayon. De l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de la peau et tenez la fermement.
	• Piquez la peau selon un angle d'environ 45 degrés d'un mouvement court et rapide.
	• Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau et poussez lentement le piston jusqu'au bout pour injecter Relistor, quand vous entendez un « clic », cela signifie que tout le contenu a été injecté. L'aiguille se retirera automatiquement de la peau et rentrera dans la seringue.
	• Eliminez la seringue dans un récipient prévu à cet effet conformément aux instructions de votre infirmière ou de votre pharmacien • Ne réutilisez jamais une seringue ou une aiguille, et ne recapuchonnez jamais l'aiguille usagée. Jetez le flacon même si il reste de la solution à l'intérieur.

Figure 19: Guide d'injection de Relistor®

6.2 Les acteurs de l'éducation du patient

Il s'agit de professionnels de santé, ils peuvent être médecins, infirmiers, diététiciens, pharmaciens… Le plus souvent les maladies chroniques requièrent l'intervention de plusieurs professionnels dont les actions doivent être coordonnées. Dans ce cas précis le médecin apporte sa connaissance de la maladie au patient, l'infirmière la connaissance des gestes techniques, la diététicienne la connaissance des règles hygiéno-diététiques, le pharmacien la connaissance du médicament. Les programmes d'éducation thérapeutiques sont souvent rattachés à un service hospitalier initiateur du programme, mais dans le contexte déjà évoqué précédemment d'un relais ambulatoire de prise en charge des patients, les professionnels libéraux ont un rôle indispensable à jouer dans le parcours de soins du patient.

La loi du 21 juillet 2009 dite « Hôpital, patient, santé et territoire » ou HPST a permis d'inscrire l'éducation thérapeutique dans le code de santé publique (Art L. 1161-1 à L 1161-4 du CSP). L'article 38 de la loi HPST définit 8 nouvelles missions pour le pharmacien d'officine (article L5125-1-1 A du CSP) (Tableau XXV).

Tableau XXV: Article 38 de la loi HPST:

Les pharmaciens d'officine : *1°Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 ;* *2°Participent à la coopération entre professionnels de santé ;* *3°Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;* *4°Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;* *5°Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 ;* *6°Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;* *7°Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets.*

La loi HPST définit donc de nouvelles missions pour le pharmacien qui doit se former pour pouvoir participer à l'éducation thérapeutique du patient.

6.3 Réalisation d'un guide destiné aux infirmières libérales

Tous les patients sortants de l'hôpital ne sont pas en capacité de prendre en charge eux-mêmes leur traitement et de réaliser leurs injections. Par conséquent, le schéma classique d'une prescription médicale, d'une dispensation pharmaceutique et d'une administration par une infirmière libérale s'appliquera à ces patients. Cependant, pour les médicaments nouveaux, il peut s'avérer nécessaire de relayer une information pratique de bon usage à destination des acteurs libéraux et par exemple à destination de l'infirmière à domicile. Dans cette optique, nous avons conçu un guide pratique d'utilisation de Relistor, destiné aux IDE.

Ce document insiste sur :

- L'indication du médicament
- La présentation du kit
- Le schéma d'administration, et notamment la possibilité d'administrer 3 doses consécutives à 24H d'intervalle au début du traitement
- La posologie du médicament selon le poids du patient

Celui-ci est présenté en Annexe 11.

Discussion concernant l'éducation thérapeutique du patient

Notre projet de mettre en place une démarche éducative en cancérologie auprès des patients par rapport au bon usage de Relistor® et à l'autoinjection par voie sous-cutanée par les patients eux-mêmes, ne peut être envisagé à l'heure actuelle, suite au décret d'août 2010, que dans le cadre de programmes d'ETP autorisés par l'ARS et répondant aux différents référentiels édictés par l'HAS.

Notre démarche s'était déjà inspirée de ces supports, mais l'action éducative pour Relistor® ne peut se mettre en place en l'état.

Le CHR de Metz-Thionville a ouvert ses portes le 22 novembre dernier au grand public à l'Hôpital de Mercy pour faire connaître tant aux professionnels de santé hospitaliers et libéraux qu'aux associations de patients ainsi qu'aux patients eux-mêmes, les programmes d'éducation thérapeutique agréés au sein de l'établissement. Ils sont au nombre de 19 dans des domaines tels que le diabète, l'asthme, le VIH, les maladies rhumatismales, l'ostéoporose, etc.

Il a été question de demander un agrément pour un programme d'ETP en cancérologie destiné à promouvoir le bon usage des médicaments anticancéreux et des médicaments destinés aux soins de support. Par conséquent, notre travail initié en 2010 pourra rejoindre les thématiques thérapeutiques qui seront abordées dans le cadre de ce nouveau programme au CHR.

Conclusion

La constipation morphino-induite implique les récepteurs opiacés au niveau intestinal. Le méthylnaltrexone est le seul antagoniste sélectif de ces récepteurs opiacés périphériques commercialisé en 2013. Son utilisation pendant notre enquête au CHR de Metz a été efficace pour 73% des patients. Ces résultats encourageants sont conformes aux essais cliniques réalisés avec ce médicament. Des cas de perforations gastro-intestinales ont été reportés par la FDA après la commercialisation du Relistor, mais les résultats des essais de sécurité et de pharmacovigilance sont rassurants.

La constipation morphino-induite entre dans les soins de support délivrés aux patients atteints de cancer et pour lesquels les référentiels de bonnes pratiques se développent au sein des réseaux régionaux voire interrégionaux de cancérologie. Le Relistor® s'inscrit dans ce type de référencement qui vise à apporter aux patients une meilleure qualité de vie tout au long de leur prise en charge thérapeutique.

Références bibliographiques

1. SFAP. La constipation sous opioïdes. *http://www.sfap.org.* [En ligne] Octobre 2008. [Citation : 11 01 2014.] http://www.sfap.org/pdf/VIII-I2b-pdf.pdf.

2. INSERM. La douleur. *INSERM.* [En ligne] [Citation : 22 11 2013.] http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/la-douleur.

3. ONCOLOR. Oncolologik. [En ligne] [Citation : 23 11 2013.] http://www.oncologik.fr/index.php/Prise_en_charge_de_la_douleur_chez_l'adulte_(référentiel_Oncolor).

4. OMS. Traitement de la douleur cancéreuse. *www.who.int.* [En ligne] 1997. [Citation : 22 01 2014.] http://whqlibdoc.who.int/publications/9242544825.pdf.

5. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Standards, Options et Recommandations 2002.* 2002.

6. Prise en charge de la douleur. [En ligne] 14 09 2011. [Citation : 01 01 2014.] http://www.respir.com/doc/abonne/base/DouleurPriseCharge.asp.

7. *The role of sulfate conjugation in the metabolism and disposition of oral and intraveinous .* Clements J.A., Critchley J.A.J.H., Prescott L.F. 4, s.l. : British Journal of Clinical Pharmacology, 1984, Vol. 18.

8. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002.

9. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschalier A. *Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism.* s.l. : Anesthesiology 2003, 2003.

10. *Vidal.* 2013. 89ème édition.

11. Hadengue, M. Seirafi A. Iten A. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. *Revue Médicale Suisse.* 2007, 129.

12. Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. *Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity.* s.l. : Hepatology. 2002 Apr;35(4):876-82.

13. Faculté de Médecine de Strasbourg. Les anti-inflammatoires non-steroidiens. *www.ulpmed.u-Strasbg.fr.* [En ligne] 2006. [Citation : 12 02 2013.] http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap21a-anti-inflammatoires_non_steroidiens.pdf.

14. Thierry, HEISSAT. *Traitement par néfopam des douleurs abdominales de l'adulte en médecine ambulatoire d'urgence par les praticiens de SOS Médecins 54 : Enquête de pratiques sur l'utilisation des voies injectable et sub-linguale.* UHP de Nancy : s.n., 2009. p. 114.

15. Haute autorité de santé. Commission de la transparence néfopam. *HAS.* [En ligne] 06 02 2008. [Citation : 19 01 2014.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3236_acupan.pdf.

16. Sobczak M, Sałaga M, Storr MA, Fichna J. *Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives.* s.l. : Department of Biomolecular Chemistry, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz, Mazowiecka 6/8, 92-215, Lodz, Poland., 2013.

17. Haute Autorité de Santé. Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer. *HAS santé.* [En ligne] Septembre 2011. [Citation : 22 Décembre 2013.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/acces_douloureux_paroxystiques_-_fiche_bum.pdf.

18. Vidal. Vidal: Breakyl®. *www.vidal.fr.* [En ligne] 18 04 2013. [Citation : 23 01 2014.] http://news.vidal.fr/annexes/16_13/id13368.htm.

19. Pallialine. Misselijkeid en braken. *pallialine.be.* [En ligne] [Citation : 09 11 2013.] http://www.pallialine.be/template.asp?f=rl_braken.htm#referentie.

20. *The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance.* Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. s.l. : Anesthesia and analgesia, 2002.

21. Center for Drug Evaluation and Research. *Clinical Pharmacology Review of RELISTOR.* s.l. : FDA, 2007. Application number 21-964.

22. Lin DH, Wang CZ, Qin LF, Xie XX, Wang JT, Gu M, McEntee E, Yuan CS. *Bioavailability of oral methylnaltrexone increases with a phosphatidylcholine-based formulation.* s.l. : Drug Dev Ind Pharm., 2013.

23. European Medicine Agency. European Public Assessment Report of RELISTOR. [En ligne] 05 08 2009. [Citation : 12 01 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000870/WC500050562.pdf.

24. *Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study.* Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, Von Gunten CF, Israel RJ. s.l. : Journal of pain and symptom management, 2008.

25. *J. Thomas, A. Lipman, N. Slatkin, G. Wilson, M. Moehl, C. Wellman, D. Zhukovsky, R. Stephenson, N. Stambler and R. J. Israel. 16, s.l. : Journal of Clinical Oncology,, 2005, Vol. 23.*

26. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. s.l. : The New England journal of medicine, 2008, Vol. 358.

27. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. Michna E, Blonsky ER, Schulman S, Tzanis E, Manley A, Zhang H, Iyer S, Randazzo B. s.l. : The journal of pain : official journal of the American Pain Society, 2011.

28. The long-term safety of subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic nonmalignant pain. L. Webster, E. Michna, A. Khan, R. Israel, A. Manley, H. Zhang, E. Tzanis, E. Maller. s.l. : The journal of pain, 2011, Vol. 12.

29. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. s.l. : The Cochrane database of systematic reviews, 2011.

30. Oral Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Noncancer Pain. Rauck, R.L. s.l. : Gastroenterology, 2012, Vol. 142.

31. The effects of methylnaltrexone alone and in combination with acutely administered codeine on gastrointestinal and colonic transit in health. Wong BS, Rao AS, Camilleri M,

Manabe N, McKinzie S, Busciglio I, Burton DD, Ryks M, Zinsmeister AR. s.l. : Alimentary pharmacology & therapeutics, 2010.

32. Haute Autorité de santé. Comission de transparence. HAS-Santé. [En ligne] 10 décembre 2008. [Citation : 12 01 2014.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/relistor_-_ct-5881.pdf.

33. The Canadian Expert Drug Advisory Committee. Common drug review - Méthylnaltrexone. Canadian Agency for Drug and Technology in Health. [En ligne] 19 11 2008. [Citation : 12 01 2014.] http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Relistor_January-30-2009.pdf.

34. National institute for health research. Methylnaltrexone for opioid induced constipation in advanced illness and palliative care. s.l. : National Horizon Scanning Centre, 2007.

35. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. s.l. : Pain medicine (Malden, Mass.), 2009.

36. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, Lipman AG. s.l. : Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society, 22 04 2010, Vol. 22, pp. 424-430.

37. NP., Sykes. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. Palliative medicine. 12 09 1998, pp. 375-82.

38. Smith K, Hopp M, Mundin G, Leyendecker P, Bailey P, Grothe B, Uhl R, Reimer K. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. Clinical therapeutics. 30 11 2008, pp. 2051-68.

39. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. European journal of pain. 2008, pp. 56-64.

40. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, Ruckes C, Weber S, Grothe B, Fleischer W, Reimer K. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe

chronic pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 09 12 2008, pp. 1144-54.

41. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Expert opinion on pharmacotherapy. 2009, Vol. 10, 4, pp. 531-43.

42. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. Current medical research and opinion. 2008, Vol. 24, 12, pp. 3503-12.

43. Haute autorité de santé. Comission de trasparence Targinact. HAS. [En ligne] 7 12 2011. [Citation : 18 01 2014.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/targinact_07_12_2011_avis_ct10861.pdf.

44. Legifrance. Décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient . Legifrance.gouv.fr. [En ligne] JORF n°0178 du 4 août 2010 page 14391 texte n° 25, 02 08 2010. [Citation : 18 01 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022664533&dateTexte=&categorieLien=id.

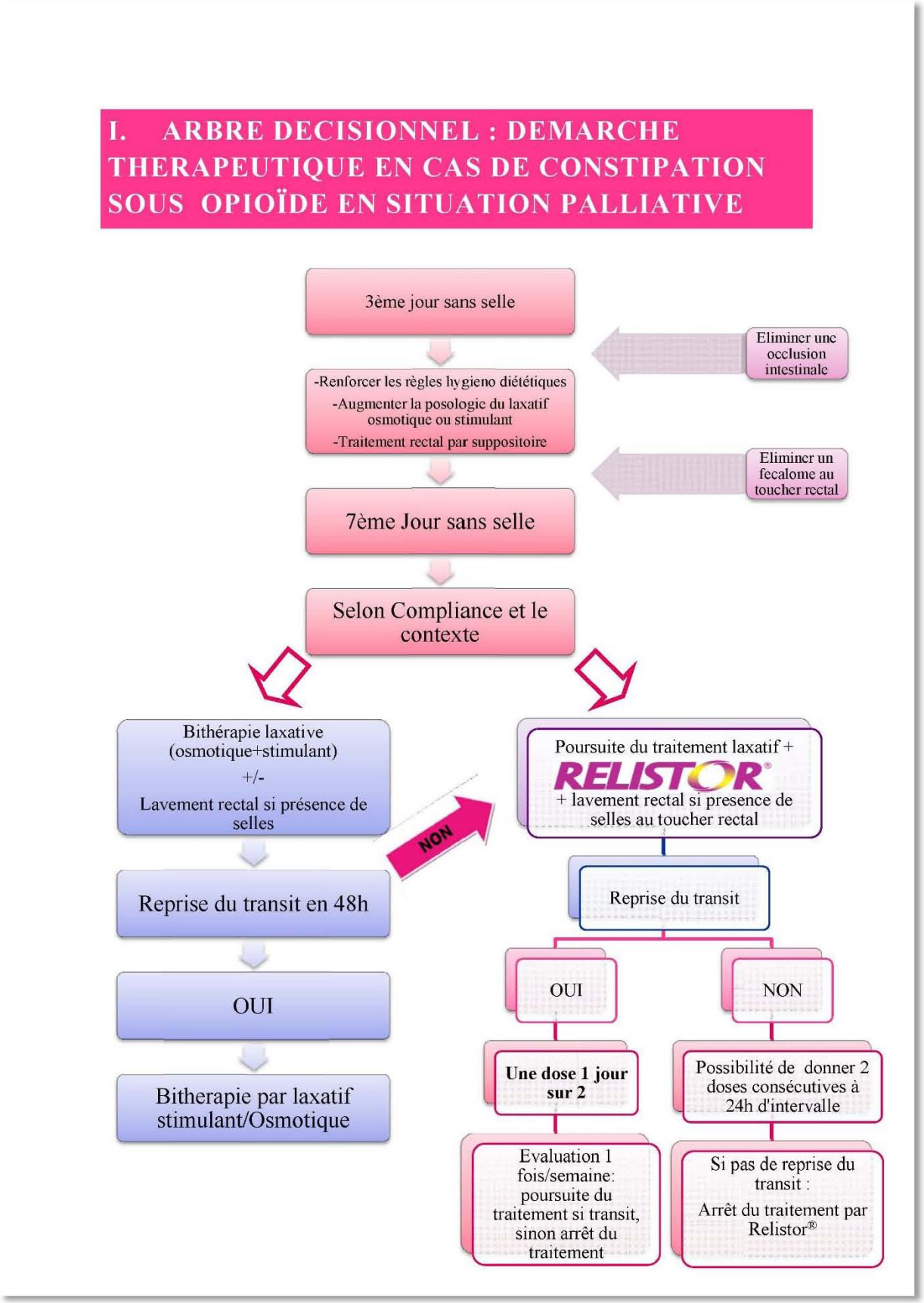
Annexes

Annexe 1: Carnet de suivi de l'utilisation de Relistor

RELISTOR®
bromure de méthylnaltrexone injectable
pour administration sous-cutanée

Suivi de l'utilisation de RELISTOR® chez les patients en situation palliative

Annexe 2: Arbre décisionnel



II. FICHE INDIVIDUELLE DE SUIVI PATIENT

Généralités sur les conditions de prescription

- Prescripteur :……
- Date d'initiation du traitement :……
- Rappel des contre-indications :
  - Insuffisance rénale :
    - Terminale : Non recommandé
    - Si clairance de la créatinine <30ml/min et poids compris entre 62 et 114kg : 0,4ml/injection et si poids<62 ou >114 : 0,075mg/kg/injection
  - Abdomen chirurgical aigu
  - Occlusion intestinale
  - Insuffisance Hépatique
- Rappel des effets attendus :
  - Traitement de la constipation liée aux opioïdes quand la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante
  - Selon les études 62% des patients présenteraient une reprise du transit dans les 4h suivant l'injection
- Rappel des différents effets indésirables :
  - Douleurs abdominales
  - Nausées
  - Diarrhées
  - Flatulence
  - Sensation vertigineuse
  - Affection de la peau et du tissu sous cutané (au point d'injection)

3

III. CARACTERISTIQUE DU PATIENT

A. Quelle est la pathologie du patient :

……

……

B. Autres facteurs de risque ou pathologies associées (dénutrition, troubles neurologiques):

……

C. Etat rénal du patient :

- Age du patient : ……
- Créatininémie : …… Poids : ……
- Clairance de la créatinine (estimée selon Cockcroft): ……..

D. Bilan de la situation (patient) :

- Par rapport à ses habitudes de vie, le patient est-il satisfait de la régularité avec laquelle il va à la selle :
  - ☐ OUI
  - ☐ NON
- Fréquence des selles avant l'épisode de constipation:

……

E. Traitements :

1. Pour la pathologie cancéreuse

a) Chimiothérapie

☐ NON
☐ OUI
- Protocole :……
- Molécule(s) :……

……..

……..

b) Radiothérapie

☐ NON
☐ OUI
- Localisation :

……

4

c) *Hormonothérapie*

☐ NON
☐ OUI
- Quelle(s) molécule(s) : ……

……

F. Pour la douleur

1. Type de douleur :

☐ Excès de nociception
☐ Douleur neuropathique

2. Nature du ou des traitements par opioïdes forts actuels :

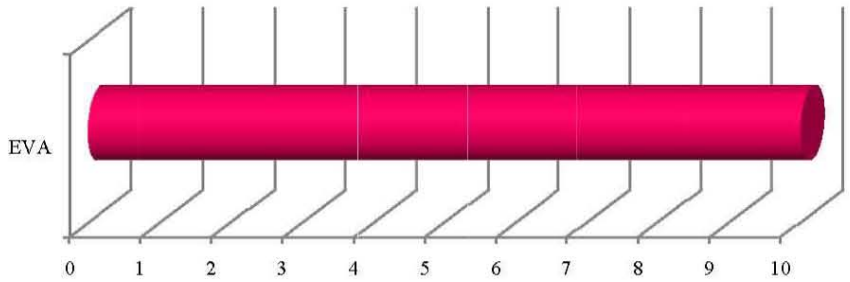
-Nom : …… / Forme : ☐LI ☐LP / Posologie : ……
-Nom : …… / Forme : ☐LI ☐LP / Posologie : ……
-Nom : …… / Forme : ☐LI ☐LP / Posologie : ……
-Nom : …… / Forme : ☐LI ☐LP / Posologie : ……

3. Autre traitement prescrit contre la douleur :

☐ Palier1	☐ Corticoïdes
☐ Palier 2	☐ Myorelaxants
☐ AINS	☐ Anxiolytique
☐ Antiépileptique	☐ Spasmolytique
☐ Antidépresseur	☐ Autre, préciser : ……

4. Le patient se sent-il soulagé de sa douleur

Evaluation de la douleur:



5

5. Quels sont les effets indésirables entrainés par les opioïdes :

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nausée											
Vomissement											
Somnolence											
Constipation											
Confusion											
Hallucination											

G. Laxatif :

1. Quel est son traitement laxatif :

- ☐ Osmotique (Duphalac®, Transipeg®, Movicol®, Forlax®…) :
  - Lequel : ……
- ☐ Stimulant (Dulcolax®, Contalax®…):
  - Lequel : ……
- ☐ Lubrifiant (Lubentyl®, Lanosyl®…):
  - Lequel : ……
- ☐ De lest (Spagulax®, Normacol® sachet, Psylia®…):
  - Lequel : ……
- ☐ Peristaltogène intestinal= anticholinesterasique (Mestinon®, Prostigmine®….) :
  - Lequel : ……
- ☐ Laxatif par voie rectale (Eductyl®, Microlax®, Normacol®…) :
  - Lequel : ……
- ☐ Produits de préparation aux investigation coliques (Colopeg®)

2. Chronologie d'introduction des traitements laxatifs et durée d'utilisation des ces traitemens :

1/…… Durée : ……

2/…… Durée : ……

3/…… Durée : ……

3. Raison du changement (si la donnée est disponible) :

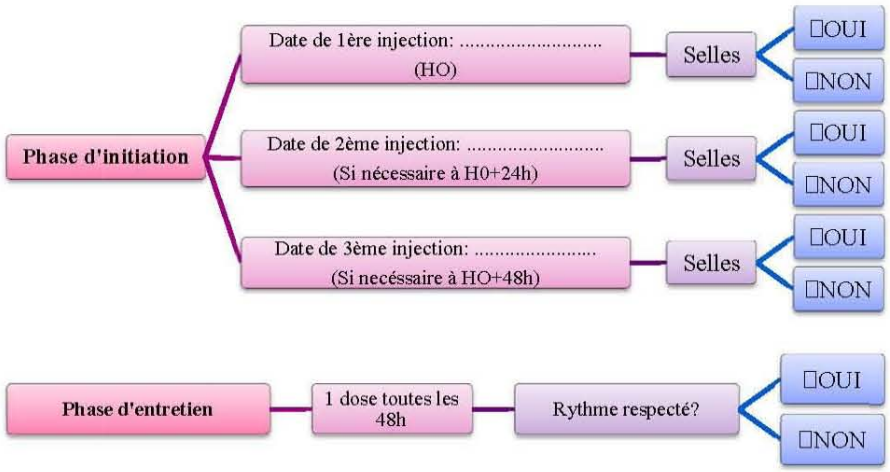
……
……
……

4. Autres mesures prises contre la constipation :

- ☐ Favoriser exercices physiques
- ☐ Maintenir un environnement favorisant (intimité, horaires, confort)
- ☐ Compléments alimentaires enrichis en fibres

IV. MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT PAR RELISTOR

- Date d'introduction du traitement par Relistor® : ……..
- Nombre de jours de constipation avant mise en place du traitement : ……
- Poids : ……Kg
- Dose de Relistor®:
  - 0,4ml (8mg)
  - 0,6ml (12mg)
  - Autre : ……..
- Rythme d'administration :



- Commentaires :

  ……
  ……
  ……

- Fréquence des selles :
  - J1: ☐OUI ☐NON / J2: ☐OUI ☐NON /J3 : ☐OUI ☐NON
  - J4: ☐OUI ☐NON / J5 : ☐OUI ☐NON

7

- **Suivi en parallèle :**
  - Evaluation de la douleur (Entre J3 et J5)

  - Pensez vous que depuis l'instauration du Relistor® vos douleurs sont :

☐ Mieux supportées
☐ Aussi bien supportées
☐ Moins bien supportées

  - Modification du Traitement Antalgique :

☐ NON
☐ OUI
  - Pourquoi :
    - ☐ Réapparition de la douleur
    - ☐ Problème de tolérance
    - ☐Autre, préciser : ……..

  - Durée du traitement par Relistor® :

……

V. QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION PATIENT :

A. Depuis le début de votre nouveau traitement :

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
Etes vous satisfait(e) de la fréquence à laquelle vous allez à la selle ?					
Etes vous satisfait(e) votre transit intestinal					
Etes vous satisfait(e) de votre nouveau traitement laxatif					

B. Avez-vous ressenti des effets indésirables depuis le début de votre nouveau traitement ?

- ☐ NON
- ☐ OUI
  - ☐ Affection du système nerveux (vertige)
  - ☐ Affection gastro intestinale (Douleur abdominale, nausée, flatulence, diarrhée)
  - ☐ Affection de la peau (Réaction au point d'injection)
  - ☐ Autres, préciser : ……..

9

VI. QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION DU PERSONNEL SOIGNANT :

A. Médecin

- Êtes-vous satisfait de l'efficacité du Relistor® chez votre patient ?

  ☐ OUI
  ☐ NON

……
……
……

- Le re-prescririez vous ?

  ☐ OUI
  ☐ NON

B. Soignants

- Quel est le délai moyen entre l'injection et l'apparition des selles ?
  ☐ Moins d'une heure ;
  ☐ entre 1h et 4h ;
  ☐ entre 4het 12h ;
  ☐ entre 12h et 24h ;
  ☐ plus de 24h.

- Quelle est la fréquence des selles ?
  ……
  ……
- Avez-vous trouvé le traitement par Relistor® efficace ?
  ☐ OUI
  ☐ NON
- Pensez vous que le Relistor® apporte un confort au patient ?
  ☐ OUI, à préciser : ……
  ☐ NON, à préciser : ……
- Le Kit Relistor® (seringues, flacons, tampons) est-il pratique d'utilisation :
  ☐ OUI, à préciser : ……
  ☐ NON : à préciser : ……

10

VII. SORTIE D'HOSPITALISATION

Mode de sortie (domicile, maison de repos…) : ……

Nom du patient : ……

Numéro de téléphone : ……

Ville de résidence : ……..

Code postal : ……

Nom de la pharmacie du patient : ……

……

En cas de sortie à domicile qui pratiquera les injections :

- ☐ Le patient
- ☐ Une infirmière

Le patient accepte-t-il d'être contacté à domicile pour la suite de l'étude ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

11

Présentation de
RELISTOR®
bromure de méthylnaltrexone injectable
pour administration sous-cutanée
1

QCM
Quels sont les effets indésirables des morphiniques?
Somnolence et Sédation
Toxicité hépatique
Dépression respiratoire
Ulcère gastrique
Nausées, Vomissements
Constipation
2

- **Somnolence et Sédation**
  - Favorisées par le terrain (sujet âgé) et/ou l'association aux psychotropes dépresseurs centraux.
- **Dépression Respiratoire**
- **Nausées, Vomissements**
  - Fréquents en début de traitement, d'intensité variable, en général facilement contrôlés par antiémétiques

3

- **Constipation**
  - Effet secondaire le plus fréquent et qui persiste
  - La constipation résulte des effets des opioïdes en divers endroits du tractus digestif :
    - diminution des sécrétions digestives exocrines
    - diminution du péristaltisme

4

QUESTION

- Citez quelques morphiniques

5

- Skenan®, actiskenan® (sulfate de morphine)
- Moscontin® (Sulfate de morphine)
- Durogesic® (Fentanyl)
- Oxynorm® (oxycodone)
- Sophidone® (hydromorphone)
- Pethidine®

6

RELISTOR

Traitement de la constipation liée aux opioïdes

Chez les patients en situation palliative

Lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante

7

- Les **soins palliatifs** s'adressent aux patients atteints de maladies graves évolutives, mettant en jeu le pronostic vital ou en phase avancée.
- En SP, la constipation induite par les opioïdes peut être aggravée par
  - des facteurs liés à la pathologie sous-jacente
  - la présence d'affections associées (diabète, hypercalcémie, hypokaliémie, urémie, hypothyroïdie)
  - la déshydratation
  - l'âge
  - la réduction de l'activité physique ou l'immobilité
- Il est recommandé de surveiller régulièrement la présence de selles et leur facilité d'exonération

8

Définition de la constipation pour les patients en soins palliatifs

- Une personne en SP est constipée quand elle présente:
  - MOINS DE 3 SELLES PAR SEMAINE
- Epidémiologie de la constipation en SP:
  - 33 à 95% des patients sous opioïdes
  - Contre 10% dans la population générale
- Constipation invalidante
  - Peut entrainer des patients à arrêter les opioïdes malgré la douleur
  - Conduit à l'impaction fécale puis au fécalome et à l'occlusion

9

Règles Hygiéno-diététiques (prévention)

- Citez quelques mesures hygiéno-diététiques visant à améliorer le transit?

10

- Boire suffisament
  - Déshydratation fréquente en SP=facteur de risque
  - 1,5l/J
  - Par exemple conseiller des aliments contenant de l'eau (soupe, yaourt, sorbets, thé…)
- Conserver une activité physique
  - Marcher si possible
- Prise alimentaire riche en fibres
  - ↑Fréquence et améliore la consistance des selles

11

CONSEILS D'AIDE À L'EXONÉRATION

12

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DE LA CONSTIPATION

- But:
  - Eviter fécalome et occlusion
  - Obtenir un confort digestif avec un transit régulier

- **Citez quelques classes et exemples de laxatifs?**

13

- Osmotique (Duphalac®, Transipeg®, Movicol®, Forlax®…) :
  - Retiennent eau et électrolytes
- Stimulant (Dulcolax®, Contalax®…):
  - ↑sécrétion d'eau et électrolytes et/ou stimulent la motricité colique
- Lubrifiant (Lubentyl®, Lanosyl®…):
  - Paraffine lubrifie et ramollit le bol fécale
- De lest (Spagulax®, Normacol® sachet, Psylia®…):
  - ↑volume des selles et leur teneur en eau
- Peristaltogène intestinal= anticholinesterasique (Mestinon®, Prostigmine®….) :
  - Action péristaltique
- Laxatif par voie rectal (Eductyl®, Microlax®, Normacol®…) :
  - Action mécanique+ osmitique ou stimulant ou lubrifiant
- HORS AMM: Produits de préparation aux investigation coliques (PEG)

14

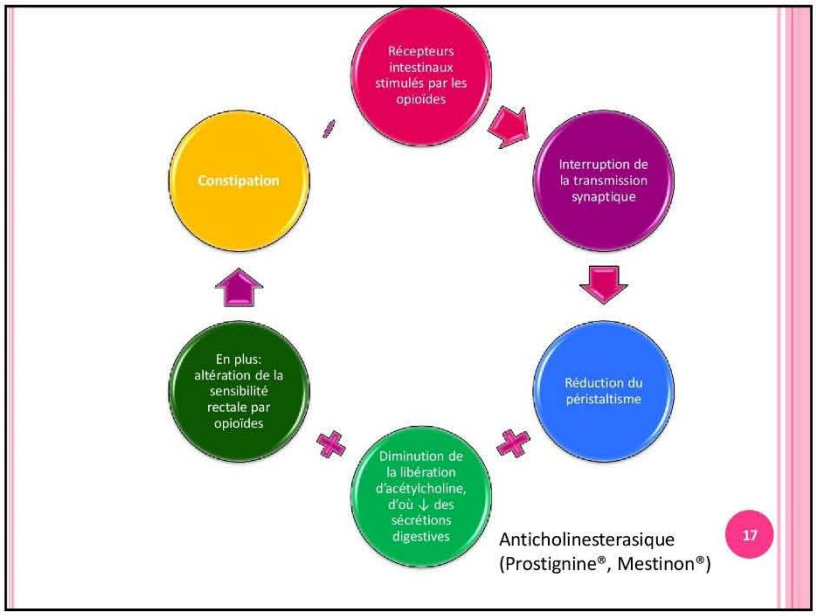
PRÉSENTATION

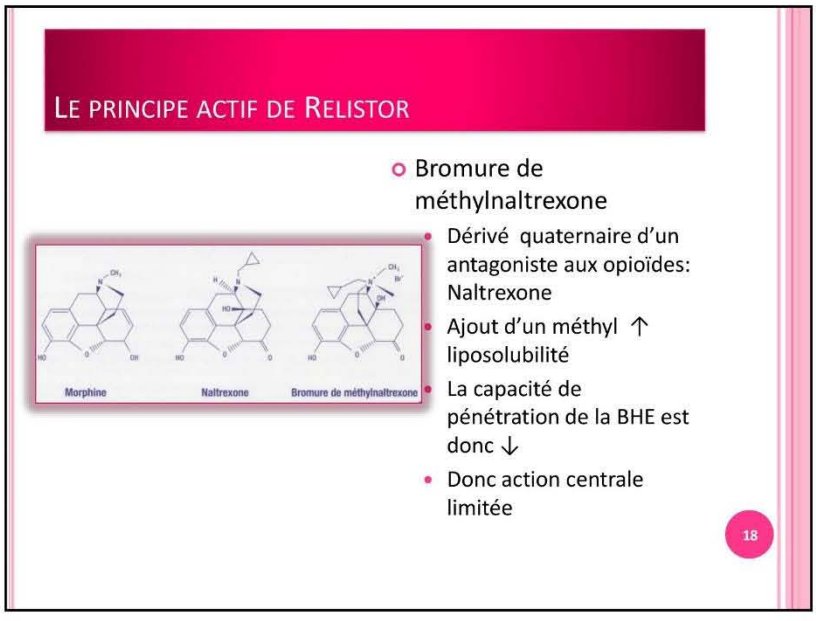
- Solution Injectable à 12mg/0,6mL
- Kits comprenant :
  - 7 flacons de solution injectable
  - 7 seringues stériles de 1ml à aiguille rétractable
  - 14 tampons alcoolisés
- Prix HT: 164€
  - 24 € la seringue

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CONSTIPATION INDUITE PAR OPIOÏDES

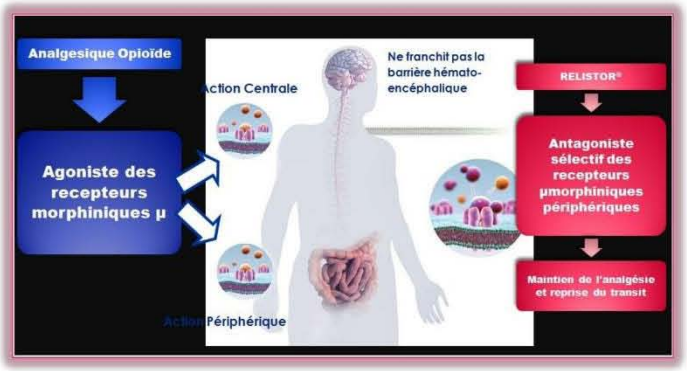
- 3 types de récepteurs opioïdes:
  - **Mu**, delta, kappa
  - Identiques dans le SNC et le SNE (système nerveux entérique)
- Activés par des substances opioïdes:
  - Endogènes: endorphines libérées par interneurones à enképhalines
  - Exogènes: morphine et autres opioïdes

16


Récepteurs intestinaux stimulés par les opioïdes
Interruption de la transmission synaptique
Réduction du péristaltisme
Diminution de la libération d'acétylcholine, d'où ↓ des sécrétions digestives
En plus: altération de la sensibilité rectale par opioïdes
Constipation
Anticholinesterasique (Prostignine®, Mestinon®)
17

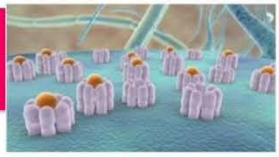

LE PRINCIPE ACTIF DE RELISTOR
Bromure de méthylnaltrexone
Dérivé quaternaire d'un antagoniste aux opioïdes: Naltrexone
Ajout d'un méthyl ↑ liposolubilité
La capacité de pénétration de la BHE est donc ↓
Donc action centrale limitée
Morphine
Naltrexone
Bromure de méthylnaltrexone
18

MÉCANISME D'ACTION

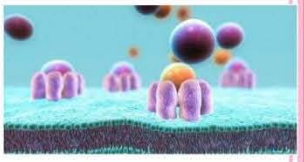


19

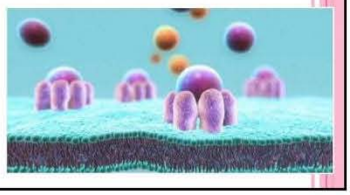
MODE D'ACTION



- Opiacés:
  - action sur les muscles lisses du tube digestif :
    - diminution du péristaltisme
    - augmentation du tonus du sphincter anal
    - abolition du réflexe de défécation.



- Methylnaltrexone
  - antagoniste périphérique des récepteurs aux opioïdes au niveau du tractus gastro-intestinal
  - ne modifie pas les effets analgésiques.



- Arbre décisionnel:
  - Synthèse entre la brochure du laboratoire
  - Et consensus local (Dr Fignon, Dr Noirez)

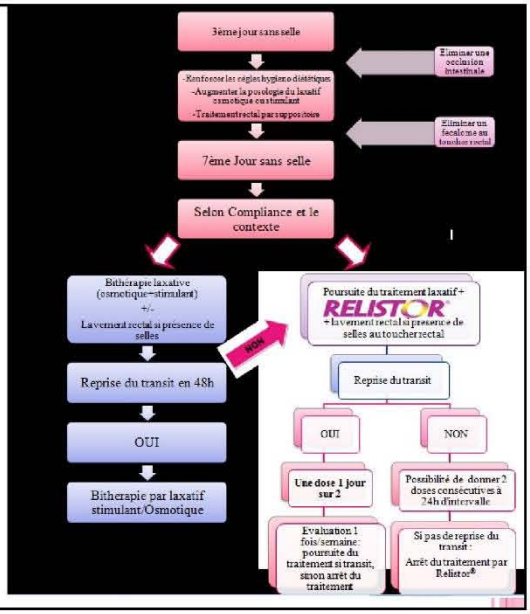


SCHÉMA D'ADMINISTRATION

Une dose unique 1 jour sur 2 par voie sous cutanée en association avec le traitement laxatif habituel

- Si aucune reprise de transit n'est observée en 24h, les patients peuvent recevoir une 2ème dose le lendemain et une 3ème dose le surlendemain.
- Si le transit n'as pas repris avec 3 doses consécutives à 24h d'intervalle, le traitement est interrompu
- Les doses peuvent être administrées à intervalle plus longs, selon le besoin clinique

22

SCHÉMA POSOLOGIQUE

Poids du patient en kg	Volume de la seringue a remplir (ml)
Moins de 38kg	0,0075 ml/kg
38-61 kg	**0,4 ml (8mg)**
62-114 kg	**0,6 ml (12mg)**
Plus de 114 kg	0,0075ml /kg

23

ADAPTATION POSOLOGIQUE ET CONTRE-INDICATIONS

Adaptation posologique:

- Insuffisance rénale :
  - Terminale : Non recommandé
  - Si clairance de la créatinine <30ml/min et poids compris entre 62 et 114kg : 0,4ml/injection et si poids<62 ou >114 : 0,075mg/kg/injection

Contre-indications:

- Abdomen chirurgical aigu
- Occlusion intestinale
- Insuffisance Hépatique

24

EFFETS INDESIRABLES

- Douleurs abdominales
- Nausées
- Diarrhées
- Flatulence
- Sensation vertigineuse
- Affection de la peau et du tissu sous cutané (au point d'injection)

25

UTILISATION PRATIQUE

- **L'émission des selles survient en moyenne 30 à 60 minutes après l'injection.**
- **Cependant le délai est variable selon les patients.**

26

Annexe 10: Education du patient

Education du patient
Traitement par Relistor®

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
N° de téléphone :

Mode de vie/ entourage

Activité actuelle

Autres traitements laxatifs

Objectifs pédagogiques

• V: à voir A:Acquis R: à revoir

Séances	1	2	3	4	5
Dates					
Connaissance du médicament					
Comprendre le schéma posologique (1inj/48h)					
Comprendre l'intérêt de la poursuite du traitement laxatif habituel					
Connaitre les effets indésirables					
Connaitre la conduite à tenir en cas de diarrhée sévère ou persistante					
Comprendre l'importance d'être mobile ou d'avoir une personne pouvant aider					
Préparation de l'injection					
Se laver les mains					
Nettoyer la table de préparation					
Préparer le matériel nécessaire					
Prélever le volume nécessaire					
Choisir le site d'injection					
Technique d'injection					
Alterner les sites d'injection					
Nettoyer la peau du site d'injection et sécher					
Pincer la peau et piquer à angle d'environ 45°					
Elimination des déchets					
Eliminer les déchets dans les containers appropriés					

Guide pratique d'utilisation de RELISTOR®

Relistor est un médicament injectable qui traite la constipation liée aux opioïdes, lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante.

Relistor est donné en complément des laxatifs habituels.

I. PRESENTATION DU KIT

Solution Injectable à 12mg/0,6mL ou 8mg/0,4mL

- Kits comprenant :
  - 7 flacons de solution injectable
  - 7 seringues stériles de 1ml à aiguille rétractable
  - 14 tampons alcoolisés

II. SCHEMA D'ADMINISTRATION

Une dose unique 1 jour sur 2 par voie sous cutanée

- Si aucune reprise de transit n'est observée en 24h, les patients peuvent recevoir une 2ème dose le lendemain et une 3ème dose le surlendemain.
- Si le transit n'as pas repris avec 3 doses consecutives à 24h d'intervalle, le traitement est interrompu
- Les doses peuvent être administrées à intervalle plus longs, selon le besoin clinique

III. SCHEMA POSOLOGIQUE

Poids du patient en kg	Volume de la seringue a remplier (ml)
Moins de 38kg	0,0075 ml/kg
38-61 kg	**0,4 ml (8mg)**
62-114 kg	**0,6 ml (12mg)**
Plus de 114 kg	0,0075ml /kg

1

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : MERCREDI 26 FEVRIER 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Gregoire Behem

Sujet : Stratégie de prise en charge des effets indésirables liés aux traitements antalgiques par morphiniques.

Relistor, suivi d'utilisation d'un nouveau traitement contre la constipation au service d'oncologie du CHR de Metz

Jury :

Président : Pr. S.GIBAUD, Maître de Conférences
Directeur : Dr V.NOIREZ, Pharmacien
Juges : Dr I.LUX, Pharmacien
Dr JF.VILLARD, Médecin

Vu,

Nancy, le 27.01.14

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Pr Stéphane GIBAUD Dr Véronique NOIREZ

CHU Nancy-Brabois
Service Pharmacie
Dr Véronique NOIREZ
Pharmacien
N° 71329H

Vu et approuvé,

Nancy, le 28.01.14

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le - 7 FEV. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Marcel DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6744.

N° d'identification :

TITRE

Stratégie de prise en charge des effets indésirables lies aux traitements antalgiques par morphiniques.

Relistor, suivi d'utilisation d'un nouveau traitement contre la constipation au service d'oncologie du CHR de Metz

Thèse soutenue le mercredi 26 février 2014

Par Grégoire BEHEM

RESUME :

L'utilisation des antalgiques morphiniques est courante chez les patients en situation palliative. Cependant, la constipation représente l'un des principaux effets secondaires des traitements par les opioïdes. Les laxatifs habituels ne suffisent parfois plus pour lutter contre la constipation induite par des doses croissantes d'opioïdes chez ces patients. En 2009, Relistor® (méthylnaltrexone) a été le premier antagoniste des récepteurs périphérique des opiacés à être commercialisé, accompagné d'un plan de gestion de risques. Son mode d'administration par voie sous-cutanée, son schéma posologique adapté à son efficacité, nécessitaient un accompagnement des services utilisateurs pour en assurer le bon usage.

Notre travail a consisté à mettre en place une étude de suivi de l'utilisation de Relistor® en situation palliative au CHR de Metz, à partir d'un arbre décisionnel prédéfini.

Après quelques rappels concernant la prise en charge de la douleur en cancérologie, ainsi que sur les effets indésirables des traitements morphiniques, nous exposerons les résultats de l'étude de suivi de l'utilisation du nouveau traitement laxatif, et nous présenterons la démarche éducative envisagée pour les patients dans le cadre de leur retour à domicile.

MOTS CLES : douleur, constipation, opiacé, palliatif, méthylnaltrexone

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Docteur Véronique NOIREZ	**Pharmacie CHR Metz-Thionville**	**Expérimentale** ☒ **Bibliographique** ☐ **Thème** 3

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**