



HAL
open science

Morphodial: enquête prospective observationnelle de la tolérance et de l'efficacité des morphiniques majeurs chez l'insuffisant rénal chronique terminal

Sophie Roy

► **To cite this version:**

Sophie Roy. Morphodial: enquête prospective observationnelle de la tolérance et de l'efficacité des morphiniques majeurs chez l'insuffisant rénal chronique terminal. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01947078

HAL Id: hal-01947078

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947078>

Submitted on 9 Jan 2020

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
2017**

FACULTE DE PHARMACIE

**MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE HOSPITALIERE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 20 octobre 2017

par Sophie ROY
née le 05 janvier 1991 à Saint-Jean de Braye (45)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE**

**MORPHODIAL : ENQUÊTE PROSPECTIVE
OBSERVATIONNELLE DE LA TOLERANCE ET DE
L'EFFICACITE DES MORPHINIQUES MAJEURS CHEZ
L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE TERMINAL**

Membres du Jury

Président : Dr. Béatrice DEMORE

Directeur : Dr. Anne DORY

Juges : Dr. Dorothee BAZIN-KARA

Dr. Bruno MICHEL

Maître de Conférences des Universités, Pharmacien, Praticien
Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy
Pharmacien, Praticien Hospitalier, Hôpitaux Universitaires de
Strasbourg

Médecin, Praticien Hospitalier, Hôpitaux Universitaires de
Strasbourg

Maître de Conférences des Universités, Pharmacien, Praticien
Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Strasbourg

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
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	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale

Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

✉ 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

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 :

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

Ɖ'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.

Ɖe 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 Madame le Docteur Béatrice DEMORE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude, de mon profond respect ainsi que mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Anne DORY,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance pour tout ce que tu m'as enseigné, pour tes conseils, ta disponibilité, ton expertise et ton implication dans ce projet.

A Madame le Docteur Dorothée BAZIN-KARA,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dans la réalisation de ce travail, pour l'aide précieuse apportée dans toutes les étapes de sa réalisation et pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Bruno MICHEL,

Je vous remercie pour le temps consacré à évaluer ce travail, pour vos précieux conseils au cours des derniers mois et pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse.

A toutes les personnes qui ont participé à ce projet, au personnel du service de Néphrologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et aux membres du groupe CERRENE,

Pour toute l'aide apportée et le temps consacré à la réalisation de ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A l'ensemble du personnel du service Pharmacie-Stérilisation des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,

Je remercie tous les pharmaciens, préparateurs, agents, secrétaires et cadres côtoyés au cours de ces trois années pour leur accueil et pour m'avoir permis de réaliser mon internat dans d'excellentes conditions.

A tous les supers internes et supers assistants rencontrés durant ces quatre années et qui se reconnaîtront, notamment aux bisontines, aux anciens, aux petits nouveaux (qui ne le sont plus), aux teams du NHC, etc.,

Cette thèse conclue quatre merveilleuses années qui ont été pleines de rebondissements et c'est majoritairement grâce à vous tous ! Un grand merci !

Au cœur du gang : Anaïs, Coralie, Faustine, Marie, Myrtille, Pauline,

Pour tous ces moments passés à rire et à râler, à manger et à boire, à travailler et à s'amuser...merci à vous...Merci d'être vous ! Love to love.

A ma famille de la fac : Lisa, Céline, Cécile, Damien, Philippe et Clément,

Nous voilà 9 ans plus tard ! Merci pour les milliers de souvenirs tous ensemble en amphithéâtre, à la BU, au restau U, en soirée à refaire le monde, avec ou sans tisane, aux quatre coins de la France et de l'Europe ! Et maintenant, notre aventure continue ...

A mes grands-parents, ma tante, mes oncles et mes cousins,

Merci pour votre soutien depuis toutes ces années.

A Maéva,

Merci d'être la meilleure petite sœur de l'univers, merci de me faire rire, de me soutenir tout le temps, de répondre au téléphone le soir et d'avoir des références que nous seules comprenons !

A Maman et Papa,

Merci d'être des parents géniaux et de m'avoir soutenue durant toutes ces années. Merci pour la leçon sur les clous, pour le Bescherelle et pour les équations avec des fleurs, car finalement tout est parti de là !

SOMMAIRE

SOMMAIRE	XIII
Liste des figures.....	XV
Liste des tableaux	XVI
Liste des abréviations	XVII
Introduction	1
PARTIE I : Etat des lieux.....	3
1. L'insuffisance rénale chronique terminale	3
1.1. Définition de l'insuffisance rénale chronique	3
1.2. Les stades de l'IRC.....	3
1.3. Epidémiologie de l'IRCT	6
1.4. Etiologies de l'IRCT	9
1.5. Traitements.....	10
1.5.1. Hémodialyse (HD).....	10
1.5.2. Dialyse péritonéale	12
1.5.3. Traitement conservateur	14
1.5.4. La greffe	15
1.6. Principales complications de l'IRCT.....	15
2. Douleur et IRCT	16
2.1. Généralités.....	16
2.2. Mécanisme et types de douleurs chez l'IRCT	17
2.3. Epidémiologie des douleurs chez les patients souffrant d'IRCT.....	19
2.4. Evaluation de la douleur.....	21
2.5. Traitements pharmacologiques de la douleur.....	24
2.6. Problématiques de la prise en charge de la douleur chez l'IRCT.....	39
2.6.1. Une douleur sous-estimée.....	39
2.6.2. Une douleur insuffisamment traitée	40
2.6.3. La crainte des effets indésirables.....	41
2.6.4. Un manque d'études et de recommandations	44
3. Contexte.....	44
PARTIE II : MORPHODIAL, enquête prospective observationnelle sur la tolérance et l'efficacité des morphiniques majeurs chez l'insuffisant rénal chronique terminal.....	46
1. Objectifs	46
2. Matériel et méthode.....	46
2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	46

2.2.	Critères d'évaluation	47
2.3.	Sources de données	49
2.4.	Schéma général de l'étude.....	51
2.5.	Déclaration au comité de protection des personnes (CPP).....	52
2.6.	Analyse statistique.....	52
3.	Résultats	53
3.1.	Nombre d'inclusions	53
3.2.	Caractéristiques générales des patients	54
3.3.	Caractéristiques de la douleur à l'initiation du traitement.....	55
3.4.	Traitements pharmacologiques de la douleur à l'initiation	56
3.4.1.	Traitements antalgiques associés.....	56
3.4.2.	Autres traitements médicamenteux associés	57
3.4.3.	Traitement par morphinique majeur initié à J0	58
3.4.4.	Qualité de vie à J0	58
3.5.	Evolution des traitements prescrits.....	59
3.5.1.	Evolution du traitement par morphinique majeur.....	59
3.5.2.	Evolution des traitements associés	61
3.6.	Critère principal de tolérance	61
3.6.1.	Effets indésirables imputables aux morphiniques	61
3.6.2.	Effets indésirables graves imputables aux morphiniques.....	64
3.7.	Critère principal d'efficacité.....	65
3.8.	Critère secondaire d'efficacité.....	67
4.	Discussion	71
4.1.	Caractéristiques générales de la cohorte de l'étude.....	71
4.2.	La douleur chez le patient IRCT	71
4.3.	Le traitement initié	72
4.4.	Tolérance au traitement	74
4.5.	Efficacité du traitement	76
4.6.	Points forts et limites de l'étude	80
4.6.1.	Points forts de l'étude.....	80
4.6.2.	Limites de l'étude.....	81
	Conclusion.....	83
	Bibliographie.....	84
	Annexes.....	90

Liste des figures

- FIGURE 1 : FORMULE DE CALCUL DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE.
- FIGURE 2 : FORMULE D'ESTIMATION DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE DE COCKROFT & GAULT.
- FIGURE 3 : FORMULE D'ESTIMATION DU DFG AMDRD.
- FIGURE 4 : FORMULE DE CALCUL DU DFG CKD-EPI.
- FIGURE 5 : EPIDEMIOLOGIE DE L'IRCT EN FRANCE EN 2014 (REIN).
- FIGURE 6 : INDICE COMPARATIF DE PREVALENCE DE L'IRTT PAR DIALYSE ET PAR GREFFE EN 2014.
- FIGURE 7 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT DE L'HEMODIALYSE.
- FIGURE 8 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT DE LA DPCA.
- FIGURE 9 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT DE LA DPA.
- FIGURE 10 : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE D'EVALUATION DE LA DOULEUR.
- FIGURE 11 : ECHELLE NUMERIQUE D'EVALUATION DE LA DOULEUR.
- FIGURE 12 : ECHELLE VERBALE SIMPLE D'EVALUATION DE LA DOULEUR.
- FIGURE 13 : SCHEMA D'EVALUATION DE LA DOULEUR.
- FIGURE 14 : QUESTIONNAIRE MULTIDIMENSIONNEL DE SAINT-ANTOINE.
- FIGURE 15 : ECHELLE D'EVALUATION DE LA SOMNOLENCE DE RUDKIN.
- FIGURE 16 : DEROULEMENT DE L'ETUDE MORPHODIAL.
- FIGURE 17 : DIAGRAMME D'INCLUSION DES PATIENTS DANS MORPHODIAL.
- FIGURE 18 : TRAITEMENTS ANTALGIQUES ASSOCIES PRESCRITS AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR MORPHINIQUE MAJEUR.
- FIGURE 19 : MORPHINIQUES MAJEURS PRESCRITS A L'INCLUSION DANS MORPHODIAL.
- FIGURE 20 : NOMBRE DE PATIENTS SELON LES SCORES D'IMPACT DE LA DOULEUR SUR LA QUALITE DE VIE A J0.
- FIGURE 21 : EVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS TRAITES PAR MORPHINIQUE LORS DE CHAQUE VISITE DE SUIVI.
- FIGURE 22 : EVOLUTION DES MORPHINIQUES PRESCRITS.
- FIGURE 23 : NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES DECLARES ENTRE J0 ET J7.
- FIGURE 24 : NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES DECLARES ENTRE J7 ET J14.
- FIGURE 25 : NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES DECLARES ENTRE J14 ET J28.
- FIGURE 26 : COMPARAISON DE L'INTENSITE DOULOUREUSE AU MOMENT PRESENT ENTRE LES VISITES DE SUIVI.
- FIGURE 27 : COMPARAISON DE L'INTENSITE DOULOUREUSE LA PLUS INTENSE DEPUIS 8 JOURS ENTRE LES VISITES DE SUIVI.
- FIGURE 28 : COMPARAISON DE L'INTENSITE DE LA DOULEUR HABITUELLE DEPUIS 8 JOURS ENTRE LES VISITES DE SUIVI.
- FIGURE 29 : COMPARAISON DES SCORES D'IMPACT DE LA DOULEUR SUR L'HUMEUR ENTRE LES VISITES DE SUIVI.
- FIGURE 30 : COMPARAISON DES SCORES D'IMPACT DE LA DOULEUR SUR LA CAPACITE A MARCHER ENTRE LES VISITES DE SUIVI.
- FIGURE 31 : COMPARAISON DES SCORES D'IMPACT DE LA DOULEUR SUR LE TRAVAIL HABITUEL ENTRE LES VISITES DE SUIVI.
- FIGURE 32 : COMPARAISON DES SCORES D'IMPACT DE LA DOULEUR SUR LES RELATIONS AVEC LES AUTRES ENTRE LES VISITES DE SUIVI.
- FIGURE 33 : COMPARAISON DES SCORES D'IMPACT DE LA DOULEUR SUR LE SOMMEIL ENTRE LES VISITES DE SUIVI.
- FIGURE 34 : DIFFERENCE DE SCORES D'IMPACT DE LA DOULEUR SUR LE GOUT DE VIVRE ENTRE LES VISITES DE SUIVI.

Liste des tableaux

- TABLEAU I : STADES DE L'IRC D'APRES LES CLASSIFICATIONS DE LA HAS, LA NKF/KDOQI ET LA KDIGO.
- TABLEAU II : INCIDENCE DES PATIENTS IRCT PAR NEPHROPATHIE INITIALE PAR MILLION D'HABITANTS EN 2014.
- TABLEAU III : OBJECTIFS ET MOYENS DE MISE EN PLACE DU TRAITEMENT CONSERVATEUR.
- TABLEAU IV : PREVALENCE DES TYPES DE DOULEUR CHEZ L'INSUFFISANT RENAL DIALYSE.
- TABLEAU V : CARACTERISTIQUES D'ELIMINATION DES OPIOÏDES MAJEURS.
- TABLEAU VI : CARACTERISTIQUES DES OPIOÏDES MAJEURS.
- TABLEAU VII : EFFETS DES MORPHINIQUES MAJEURS CHEZ LE PATIENT IRCT CONNUS DANS LA LITTERATURE.
- TABLEAU VIII : PRINCIPALES COMORBIDITES DES PATIENTS INCLUS DANS MORPHODIAL.
- TABLEAU IX : ETIOLOGIES DE LA DOULEUR A L'INITIATION.

Liste des abréviations

ADP : Accès Douloureux Paroxystique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

aMDRD : Modification of Diet in Renal Disease

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BPI : Brief Pain Inventory

CG : Cockcroft et Gault

CERRENE : CERcle de Recherche, de Réflexion et d'Etude en NEphrologie

CH : Centre Hospitalier

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : C-reactive protein

CSP : Code de la Santé Publique

CYP : Cytochrome

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DP : Dialyse Péritonéale

DPA : Dialyse Péritonéale Automatisée

DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire

EN : Echelle Numérique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

H3G : Hydromorphone-3-Glucuronide

HAS : Haute Autorité de Santé

HCC : Hôpitaux Civils de Colmar

HD : Hémodialyse

HTA : Hypertension Artérielle

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IASP : International Association for the Study of Pain

IDM : Infarctus du Myocarde

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale ou Insuffisant Rénal Chronique Terminal

IRTT : Insuffisance Rénale Terminale Traitée

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

M3G : Morphine-3-glucuronide

M6G : Morphine-6-glucuronide

MRC : Maladie Rénale Chronique

NKF/KDOQI : National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative

NS : Non Significatif

NOS : Not Otherwise Specified

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIP : Pression IntraPéritonéale

PTH : Parathormone

PMH : Par Million d'Habitants

RCP : Résumés des Caractéristiques des Produits

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

SDRC : Syndrome Dououreux Régional Complexe

SNC : Système Nerveux Central

TD : TransDermique

Introduction

Environ 353 millions de personnes sont actuellement atteintes d'une maladie rénale chronique dans le monde. Ce nombre augmente chaque année dans de nombreux pays (BRKOVIC et al., 2016). En France, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est aussi en constante augmentation (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016).

Selon la cour des comptes française, le coût de la prise en charge globale des patients IRCT est estimé à un montant de 3,8 milliards d'euros par an (COUR DES COMPTES, 2015). Une prise en charge optimale de l'insuffisance rénale chronique (IRC), de ses comorbidités et de ses complications est essentielle pour les patients et leur qualité de vie.

La douleur est notamment un des symptômes les plus fréquemment rencontrés chez le patient souffrant d'IRCT et sa prise en charge est souvent non optimale (BARAKZOY and MOSS, 2006; DAVISON, 2003; DAVISON et al., 2014; GAMONDI et al., 2013). Celle-ci a un impact très fort sur la qualité de vie des patients (ABDEL-KADER et al., 2009; DAVISON and JHANGRI, 2010; WYNE et al., 2011; ZYGA et al., 2015). C'est pourquoi, une prise en charge optimale de la douleur chez le patient souffrant d'IRCT est primordiale. Or, il existe actuellement peu de données dans la littérature mondiale et peu de recommandations nationales ou internationales sur la prescription des antalgiques dans cette population. Les morphiniques, qui ont démontré leur efficacité dans le traitement des douleurs rebelles en cancérologie ou des douleurs aiguës, sont très peu prescrits chez le patient IRCT (ATKINSON et al., 2014; DAVISON, 2003; GAMONDI et al., 2013; MURTAGH et al., 2007). La faible utilisation des morphiniques est due en partie à la crainte de l'apparition d'effets indésirables potentiellement graves causés par la diminution de l'élimination rénale des médicaments. Le propos de ce travail est ainsi d'étudier la tolérance et l'efficacité des morphiniques majeurs dans le traitement de douleurs dans une cohorte de patients IRCT en Alsace afin d'envisager leur utilisation plus large chez le patient IRCT.

Dans une première partie bibliographique sont détaillées les caractéristiques de l'IRCT, son épidémiologie, ses étiologies, comorbidités et traitements. La première partie contient aussi l'épidémiologie, la physiopathologie et les traitements de la douleur ainsi que l'utilisation des antalgiques chez le patient IRCT. La deuxième partie présente une enquête prospective observationnelle sur la tolérance et l'efficacité des morphiniques majeurs chez le patient IRCT pour des traitements de plus de 72 heures.

PARTIE I : Etat des lieux.

1. L'insuffisance rénale chronique terminale

1.1. Définition de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à la perte progressive et irréversible des fonctions physiologiques du rein. Le rein ne peut plus assurer correctement son rôle d'épuration du sang.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a défini l'IRC comme « la diminution progressive des fonctions rénales, objectivée par une régression permanente et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) » (AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE, 2002). La Haute Autorité de Santé (HAS) a précisé cette définition « par la présence, pendant plus de trois mois, de marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques ou histologiques, marqueurs de dysfonctionnement tubulaire) ou d'une baisse du DFG estimé au-dessous de 60 mL/min/1,73m² » (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a) .

1.2. Les stades de l'IRC

Les critères de diagnostic et le degré de sévérité de la maladie rénale chronique (MRC) sont basés sur les classifications française de la HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a), américaine de la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF/KDOQI), et internationale de la Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE, 2002). Les cinq stades d'évolution de la MRC sont définis par la présence de marqueurs d'atteinte rénale et par le DFG. L'évolution de la maladie d'un stade à l'autre se fait de manière progressive et silencieuse. Le stade V est le dernier stade de la maladie, nécessitant la mise en place de traitements de suppléance (Tableau I).

Tableau I : Stades de l'IRC d'après les classifications de la HAS, la NKF/KDOQI et la KDIGO.

Stade	DFG estimé (mL/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Si marqueurs d'atteinte rénale : MRC avec DFG normal ou augmenté
2	60 à 89	Si marqueurs d'atteinte rénale : MRC avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3a : 45 à 59 Stade 3b : 30 à 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15 à 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Cette classification permet de connaître l'évolution de la maladie, d'estimer la capacité résiduelle de filtration du rein, d'adapter les posologies médicamenteuses, d'anticiper l'apparition de complications potentielles et de décider de l'initiation d'un traitement de suppléance.

Afin de définir le stade d'insuffisance rénale, il est donc nécessaire de connaître le DFG du patient. Le DFG est le meilleur indicateur de la fonction rénale (STEVENS et al., 2006). Un marqueur idéal d'estimation du DFG doit présenter des caractéristiques particulières : être éliminé exclusivement par filtration glomérulaire, sans étape d'élimination extrarénale, ne pas être toxique ou métabolisé, être non lié aux protéines plasmatiques et être facile à doser en pratique clinique. Parmi ces marqueurs sont utilisés des traceurs exogènes (inuline, iohexol, Cr-EDTA) ou des substances endogènes (créatinine). La créatinine, acide aminé et déchet métabolique du catabolisme musculaire, est la substance endogène dont la clairance est la plus proche du DFG. Elle est librement filtrée par le glomérule rénal mais subit une légère sécrétion tubulaire. La détermination de la clairance de la créatinine est la méthode de référence utilisée en pratique clinique courante même si elle n'est que le reflet du DFG (Figure 1). Des études ont démontré la similarité entre la clairance de la créatinine et le DFG (STEVENS et al., 2006). Différentes méthodes de dosage de la créatinine existent dont des méthodes enzymatiques recommandées par la HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a, 2012b).

$$\text{Clairance créatinine (mL.min}^{-1}\text{)} \sim \text{DFG} = \frac{\text{créatininurie} \times \text{débit urinaire}}{\text{créatininémie}}$$

Figure 1 : Formule de calcul de la clairance de la créatinine.

Afin d'éviter le recueil des urines sur 24 heures (créatininurie et débit urinaire) qui peut être long et difficile à mettre en œuvre, diverses équations d'estimation du DFG ont été établies pour la pratique médicale courante. Ces équations reprennent des variables telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la taille, la créatininémie. Parmi ces formules, les plus utilisées sont :

- La **formule de Cockroft et Gault** (CG, Figure 2) (COCKROFT and GAULT, 1976) : publiée en 1976, cette formule est basée sur une étude de 249 patients ayant un DFG entre 30 et 130 mL/min. Elle inclut, dans le calcul, des paramètres extra-rénaux tels que l'âge, le sexe, le poids. En 2012, la HAS a rappelé que « l'adaptation des posologies des médicaments se fait toujours en fonction de la clairance estimée par la formule de CG comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) » (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a). Cette formule reste cependant uniquement une estimation du DFG, non indexée sur la surface corporelle et présente des limites pour l'estimation des capacités réelles de filtration, notamment chez les personnes dénutries, sportives ou encore très âgées. Elle a tendance à sous-estimer la fonction rénale du sujet âgé et surestimer celle du sujet obèse (MICHELS et al., 2010; STEVENS et al., 2006).

$$\text{Clairance CG (ml. min}^{-1}\text{)} \sim K \times \frac{(140 - \text{âge(an)}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol. L}^{-1})}$$

$$K = 1,04 \text{ pour les femmes ; } 1,23 \text{ pour les hommes}$$

Figure 2 : Formule d'estimation de la clairance de la créatinine de Cockroft & Gault.

- La **formule abrégée aMDRD** (Modification of Diet in Renal Disease, Figure 3) (KLAHR et al., 1994) : Cette formule a été développée à partir d'une étude réalisée sur 1628 patients atteints d'une MRC. Elle estime le DFG indexé à la surface corporelle et ne nécessite pas de connaître le poids du patient. Elle présente comme la formule CG des biais pour les populations âgées ou de poids extrêmes, présente de nombreux faux-positifs mais semble être plus fiable que la formule de CG (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012b; MICHELS et al., 2010; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE, 2002).

$$DFG \text{ aMDRD (mL/min/1,73m}^2) \sim 175 \times \text{créatininémie (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times K$$

$K = 0,742$ pour les femmes ; 1 pour les hommes ; $1,212$ pour les personnes de couleur noire

Figure 3 : Formule d'estimation du DFG aMDRD.

- La **formule CKD-EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration, Figure 4) (LEVEY et al., 2009): Depuis juillet 2012, la HAS recommande pour le diagnostic et l'évaluation de la fonction rénale en pratique, d'utiliser la formule CKD-EPI qui permet une meilleure estimation du DFG. Cependant, la HAS rappelle que cette équation n'est pas entièrement validée pour les populations non caucasiennes, les patients de plus de 75 ans, de poids extrême ou de masse musculaire élevée ou faible, dénutris (MICHELS et al., 2010).

$$DFG = 141 \times \min(Scr, 1)^\alpha \times \max\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{Age} \times 1,018(\text{si femme}) \times 1,159(\text{si couleur peau noire})$$

$\kappa = 0,7$ si sexe féminin ; $\kappa = 0,9$ si sexe masculin

$\alpha = -0,329$ si sexe féminin ; $\alpha = -0,411$ si sexe masculin

min = minimum de Scr/κ ou 1

max = maximum de Scr/κ ou 1

Scr = sérum créatinine (mg/dL)

Figure 4 : Formule de calcul du DFG CKD-EPI.

1.3. Epidémiologie de l'IRCT

Dans le monde

Environ 353 millions de personnes sont atteintes d'une maladie rénale dans le monde dont 1,4 million nécessitant un traitement rénal de substitution. La prévalence de la MRC augmente depuis plusieurs années dans de nombreux pays (BRKOVIC et al., 2016). Le nombre de malades souffrant d'IRCT augmente d'environ 8% par an. Aux Etats-Unis, l'incidence des patients IRC de plus de 65 ans a plus que doublé entre 2000 et 2008 (NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2012). En 2010, il y avait 376 000 patients en hémodialyse

chronique aux Etats-Unis. Au Canada, le nombre de patients ayant une IRC est passé de 11 000 en 1990 à 38 000 en 2009 (ZYGA et al., 2015). Cette augmentation est due à la fois à l'augmentation de l'incidence de la MRC et à la diminution de la mortalité (BOURBONNAIS and TOUSIGNANT, 2012). La mortalité des patients IRCT dialysés a augmenté jusqu'en 2001, mais est en diminution aux Etats-Unis depuis cette date (ATKINSON et al., 2014). Le National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases a estimé que d'ici 2030, plus de 2 millions de personnes aux Etats-Unis auront besoin d'un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale (STEVENS et al., 2006).

En France

En 2016, Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) a publié des chiffres sur l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT) pour l'année 2014 en France (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016). Ces chiffres comprennent uniquement les données des patients pour lesquels un traitement de suppléance a été mis en place. Les patients en traitement palliatif ou de suppléance n'y sont pas pris en compte (Figure 5).

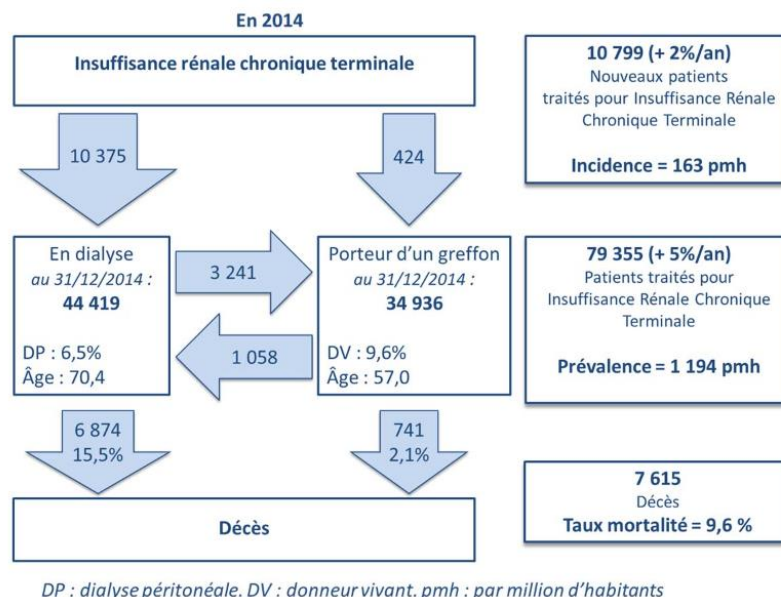


Figure 5 : Epidémiologie de l'IRCT en France en 2014 (REIN).

En 2014, 10 799 personnes ont débuté un traitement de suppléance en France soit une incidence globale totale de 163 cas par million d'habitants (pmh). Cette incidence est en hausse de 2,0% par an environ. L'âge médian de début du traitement de suppléance était de 70,3 ans. Le taux d'incidence était plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Le premier traitement de suppléance le plus fréquemment mis en œuvre était l'hémodialyse (HD, 85,7%) puis la dialyse péritonéale (DP, 10,4%) et enfin la greffe préemptive (3,9%).

En 2014, la prévalence brute totale de l'IRTT en France était de 79 358 malades soit 1496 pmh. Elle était de 1060 pmh en 2010. En moyenne, la prévalence était 1,6 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. L'âge médian des patients était de 64 ans. L'HD était utilisée chez 52,3% des patients, la DP chez 3,6% et la greffe chez 44%. La durée médiane depuis le premier traitement de suppléance était d'environ 3 ans. Selon la cour des comptes, la prise en charge globale de l'IRCT a un coût global d'environ 3,8 milliard d'euros par an pour la sécurité sociale (COUR DES COMPTES, 2015).

En Alsace

En Alsace, l'incidence des patients IRTT ayant débuté un traitement de suppléance était de 351 personnes en 2014. Le taux d'incidence brut en 2014 était significativement plus élevé de 18% par rapport au taux national (185 en Alsace contre 163 au niveau national). Le ratio homme/femme était de 1,6. Comme au niveau national, les patients incidents sont le plus souvent traités par HD (78,3%) puis par DP (18,2%) et greffe préemptive (3,4%).

La prévalence des patients IRCT était de 2320 patients en 2014, avec un taux de prévalence non significativement différent du taux national (Figure 6). Le sexe ratio y était de 1,5. L'Alsace compte quatre principaux centres de dialyse à Colmar, Haguenau, Mulhouse et Strasbourg, ainsi qu'une unité médicalisée de dialyse à Saverne. 53,1% des patients y étaient hémodialysés, 8,4 % en DP et 38,5 % ont été greffés.

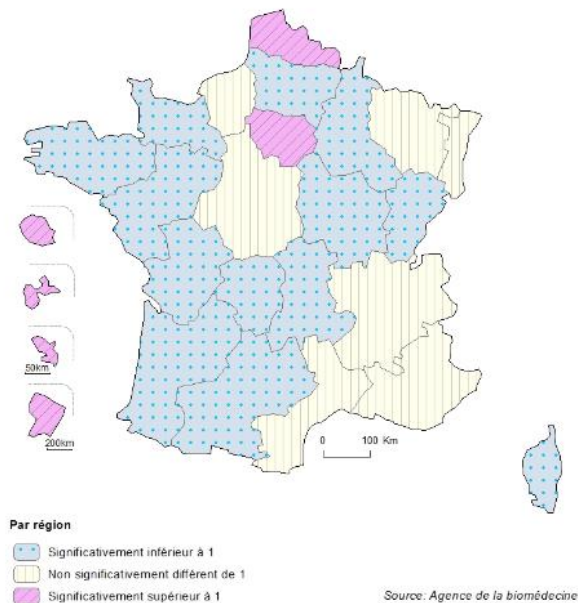


Figure 6 : Indice comparatif de prévalence de l'IRTT par dialyse et par greffe en 2014.

1.4. Etiologies de l'IRCT

Diverses causes sont à l'origine du développement de la MRC. L'hypertension artérielle (HTA) et le diabète sont les facteurs de MRC les plus fréquemment rencontrés (AMELI SANTE, n.d.; RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016). L'HTA et le diabète entraînent des lésions artérielles qui altèrent la fonction des reins.

D'autres comorbidités peuvent favoriser l'IRC par :

- Atteinte glomérulaire isolée ou associée à des pathologies auto-immunes,
- Anomalie ou obstacle chronique des voies urinaires (coliques néphrétiques, malformations),
- Des pathologies génétiques (polykystose rénale),
- Des pyélonéphrites à répétition,
- Des tumeurs solides avec ou sans métastases.

Dans le rapport du REIN, les principales étiologies d'IRCT chez les patients incidents, en 2014, en France, étaient les néphropathies hypertensive et vasculaire (26%), la néphropathie diabétique (21,7%) et la glomérulonéphrite primitive (11,2%) (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016). Chez

15,8% des patients, la maladie rénale initiale était inconnue à l'initiation du traitement de suppléance (Tableau II, (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016)).

Tableau II : Incidence des patients IRCT par néphropathie initiale par million d'habitants en 2014.

	n	%	Taux brut	Intervalle de confiance à 95% du taux brut
Glomérulonéphrite primitive	1 202	11,2	18	[17- 19]
Pyélonéphrite	454	4,2	7	[6- 7]
Polykystose	650	6,0	10	[9- 11]
Néphropathie diabétique	2 333	21,7	35	[34- 37]
Hypertension	2 706	25,1	41	[39- 42]
Vasculaire	94	0,9	1	[1- 2]
Autre	1 631	15,1	25	[23- 26]
Inconnu	1 702	15,8	26	[24- 27]

NB : 27 néphropathies manquantes

D'autres facteurs peuvent être également en cause comme les pathologies cardiovasculaires et ses facteurs de risque (obésité, tabac), les antécédents familiaux d'IRC, l'âge, les antécédents d'insuffisance rénale aiguë, la prise de médicaments ou plantes néphrotoxiques, l'exposition à des toxiques (AMELI SANTE, n.d.).

1.5. Traitements

Le traitement de l'IRCT nécessite de palier la déficience du rein par des techniques de dialyse (HD, DP, etc.) ou de transplantation de reins fonctionnels. Ces techniques visent à épurer le sang des déchets toxiques accumulés dans l'organisme. Le choix entre les techniques est fait sur des critères médicaux, psychosociaux mais aussi sur le mode de vie des patients et leurs préférences. Chez les patients très âgés, déments et/ou en fin de vie, des techniques conservatrices peuvent être utilisées.

1.5.1. Hémodialyse (HD)

L'hémodialyse est la première modalité de suppléance extra-rénale utilisée chez le patient IRCT. Cinquante-deux pour cent des patients prévalents sont sous HD en France (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016).

Cette technique d'épuration extracorporelle vise à éliminer les déchets du métabolisme et l'excès d'eau de l'organisme, fonction habituellement effectuée par le rein. Le sang veineux du patient est pompé grâce à une machine d'hémodialyse, filtré à l'intérieur d'un dialyseur puis restitué au patient (Figure 7, (SOCIETE FRANCOPHONE DE NEPHROLOGIE DIALYSE ET TRANSPLANTATION, n.d.)). Afin d'obtenir un débit sanguin suffisant, une fistule artério-veineuse est créée au niveau de l'avant-bras du patient avant le début du traitement.

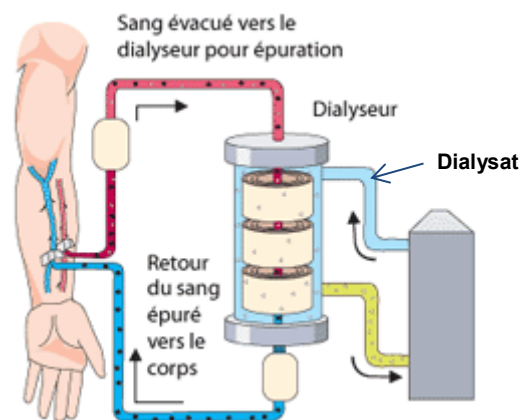


Figure 7 : Schéma de fonctionnement de l'hémodialyse.

Au sein du dialyseur, le sang du patient circule au travers d'une fine membrane semi-perméable. La diffusion des molécules au travers de la membrane est permise par la présence d'un liquide de composition connue appelé dialysat et situé de l'autre côté de la membrane. Les molécules diffusent du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré, jusqu'à un état d'équilibre. Le dialysat, étant totalement dépourvu des molécules que l'on souhaite épurer (urée, acide urique, créatinine *etc.*), permet ainsi de les éliminer. Le dialysat contient aussi d'autres éléments dont les concentrations plasmatiques sont à rééquilibrer (calcium, sodium, potassium *etc.*). De plus, grâce à un gradient de pression négatif exercé du côté du dialysat, l'excès d'eau de l'organisme est éliminé à travers la membrane selon un principe physique d'ultrafiltration.

Les séances d'hémodialyse sont réalisées de façon intermittente, pendant plusieurs heures par jour et plusieurs fois par semaine selon la prescription médicale. Elles peuvent être effectuées en service d'hémodialyse ambulatoire, au domicile du patient ou dans des unités d'autodialyse (GRENECHE et al., 2005).

Les patients peu autonomes seront orientés préférentiellement vers l'HD. L'HD est contre-indiquée chez les patients pour lesquels un accès vasculaire est impossible, ayant des thromboses veineuses profondes fréquentes ou des artères de mauvaise qualité (GRENECHE et al., 2005).

1.5.2. Dialyse péritonéale

La DP est une autre technique d'épuration extra-rénale. En 2014, cette technique était utilisée chez 3,6% des patients IRCT en France (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016).

En DP, le péritoine du patient est utilisé comme membrane d'échange semi-perméable entre le sang du patient et un dialysat stérile infusé dans la cavité péritonéale via un cathéter de dialyse. Ce sont les vaisseaux sanguins qui jouent le rôle de membrane échangeuse. Le diamètre des pores étant fixe, c'est le volume de dialysat et le nombre d'échanges réalisés qui détermine la vitesse d'épuration (GRENECHE et al., 2005).

Comme pour l'hémodialyse, le dialysat infusé a une composition connue permettant d'éliminer les déchets toxiques et de rééquilibrer les concentrations plasmatiques d'autres éléments. Le volume de dialysat instillé est déterminé en fonction de la capacité de la cavité péritonéale à accepter le dialysat sans douleurs et sans augmentation significative de la pression intrapéritonéale (PIP). La durée de chaque temps de stase est déterminée par la mesure de la perméabilité péritonéale.

Il existe deux modes de DP, réalisés au domicile du patient de manière autonome ou assistée :

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) qui se déroule en plusieurs échanges manuels et quotidiens (Figure 8).

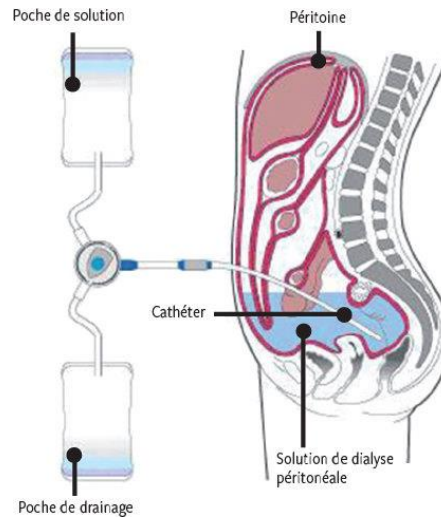


Figure 8 : Schéma de fonctionnement de la DPCA.

- La dialyse péritonéale automatisée (DPA), réalisée la nuit, pendant le sommeil du patient grâce à un cycleur (Figure 9).

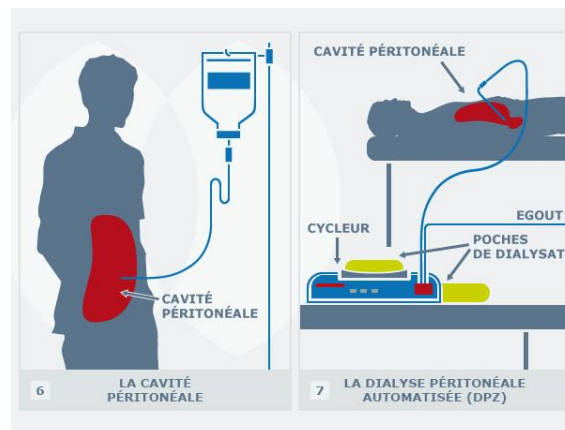


Figure 9 : Schéma de fonctionnement de la DPA.

La DP est une technique de choix pour les patients ayant des pathologies cardiovasculaires associées car sa tolérance hémodynamique est meilleure. Il semble que ce soit la méthode la plus appropriée pour les patients en attente de greffe car elle préserve le capital veineux du patient et que la récupération de la fonction rénale après transplantation serait meilleure (GRENECHE et al., 2005). La DP est contre-indiquée chez les patients ayant un délabrement de la paroi abdominale, une ischémie digestive ou une diverticulose, des pathologies du tube digestif. Il existe aussi un risque de sous-dialyser les patients obèses. Une distance

importante entre le domicile et le centre de dialyse vont orienter le prescripteur plutôt vers la DP (GRENECHE et al., 2005).

1.5.3. Traitement conservateur

Pour les patients très âgés, déments, en fin de vie ou lorsque le patient trouve le traitement de suppléance trop lourd, des traitements conservateurs peuvent être mis en place sur le modèle des soins palliatifs. Il ne s'agit pas d'un traitement de suppléance. Ce traitement conservateur consiste à ralentir l'évolution de la MRC, l'accumulation de l'urée, limiter les complications et à corriger les troubles métaboliques, tout en préservant la qualité de vie des patients (LEGENDRE, 2011). Le traitement conservateur peut être aussi utilisé au stade pré-dialytique, pré-greffe, afin d'éviter la mise en place d'un traitement de suppléance (JUNGERS et al., 2011).

Les traitements mis en place sont néphroprotecteurs, cardioprotecteurs, limitent la rétention azotée, maintiennent l'homéostasie hydroélectrolytique par des moyens pharmacologiques et hygiéno-diététiques. Les objectifs et moyens du traitement conservateur sont résumés dans le tableau III (LEGENDRE, 2011).

Tableau III : Objectifs et moyens de mise en place du traitement conservateur.

Objectifs	Moyens
Traitement de la rétention azotée	Modération de l'apport protéique
Néphroprotection	Niveau optimal de pression artérielle ($\leq 130/80$ mmHg) Traitement antiprotéinurique (IEC, ARA, inhibiteurs de la rénine)
Cardioprotection	Contrôle optimal de la pression artérielle Contrôle des facteurs de risque d'athérome, d'HVG et de calcifications vasculaires
Maintien de l'homéostasie hydro-électrolytique	Ajustement des apports d'eau et de sel Contrôle de la kaliémie Prévention de la surcharge hydrosodée
Contrôle des anomalies métaboliques	Prévention de l'hypocalcémie, de l'hyperphosphorémie, de l'acidose et de la dyslipidémie
Traitement de l'anémie	Supplémentation martiale, ASE
Prévention des complications iatrogéniques	Précautions dans l'utilisation des produits de contraste en imagerie Ajustement posologique des médicaments à élimination rénale

1.5.4. La greffe

La greffe rénale est le traitement de choix de l'IRCT car elle améliore l'espérance de vie et la qualité de vie du patient (HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE, n.d.). Son objectif principal est de restaurer la fonction rénale. Le développement des techniques de greffe ont permis de largement améliorer le pronostic vital des patients IRC (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016). En 2014, 3241 greffes ont été réalisées en France (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016).

La transplantation rénale peut se faire à partir d'un donneur vivant apparenté (père ou mère, frère ou sœur) ou le plus souvent à partir d'un donneur en état de mort encéphalique. Les patients sont orientés vers la greffe soit avant la mise en place d'un traitement de suppléance, soit pendant ce traitement ou alors qu'il est déjà porteur d'un greffon (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a). Après un bilan complet pré-greffe, les patients sont inscrits sur une liste d'attente de greffe géré par l'établissement français des greffes. La greffe rénale est réalisée possiblement jusqu'à 85 ans (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a).

1.6. Principales complications de l'IRCT

En l'absence de transplantation rénale, les patients développent de nombreuses complications avec l'aggravation de l'altération rénale, ce qui aboutit à l'augmentation de la morbi-mortalité. La prévalence et les symptômes chez le patient IRC sont supérieurs à la population générale et identiques à ceux des autres maladies chroniques (KONCICKI et al., 2015). La probabilité de survie des nouveaux patients à partir du premier jour du traitement de suppléance est de 83 % à 1 an, 65 % à 3 ans et 33 % à 10 ans. La médiane de survie est de 5 ans environ. L'âge influence fortement la survie en dialyse. Les maladies cardiovasculaires représentent 24 % des causes de décès, devant les maladies infectieuses (12 %) et les cancers (10 %) (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016). L'insuffisance rénale est un facteur de risque cardiovasculaire (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016) et peut avoir des

conséquences majeures sur la gestion des dyslipidémies (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2016).

2. Douleur et IRCT

2.1. Généralités

L'Association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) définit la douleur comme « une sensation et une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, en réponse à une lésion tissulaire réelle ou potentielle » (MERSKEY and BOGDUK, 1994). La douleur peut être :

- **Aiguë**, symptôme sensitif jouant un rôle protecteur et d'alerte face à des stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques. La douleur aiguë est intense mais de durée brève.
- **Intermittente**, survenant de manière régulière.
- **Chronique**, survenant de façon inappropriée et persistant plus de 3 mois (SANTORO et al., 2012; SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016). Elle ne sert plus de signal d'alarme pour l'organisme, entraîne une impression anormale, pénible et une altération progressive de la qualité de vie du patient.

La douleur est subjective, son ressenti est différent entre différents individus mais aussi chez une même personne selon son environnement (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE, 2017). Elle peut être classée en plusieurs catégories par son mécanisme d'action :

- La douleur par **excès de nociception** (ou douleur inflammatoire) est due à une persistance ou un excès de stimulation des nocicepteurs périphériques ou viscéraux. Cette stimulation est induite soit par un traumatisme, soit par l'inflammation ou l'ischémie d'un tissu. La douleur nociceptive est aisément traitée par les antalgiques conventionnels.
- La douleur **neuropathique** est liée à une ou plusieurs lésion(s) affectant le système somato-sensoriel du patient. Elle est le reflet de

dysfonctionnements dans la transmission physiologique des signaux douloureux. Ces lésions nerveuses entraînent une hyperexcitabilité des neurones et une altération des systèmes de modulation de la transmission des messages nociceptifs. Elle se caractérise par des douleurs de type brûlures, décharges électriques, hypoesthésies, paresthésies ou allodynie. La douleur neuropathique répond très faiblement aux antalgiques classiques et répond dans 30% des cas aux traitements anti-épileptiques ou d'antidépresseurs.

- La douleur **mixte** associe à la fois une composante inflammatoire et neuropathique. La douleur mixte est rencontrée souvent en oncologie ou en post-opératoire (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE, 2017).
- Le **syndrome douloureux régional complexe (SDRC)** se compose de mécanismes à la fois neurologiques, inflammatoires, immunitaires et sympathiques. Il est défini dans la littérature en plusieurs catégories : le SDRC de type I (sans lésion nerveuse) et le SDRC de type II (avec lésion nerveuse) et une troisième dite NOS, « Not otherwise specified » dont l'étiologie ne peut pas être expliquée. Le SDRC se caractérise par un ressenti de la douleur disproportionné par rapport à la lésion incidente (BERQUIN, 2008). Ses manifestations cliniques sont variées et différentes selon les patients : œdèmes, changement de couleur ou de température de la peau, transpiration excessive, faiblesse musculaire, tremblements, allodynie, hyperalgésie (LO and CAVAZOS, 2017).

2.2. Mécanisme et types de douleurs chez l'IRCT

Le syndrome douloureux chez le patient IRCT est multifactoriel et complexe. Il peut être dû à la maladie rénale, aux comorbidités associées et aux traitements mis en place.

De nombreuses études se sont intéressées aux douleurs rencontrées chez l'IRCT notamment dialysé. Elles rapportent toutes des douleurs aiguës, intermittentes et chroniques chez l'IRCT (DAVISON, 2003).

Les patients IRCT dialysés expérimentent un grand nombre de douleurs aiguës, notamment les douleurs liées aux soins et aux traitements de suppléance. La chirurgie de création de la fistule artério-veineuse et la chirurgie d'implantation du cathéter de DP sont douloureuses (ZYGA et al., 2015). Environ un patient sur trois ressent une douleur lors de la ponction de l'abord vasculaire en dialyse (AITKEN et al., 2013). D'autres douleurs procédurales sont citées dans la littérature comme des céphalées (BRKOVIC et al., 2016; DAVISON, 2003), des douleurs vasculaires liées à l'hypoperfusion distale, des crampes musculaires invalidantes dues à la déplétion volémique (BRKOVIC et al., 2016; DAVISON, 2003), des douleurs sternales (BRKOVIC et al., 2016). En DP, les patients rapportent un inconfort dû à l'instillation du dialysat dans la cavité abdominale, à la distension abdominale, et aux éventuelles péritonites (BINIK et al., 1982).

Les douleurs chroniques les plus fréquemment rencontrées sont d'origine ostéoarticulaires. La fréquence des douleurs ostéoarticulaires chez l'IRC est plus élevée que dans la population générale (JOURNET, 2015; JUNGERS et al., 2011). Ces douleurs sont dues aux désordres minéralo-osseux (altération de la structure et de la composition des os, calcifications) et métaboliques (hyperuricémie) induits par la MRC. Dans l'article de Ghonemy *et al.*, les patients IRCT algiques présentaient une calcémie et un taux d'hydroxy-vitamine D3 significativement plus faible, un taux de parathormone (PTH) et une C-reactive protein (CRP) significativement plus élevés que les patients non algiques (GHONEMY, 2016). Dans de nombreuses études, l'hyperparathyroïdie secondaire est définie comme un facteur de risque de douleur. Cependant, d'autres études n'ont pas montré ce lien (DAVISON, 2003; DAVISON et al., 2014). Les douleurs ostéoarticulaires proviennent de complications de type fractures, tassements, ostéoarthrites, ostéoporose, arthrite inflammatoire.

Les patients rapportent aussi des douleurs neuropathiques qui peuvent être dues à des mécanismes de compression nerveuse, radiculaire ou de tassements, aux pathologies associées comme les neuropathies diabétiques. Les neuropathies urémiques entraînent des symptômes désagréables et douloureux comme des

paresthésies, une sensation anormale de chaleur. Parmi les mono-neuropathies, 30% des patients IRCT dialysés présentent un syndrome du canal carpien. Ce syndrome est dû à une compression des nerfs médian et ulnaire provoquée à partir de dépôts amyloïdes et urémiques (SANTORO et al., 2012).

La calciphylaxie est la calcification des artérioles de la peau entraînant notamment une ischémie, des nodules indurés, des escarres voire une gangrène et des infections sévères (SANTORO et al., 2012). Son mécanisme n'est pas entièrement connu mais elle est source de douleur et de mortalité. Les patients IRCT peuvent ressentir aussi des douleurs diffuses non spécifiques (BRKOVIC et al., 2016).

D'autres douleurs peuvent être ressenties par les patients souffrant d'IRCT comme des douleurs digestives par troubles du transit ou gastrites, des douleurs dorsales chroniques, des douleurs diffuses non spécifiques, des douleurs liées aux pathologies malignes associées, aux maladies ischémiques cardiaques ou aux affections vasculaires périphériques.

2.3. Epidémiologie des douleurs chez les patients souffrant d'IRCT

Les données d'épidémiologie de la douleur chez le patient souffrant d'IRCT sont peu nombreuses dans la littérature et ne précisent souvent pas la durée ou les caractéristiques de la douleur. Il existe peu de données concernant les pays en voie de développement (DAVISON et al., 2014). La douleur est l'un des symptômes les plus couramment rencontrés chez le patient IRCT, quelle que soit son origine (BARAKZOY and MOSS, 2006; DAVISON et al., 2014; GAMONDI et al., 2013). Sa prévalence chez le patient hémodialysé est d'environ 50% (ATKINSON et al., 2014; BOUATTAR et al., 2009; BRKOVIC et al., 2016; DAVISON et al., 2014) mais peut varier de 25% (GAMONDI et al., 2013) à 92% (ROY et al., 2016) selon les études. En comparaison dans la population normo-rénale, la prévalence de la douleur est de 2% à 45%, toutes pathologies confondues (KONCICKI et al., 2015). Le nombre de sites douloureux est en moyenne de 3 sites (BOUATTAR et al., 2009).

Pour la majorité des patients IRCT, la douleur ressentie est définie comme modérée à sévère (DAVISON, 2003) : 55% des patients hémodialysés déclarent avoir présenté un épisode de douleur sévère au cours des dernières 24 heures (ATKINSON et al., 2014; BRKOVIC et al., 2016). La douleur est d'autant plus fréquente que le traitement de suppléance a été débuté il y a longtemps : 52,3 mois chez les patients algiques *versus* 37,7 mois dans le groupe non algique (DAVISON, 2003).

La prévalence de la douleur chronique varie de 33% à 82% selon les études et celle de la douleur aiguë de 21% à 92% (BRKOVIC et al., 2016). Elle est de 30% environ dans la population générale adulte française et son incidence augmente avec l'âge (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE, 2017). Les douleurs chroniques musculosquelettiques sont les douleurs chroniques les plus fréquentes. La prévalence des types de douleur chez le patient IRCT dialysé sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Prévalence des types de douleur chez l'insuffisant rénal dialysé.

Douleur	Prévalence	Source
Chronique		
<i>Ostéo-articulaire</i>	63,1%	(ATKINSON et al., 2014; DAVISON et al., 2014; GAMONDI et al., 2013; HSU et al., 2014)
<i>Dorsale</i>	42%	(BRKOVIC et al., 2016)
<i>Neuropathie</i>	12,6 à 41,2%	(BARAKZOY and MOSS, 2006; DAVISON, 2003; MAMBELLI et al., 2012)
<i>Vasculaire</i>	10 à 30%	(BRKOVIC et al., 2016; DAVISON et al., 2014)
<i>Digestive</i>	17%	(BINIK et al., 1982)
<i>Sternale</i>	5,9% à 13%	(BINIK et al., 1982; BRKOVIC et al., 2016)
<i>Calciphylaxie</i>	1 à 4%	(SANTORO et al., 2012)
<i>Canal carpien</i>	2%	(DAVISON et al., 2014)
Aiguë durant la dialyse		
<i>Point de ponction</i>	12 à 80%	(BRKOVIC et al., 2016)
<i>Céphalées</i>	6,6 à 68%	(BOUATTAR et al., 2009; BRKOVIC et al., 2016)
<i>Ischémique</i>	32 à 37%	(BRKOVIC et al., 2016)
<i>Dorsale</i>	34%	(BRKOVIC et al., 2016)
<i>Sternale</i>	2,6 à 25%	(BRKOVIC et al., 2016)
<i>Digestive</i>	9,3 à 16%	(AITKEN et al., 2013; BRKOVIC et al., 2016)

Les données épidémiologiques sur la prévalence et l'incidence de la douleur chez les patients IRCT traités par DP ou traitement conservateur sont limitées dans la littérature. De nombreux auteurs font l'hypothèse que les données épidémiologiques obtenues chez le patient dialysé sont transposables aux patients en DP ou sous traitement conservateur (DAVISON et al., 2014; MURPHY et al., 2009; MURTAGH et al., 2007; NOBLE et al., 2010).

La douleur affecte fortement la qualité de vie des patients IRCT. Elle affecte à la fois des composants physiques et mentaux de la qualité de vie (DAVISON and JHANGRI, 2010), augmente le risque d'insomnie et de dépression. Dans les articles étudiant la qualité de vie chez les patients IRCT, 67 à 75% des patients déclarent que la douleur limite leurs activités quotidiennes (BOUATTAR et al., 2009; GAMONDI et al., 2013). Dans l'étude de Gamondi *et al.*, 36% des patients disent se réveiller la nuit à cause de la douleur et que celle-ci limite leurs activités quotidiennes : 58% pour le ménage, 38% pour les courses, 31% pour faire la cuisine (GAMONDI et al., 2013). Dans une autre étude, 48% des patients rapportent des troubles d'endormissement et une insomnie, 26% de l'anxiété (CLAXTON et al., 2010).

2.4. Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur est un préalable à toute démarche thérapeutique. Elle repose sur l'utilisation d'échelles d'évaluation et de questionnaires validés. Il existe deux modes d'évaluation :

- L'auto-évaluation où le patient est capable de définir l'intensité et les caractéristiques de sa douleur,
- L'hétéro-évaluation, pour les patients peu ou non communicant, où l'évaluation est réalisée par le personnel médical ou paramédical.

On distingue les échelles unidimensionnelles qui mesurent uniquement l'intensité de la douleur ressentie et les échelles multidimensionnelles qui comprennent une évaluation qualitative de la douleur. Ces échelles sont adaptées à l'évaluation de la

douleur chez le patient IRCT (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016).

Parmi les échelles unidimensionnelles, on trouve (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016) :

- L'Echelle Visuelle Analogique (EVA) : permet de mesurer l'intensité de la douleur grâce à une règle double face (Figure 10). Elle est simple et rapide d'utilisation, facilement reproductible. Elle est souvent citée comme instrument de référence dans la littérature (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016).

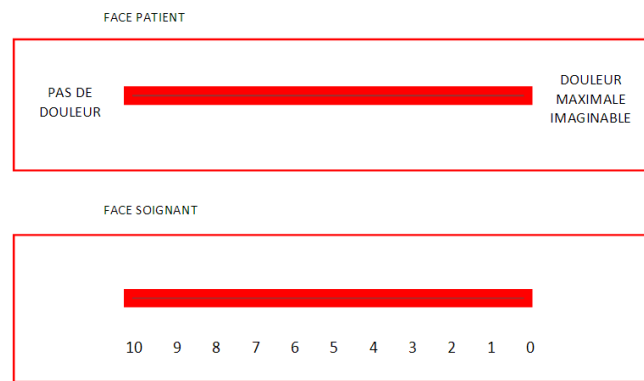


Figure 10 : Echelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur.

- L'Echelle Numérique (EN) : permet la mesure fiable de l'intensité douloureuse en attribuant une note de 0 à 10 (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016) (Figure 11),



Figure 11 : Echelle numérique d'évaluation de la douleur.

- L'Echelle Verbale Simple (EVS) : permet de mesurer l'intensité en qualifiant la douleur par des adjectifs (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016) (Figure 12).

Pour préciser l'importance de votre douleur répondez en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur :

Douleur Au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les huit derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 12 : Echelle verbale simple d'évaluation de la douleur.

- Le schéma corporel : permet de repérer les zones douloureuses sur un schéma du corps humain (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016) (Figure 13).

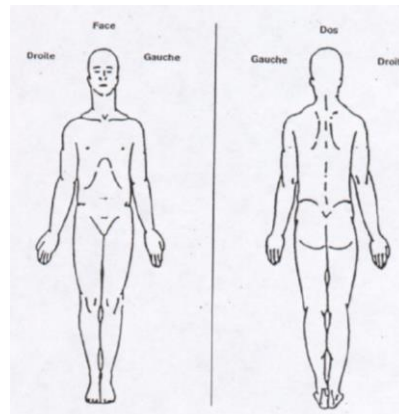


Figure 13 : Schéma d'évaluation de la douleur.

Parmi les échelles pluridimensionnelles, on trouve :

- Le questionnaire De Saint-Antoine (version française du questionnaire McGill) version complète ou abrégée : évaluation quantitative et qualitative de la douleur (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016) (Figure 14).

0= absent ou pas du tout
1= faible ou un peu
2= modéré ou moyennement
3= fort ou beaucoup
4= extrêmement fort ou extrêmement

A	Battements	___	E	Tiraillement	___	K	Nauséuse	___
	Pulsations	___		Etirement	___		Suffocante	___
	Elancements	___		Distension	___		Syncopale	___
	En Eclairs	___		Déchirure	___	L	Inquiétante	___
	Décharges électriques	___		Torsion	___		Oppressante	___
	Coup de marteau	___					Angoissante	___
B	Rayonnante	___	F	Chaleur	___	M	Harcelante	___
	Irradiante	___		Brûlure	___		Obsédante	___
C	Piqûre	___	G	Froid	___		Cruelle	___
	Coupure	___		Glace	___		Torturante	___
	Pénétrante	___	H	Picotements	___		Suppliciant	___
	Transperçant	___		Fourmillements	___	N	Gênante	___
	Coup de poignard	___		Démangeaisons	___		Désagréable	___
				Pénible	___			
D	Pincement	___	I	Engourdissement	___	Insupportable	___	
	Serrement	___		Lourdeur	___	O	Enervante	___
	Compression	___		Sourde	___		Exaspérante	___
	Ecrasement	___	J	Fatigante	___		Horripilante	___
	En étai	___		Epuisante	___	P	Déprimante	___
Broiement	___			Suicidaire	___			

Figure 14 : Questionnaire multidimensionnel de Saint-Antoine.

- Questionnaire concis de la douleur (version française du Brief Pain Inventory) : permet l'évaluation de l'intensité, du soulagement et de retentissement sur la qualité de vie de la douleur (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016) (Annexe 1).

2.5. Traitements pharmacologiques de la douleur

Une prise en charge optimale de la douleur chez le patient IRCT est primordiale du point de vue des patients et du fait de son retentissement sur la qualité de vie (BAILIE et al., 2004; DAVISON, 2003; DAVISON et al., 2014).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a présenté à la fin des années 1980 une échelle de classification de la douleur en 3 paliers selon l'intensité (BARAKZOY and MOSS, 2006). Cette échelle a été élaborée comme guide pour la prise en charge des douleurs cancéreuses mais elle est très largement utilisée en pratique clinique courante (BARAKZOY and MOSS, 2006). Cette échelle de l'OMS laisse cependant place progressivement à une classification des antalgiques par leur classe pharmacologique. La classification de l'OMS correspond à une simple escalade des antalgiques non opioïdes vers les antalgiques opioïdes majeurs pour augmenter l'efficacité antalgique.

- **Palier I** : douleur faible à modérée, traitée par des antalgiques périphériques non opioïdes. Parmi ces antalgiques, on retrouve le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le nefopam. Ils n'entraînent pas de tolérance ou de dépendance,
- **Palier II** : douleur modérée à sévère, traitée par des antalgiques centraux opioïdes mineurs. Les antalgiques de palier II utilisés sont notamment la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol, la nalbuphine, la poudre d'opium,
- **Palier III** : douleur très sévère ou rebelle, traitée par des antalgiques centraux opioïdes majeurs. Ces opioïdes majeurs sont la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone, la méthadone.

Plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation de cette échelle dans la prise en charge antalgique de l'IRC. Ces études ont montré que l'échelle de douleur de l'OMS est applicable aussi pour le traitement des douleurs du patient IRCT (BARAKZOY and MOSS, 2006; GHONEMY, 2016). Comme chez le patient cancéreux, les antalgiques faibles de palier I seront initiés en priorité pour les douleurs d'intensité faible à modérée. En cas d'inefficacité, on pourra utiliser des antalgiques plus puissants. Ces études signalent tout de même la nécessité de réaliser des ajustements dans le choix des molécules antalgiques et des posologies prescrites (MERSKEY and BOGDUK, 1994). Ces ajustements sont des réductions de doses par prise, de doses maximales journalières ou encore une augmentation de l'intervalle entre les prises. Ces ajustements dépendent de la fonction rénale résiduelle et de la mise en place éventuelle d'un traitement de suppléance.

❖ Antalgiques de palier I :

Paracétamol

Le paracétamol ou acétaminophène est un des antalgiques les plus utilisés dans le monde. Le paracétamol est à la fois antalgique, antipyrétique et antioxydant (TREMBLAY, 2011). Il a été démontré ces dernières années chez le rat, que le paracétamol est métabolisé en p-aminophenol par déacétylation au niveau hépatique puis en N-(4-hydroxyphenyl)arachidonamide ou AM404 au niveau cérébral (MURAMATSU et al., 2016). L'AM404 est un activateur des récepteurs TRPV1, récepteurs canaux sélectifs pour les cations, sensibles à la chaleur nociceptive et exprimé par les fibres nociceptives au niveau des terminaisons nerveuses périphériques (CALVINO, 2003). L'AM404 est aussi un ligand des récepteurs cannabinoïdes CB1 et inhiberait la recapture des agonistes endogènes de TRPV1 et des récepteurs CB1. De plus, le paracétamol augmente les concentrations intracérébrales en sérotonine par diminution des antagonistes de la sérotonine, ce qui participerait à l'activité antalgique du paracétamol (BHAGYASHREE et al., 2017).

Le volume de distribution du paracétamol est d'environ 1 L/kg et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible. Il est métabolisé au niveau du foie par glucuronoconjugaison (55%), sulfoconjugaison (30%), conjugaison à l'acide mercapto-purique (4%), conjugaison à la cystéine (4%) et un faible pourcentage d'autres mécanismes. Seulement 2 à 5% de paracétamol inchangé est retrouvé dans les urines (LAUNAY-VACHER et al., 2005). Sa métabolisation est catalysée aussi par les cytochromes CYP2E1, CYP1A2 et CYP3A4 (TREMBLAY, 2011). Le paracétamol et tous ses métabolites s'accumulent chez l'IRCT du fait de l'élimination urinaire majoritaire (90% de la dose administrée). La demi-vie terminale d'élimination est significativement augmentée en cas d'insuffisance rénale (LAUNAY-VACHER et al., 2005). Elle est de 2,7 heures chez le patient normo rénal et varie de 2 à 5,3 heures chez le patient insuffisant rénal sévère (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2009). Le paracétamol et ses métabolites sont dialysables (GPR, 2017).

L'activité antalgique du paracétamol chez le patient IRCT n'est pas modifiée mais sa prescription nécessite des ajustements de posologie afin d'éviter l'accumulation et l'apparition de toxicités principalement hépatique (nausées, vomissements,

insuffisance hépato-cellulaire) : dose maximale totale journalière réduite à 3 grammes par jour, intervalle minimal entre les prises de 8 heures au lieu de 6 heures (GPR, 2017).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS comprennent notamment l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, et le diclofénac. Les AINS agissent principalement par inhibition de cyclo-oxygénases et inhibition des prostaglandines intervenant dans le mécanisme de l'inflammation.

L'acide acétylsalicylique est lié à 90% aux protéines plasmatiques et excrété par voie urinaire majoritaire sous forme d'acide salicylique, acide salicylurique, d'acide gentésique et de conjugué glucuronide. Sa demi-vie est d'environ 2 à 4 heures. L'acide acétylsalicylique est dialysable (GPR, 2017). L'ibuprofène est lié à 99% aux protéines plasmatiques et est métabolisé à plus de 90% sous forme de métabolites inactifs glucuroconjugués. Son élimination est essentiellement urinaire avec un temps de demi-vie de deux heures environ (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2010a). L'ibuprofène est non dialysable (GPR, 2017). Le diclofénac subit un important phénomène de premier passage hépatique (50% de la dose initiale). Il est lié à plus de 99% aux protéines plasmatiques et est métabolisé dans le foie par hydroxylation et glycuconjugaison en métabolites inactifs. Plus de 60% de la dose initiale de diclofénac est éliminée par voie urinaire sous forme de métabolites et 1% sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 1 à 2 heures (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2011).

Les AINS ont une tendance à l'accumulation lorsqu'il y a altération de la fonction rénale, entraînant un risque accru de toxicité même si la plupart des métabolites sont inactifs. En 2012, l'American Society of Nephrology (ASN) a recommandé dans son article « Choosing Wisely » d'éviter la prescription des AINS à doses anti-inflammatoires chez le patient IRCT (WILLIAMS et al., 2012). En l'absence d'alternative, l'ASN recommande de limiter la prescription des AINS à des traitements de courte durée (3 à 7 jours). En effet, les AINS augmentent le risque de saignement chez le patient IRCT, en présence d'un taux important d'urée dans le sang, par inhibition de l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse du

thromboxane A2 et par action directe sur la muqueuse digestive. Ils peuvent aussi entraîner une exacerbation de l'hypertension artérielle, mener à la formation d'œdèmes, majorer les troubles hydroélectrolytiques (hyponatrémie et hyperkaliémie) et accélérer la progression de la maladie rénale par néphrotoxicité.

Néfopam

Le néfopam est un antalgique central non morphinique agissant au niveau spinal et supra-spinal (ALFONSI and CHAUVIN, 2004). Il agit par inhibition de la recapture de la sérotonine et des cathécolamines et possède une activité anticholinergique. Il a été démontré chez l'animal que le néfopam est aussi antihyperalgésiant. Ses trois principaux métabolites sont le diméthyl-néfopam, le N-oxyde-néfopam qui ont une activité antalgique démontrée chez l'animal et le N-glucuronide-néfopam. Son élimination est majoritairement urinaire sous forme de métabolites. On retrouve dans les urines après une administration par voie intraveineuse : 5% de néfopam sous forme inchangée, 6% de diméthyl-néfopam, 3% de N-oxyde-néfopam et 36% de N-glucuronide-néfopam (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017a). Le néfopam peut être utilisé par voie orale, par ingestion de la forme injectable. Sa biodisponibilité par voie orale est d'environ 36% et l'action antalgique est due principalement au diméthyl-néfopam (ALFONSI and CHAUVIN, 2004). La pharmacocinétique du néfopam chez le patient IRCT a été étudiée dans une étude française de 2010 réalisée sur 12 patients (MIMOZ et al., 2010). Après administration d'une seule dose de 20 mg par voie intraveineuse, les résultats montrent une diminution significative de la clairance du néfopam et de ses métabolites dans le groupe « IRCT » par rapport au groupe normo-rénal. Cependant, les auteurs n'ont pas montré de fréquence plus importante des effets indésirables dans le groupe « IRCT ».

❖ **Antalgiques de palier II :**

Codéine

La codéine agit sur les récepteurs μ opioïdes avec une faible affinité. Elle est métabolisée *via* le cytochrome CYP2D6 en morphine et en norcodéine. C'est la morphine qui exerce l'activité pharmacologique de la codéine. Des études montrent une inefficacité analgésique de la codéine lorsque sa métabolisation est inhibée. 40 à 70% de la codéine est retrouvée sous forme inchangée dans les urines, 5 à 15% sous forme de morphine libre ou conjuguée et 10 à 20% en norcodéine libre ou conjuguée. Les métabolites sont ensuite transformés par glucurono- et sulfo-conjugaison (LAUNAY-VACHER et al., 2005). Sa prescription n'est pas recommandée car la demi-vie d'élimination est augmentée chez le patient IRCT. Elle est de 4 heures environ chez le patient normo rénal et de plus de 18 heures chez le patient IRC (BOURQUIN and PETIGNAT, 2008). La codéine serait neurotoxique chez l'insuffisant rénal selon certaines études (SANTORO et al., 2012).

Dihydrocodéine

La dihydrocodéine est un analogue semi-synthétique de la codéine dont la structure ne diffère que par la saturation de la liaison 7-8. Son mécanisme et ses propriétés pharmacocinétiques sont semblables à la codéine avec une élimination majoritairement urinaire sous forme inchangée (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017b). Une étude de pharmacocinétique a été menée après administration d'une seule dose de dihydrocodéine par voie orale chez des patients IRCT hémodialysés et normo-rénaux (BARNES et al., 1985). La conclusion de cette étude est une modification des propriétés pharmacocinétiques chez le patient IRCT avec une augmentation de l'aire sous la courbe.

Tramadol

Le tramadol exerce son action analgésique au niveau central en se liant aux récepteurs opioïdes μ et en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Le tramadol est métabolisé par le foie par O-déméthylation par le CYP2D6 en un métabolite actif, le O-déméthyl-tramadol ayant une forte affinité pour les récepteurs

opioïdes. Les autres métabolites sont dépourvus d'action pharmacologique. Le tramadol est aussi substrat des CYP2C8, 3A4. L'effet du tramadol sur la recapture de la sérotonine est dû à son énantiomère (+)-tramadol et en plus faible proportion au O-déméthyl-tramadol (SCHAAD, 2001). Environ 30% de la dose initiale de tramadol est retrouvée inchangée dans les urines. Il semble être mieux toléré même si sa demi-vie et celle de ses métabolites sont deux fois plus longues chez les patients IRCT, d'où la nécessité d'augmenter la durée de l'intervalle entre les prises à 12 heures (BOURQUIN and PETIGNAT, 2008; LAUNAY-VACHER et al., 2005). Il est également nécessaire de faire des ajustements de doses (GPR, 2017; SANTORO et al., 2012). Le tramadol est dialysable (GPR, 2017). Les effets indésirables potentiels du tramadol chez le patient IRCT sont les mêmes que pour les morphiniques : vomissements, constipation, myosis, sédation, ceux rencontrés lors d'un surdosage en morphinique : convulsions, dépression respiratoire, coma, mais avec en plus des effets indésirables de type sérotoninergique : confusion, agitation, tremblements des extrémités, tachycardie, myoclonies *etc.*

Nalbuphine

La nalbuphine est un antalgique semi-synthétique de type agoniste/antagoniste morphinique. L'activité agoniste sur les récepteurs κ ou antagoniste sur les récepteurs μ dépend de la dose administrée. L'élimination de la nalbuphine est principalement urinaire sous forme inchangée et de métabolites (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2016a). La nalbuphine est métabolisée au niveau hépatique principalement par glucuroconjugaison en un métabolite inactif. D'autres métabolites sont obtenus par sulfoconjugaison, hydroxylation et oxydation dont de la noroxymorphine. Certains de ces métabolites possèdent une activité antalgique faible (ARNOULD and PINAUD, 1992). Dans une étude de pharmacocinétique de 2015, les auteurs concluent à la sécurité d'utilisation de la nalbuphine par voie orale chez le patient IRCT avec peu de différences sur l'accumulation de la nalbuphine entre les patients IRCT et les patients normo-rénaux (HAWI et al., 2015).

❖ Antalgiques de palier III :

Les opioïdes sont les antalgiques les plus puissants disponibles actuellement sur le marché du médicament. Ils sont classés selon leur niveau d'activité : opioïdes mineurs (codéine, tramadol) et opioïdes majeurs (morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, nalbuphine, méthadone, buprénorphine, sufentanil).

Les opioïdes agissent en se fixant de manière réversible et spécifique aux récepteurs membranaires μ , δ et κ . Ces récepteurs sont répartis au niveau central et périphérique, notamment au niveau des voies neuronales de conduction de la douleur et du système limbique contrôlant les émotions. Ces trois familles de récepteurs interviennent dans l'action analgésique des opioïdes. Il a été démontré *in vivo* une implication majeure du récepteur μ dans l'analgésie supraspinale. Seuls les récepteurs μ et δ sont à l'origine de l'action euphorisante. A l'opposé, les récepteurs κ sont responsables de troubles de l'humeur (KIEFFER et al., 1997).

La morphine, extraite du pavot, est l'opioïde de référence. Les autres opioïdes ont été développés par la recherche d'agonistes ou antagonistes de chacun des récepteurs μ , δ et κ . Les morphiniques ont démontré leur efficacité à la fois dans le traitement des douleurs aiguës, post-chirurgicales et cancéreuses. Ils appartiennent aux antalgiques de palier III de l'OMS (BARAKZOY and MOSS, 2006).

Les morphiniques ont un profil pharmacocinétique modifié lorsque la fonction rénale est altérée. Dans les tableaux V et VI sont résumées les caractéristiques d'élimination des morphiniques majeurs (ATKINSON et al., 2014; DEAN, 2004).

Tableau V : Caractéristiques d'élimination des opioïdes majeurs.

Molécule	Élimination rénale hépatique (R/H)	CYP450	Métabolites actifs
Fentanyl	R=75% ; H=9%	CYP3A4	non
Hydromorphone	Majoritairement rénal	non	H3G
Morphine	Majoritairement rénal	CYP3A4 CYP2C8	M6G ; M3G
Oxycodone	R≥40% ; H=inconnu	CYP3A4 CYP3A5 CYP2D6	Noroxycodone Oxymorphone

Tableau VI : Caractéristiques des opioïdes majeurs.*Table 2*
Physico-Chemical Properties of Some Opioids

Drug	Volume of Distribution (L/kg)	Plasma Protein Binding (%)	Water Solubility	Molecular Weight
Morphine sulfate	3.2	35	1:21	758.8
Hydromorphone hydrochloride	1.22	N/A ^a	1:3	321.8
Oxycodone hydrochloride	2.6	45	1:6	405.9
Codeine phosphate	2.6	7	1:4	406.4
Methadone hydrochloride	3.8	89	1:12	345.9
Fentanyl citrate	4	80	1:40	528.6

Sources: Martindale Pharmacopoeia; Goodman & Gilman's Therapeutics; Micromedex (Drug information computer program); Remington's Pharmaceutical Sciences.

^aThere are no data in the above sources on hydromorphone protein binding, but Sarhill et al. state in their article that serum protein binding is 7.1%.³⁹

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés à l'initiation du traitement, chez le patient quelle que soit sa fonction rénale, sont la somnolence, les nausées et vomissements (20 à 60%), une confusion qui sont transitoires et qui cèdent au bout de quelques jours, hormis en situation de surdosage (ABDEL-KADER et al., 2009). La constipation est un autre effet secondaire fréquent (84% des patients), ne cédant pas et nécessitant la mise en place d'un ou plusieurs traitements laxatifs et de mesures hygiéno-diététiques (VIDAL, n.d.). De plus, les morphiniques diminuent, de façon dose-dépendante, la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques et impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire. Le risque principal d'un surdosage est l'apparition d'une bradypnée, dépression respiratoire profonde voire fatale, sédation et coma. Parmi les autres effets indésirables, il peut survenir une rétention urinaire, un prurit, des troubles cardiovasculaires, une hypotension orthostatique.

L'hypothèse d'une demi-vie augmentée des opioïdes chez l'IRCT est souvent faite par les prescripteurs mais seule la demi-vie d'élimination serait impactée par la diminution de la clairance rénale. La crainte de la transformation d'une forme à libération immédiate en forme à libération prolongée est fréquente (ATKINSON et al., 2014). Cependant dans la majorité des cas, les métabolites sont inactifs ou dépourvus d'effet analgésique ou de toxicité (ATKINSON et al., 2014). Les morphiniques sont des bases faibles. Chez l'IRCT, le changement du pH urinaire peut entraîner un risque d'altération de la sécrétion tubulaire (DEAN, 2004).

Morphine

La morphine est l'opioïde de référence. Des études chez l'animal suggèrent qu'une fraction significative de la morphine est métabolisée dans l'intestin avant absorption (LAUNAY-VACHER et al., 2005). Elle est métabolisée par le foie principalement, par glucuronidation en 45 à 60% de morphine-3-glucuronide (M3G), 5 à 10% de morphine-6-glucuronide (M6G) et en moindre quantité en normorphine, codéine et sulfate de morphine. Seulement 5% de la morphine est éliminée de façon inchangée dans les urines (DEAN, 2004). La M6G existe sous deux formes : une forme hydrophile et une forme lipophile. La forme lipophile peut passer la barrière hématoencéphalique (BHE) et pénétrer le SNC de manière lente (DEAN, 2004). La M6G est un métabolite actif, agoniste des récepteurs opioïdes. Elle possède des propriétés analgésiques et dépresseur du SNC. Son action comme dépresseur respiratoire est incertaine par moindre liaison aux récepteurs de sous-type μ_2 en comparaison à la morphine (DEAN, 2004). La M3G a une faible affinité pour les récepteurs opioïdes et ne présente pas d'activité analgésique. La M3G antagoniserait les effets de la M6G et de la morphine mais cette théorie est controversée (DEAN, 2004). La morphine et ses métabolites sont dialysables (faible liaison protéique, solubilité dans l'eau modérée), mais les données sur l'élimination en DP sont contradictoires (DEAN, 2004). La morphine est contre-indiquée, dans son autorisation de mise sur le marché (AMM), en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance respiratoire décompensée, d'insuffisance hépatocellulaire sévère avec encéphalopathie, en cas d'épilepsie incontrôlée, en cas d'allaitement et en phase aiguë avec traumatisme crânien et hypertension intracrânienne (VIDAL, n.d.).

De nombreuses études ont montré que la pharmacocinétique de la morphine et de ses métabolites est modifiée chez le patient IRCT. La M6G s'accumule chez le patient IRCT par diminution de la clairance rénale mais aussi par augmentation du cycle entéro-hépatique (DAVISON, 2003; DEAN, 2004). Dans une étude de D'Honneur *et al.*, les concentrations cérébro-spinales en M6G suite à une administration unique de morphine intraveineuse ont été mesurées. A 24h, les concentrations en M6G étaient 15 fois supérieures chez le patient IRCT par rapport à un patient de fonction rénale conservée (D'HONNEUR et al., 1994). Cette pénétration lente accompagnée du temps de rééquilibration des concentrations entre

le plasma et le SNC explique l'effet retardé de la M6G malgré la dialyse (DEAN, 2004).

De nombreux cas cliniques d'effets indésirables survenus suite à l'administration de morphine chez l'IRCT existent dans la littérature. Un cas d'analgésie profonde et prolongée a été rapporté avec sédation, myoclonies et dépression respiratoire suite à l'administration de morphine par voie parentérale (SEAR et al., 1989). Suite à une administration parentérale de morphine chez un patient IRCT, Angst *et al.* ont observé une perte de conscience avec dépression respiratoire (ANGST et al., 2000). Chez ce patient, après la dialyse, la concentration de M6G était indétectable dans le plasma. Cependant, le patient est resté inconscient pendant encore 34h après la dialyse. Ceci est expliqué par la pénétration longue de la M6G dans la BHE. Lagas *et al.* rapportent aussi ces mêmes effets indésirables chez le patient IRCT (LAGAS et al., 2011).

Oxycodone

L'oxycodone est un opioïde semi-synthétique, agoniste spécifique des récepteurs μ . Il est autant lipophile que la morphine mais beaucoup moins que le fentanyl (KALSO, 2005). Les différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'oxycodone par rapport à la morphine sont (KAIKO et al., 1996) :

- Une meilleure biodisponibilité avec plus de 60% pour l'oxycodone contre 20% pour la morphine (KALSO, 2005),
- Moins de démangeaisons car l'oxycodone entraîne une libération moins importante d'histamine (KAIKO et al., 1996).

La liaison aux protéines plasmatiques de l'oxycodone est d'environ 45% (KALSO, 2005). La concentration maximale après administration d'une forme à libération immédiate est deux fois supérieure à celle des formes à libération prolongée (KALSO, 2005). Il est métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes CYP3A4, CYP3A5 et CYP2D6 en oxymorphone par O-déméthylation et en noroxycodone par N-déméthylation (KALSO, 2005). L'oxymorphone est un métabolite actif ayant une grande affinité pour les récepteurs μ . Il est éliminé dans les urines sous forme

conjuguée en faible quantité (14%). Ses effets pharmacodynamiques sont controversés mais des études envisagent un rôle important de l'oxymorphone dans l'activité analgésique de l'oxycodone (DEAN, 2004; FORAL et al., 2007; KAIKO et al., 1996). La noroxycodone est un métabolite présent dans le sang en plus grande quantité lors d'une administration par voie orale que voie parentérale (FORAL et al., 2007; KALSO, 2005). La noroxycodone diminue l'activité anti nociceptive chez l'animal mais ceci n'a pas été retrouvé chez l'Homme (KAIKO et al., 1996). La noroxycodone aurait un effet sur le SNC mais il existe peu de données (32,47). L'oxycodone et la noroxycodone sont partiellement éliminées dans les urines sous forme inchangée (FORAL et al., 2007; GPR, 2017). L'oxycodone est dialysable (DEAN, 2004). L'oxycodone est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance respiratoire décompensée, d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'ileus paralytique, de cœur pulmonaire chronique et d'allaitement (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017c).

Chez le patient IRCT, la demi-vie de l'oxycodone est augmentée. Dans l'étude de Foral *et al.*, les AUC de l'oxycodone, noroxycodone, oxymorphone sont augmentées respectivement de 60%, 50% et 40% chez les patients IRCT par rapport aux patients normo rénaux sans conséquence clinique (FORAL et al., 2007). Kaiko *et al.* ont étudié la biodisponibilité de 20 mg d'oxycodone en forme à libération prolongée chez 12 patients ayant une clairance de la créatinine entre 14 et 54 mL/min et 12 patients sans altération de la fonction rénale (KAIKO et al., 1996). Ils démontrent dans leur étude que les concentrations maximales d'oxycodone et noroxycodone sont augmentées respectivement de 50% et 20% dans la population ayant une diminution de la fonction rénale. Le temps de demi-vie est plus long d'une heure chez les patients insuffisants rénaux par rapport aux patients non insuffisants rénaux.

Il existe quelques cas cliniques dans la littérature rapportant des effets indésirables chez l'IRCT suite à l'administration d'oxycodone. Foral *et al.* ont rapporté chez une patiente dialysée la survenue d'une léthargie, d'une hypotension, d'une dépression respiratoire après 9 jours d'oxycodone *per os*, administrée tous les jours mais à des posologies différentes (FORAL et al., 2007). Dans un autre cas, un patient hémodialysé traité par oxycodone (40 mg par jour pendant 8 jours) a développé une léthargie, une dépression respiratoire et une hypotension (GPR, 2017).

Fentanyl

Le fentanyl est un dérivé morphinique de synthèse puissant. Il est très rapidement métabolisé par le foie par le cytochrome 3A4 en métabolites inactifs. Le fentanyl est retrouvé pour 7% sous forme inchangée et plus de 60% sous forme de métabolites inactifs non toxiques dans les urines (LAUNAY-VACHER et al., 2005). Le fentanyl est théoriquement non dialysable (ATKINSON et al., 2014; DEAN, 2004; MURTAGH et al., 2007). Le fentanyl est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, de dépression respiratoire non assistée, au cours de la grossesse (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017d).

Les données sur l'accumulation du fentanyl et de ses métabolites chez l'IRCT sont limitées, certaines études font l'hypothèse que la clairance serait potentiellement altérée mais les études menées sont non concluantes (DEAN, 2004). D'autres auteurs font l'hypothèse que le fentanyl serait l'opioïde à préférer et ne nécessiterait pas d'ajustement de posologie (KONCICKI et al., 2015; LAUNAY-VACHER et al., 2005).

Hydromorphone

L'hydromorphone est un opioïde semi-synthétique environ cinq fois plus puissant que la morphine (MURRAY and HAGEN, 2005). Environ 62% de la dose initiale d'hydromorphone administrée par voie orale est éliminée par le premier passage hépatique (BABUL and DARKE, 1992; MURRAY and HAGEN, 2005). L'hydromorphone est plus liposoluble que la morphine mais moins que le fentanyl. Son délai d'action par voie intraveineuse est d'environ 20 minutes car elle passe lentement la barrière hématoencéphalique (MURRAY and HAGEN, 2005). Elle est principalement métabolisée dans le foie en hydromorphone-3-glucuronide (H3G), analogue du M3G, dihydromorphine et dihydroisomorphine (BABUL and DARKE, 1992). Après administration d'une dose unique d'hydromorphone, la quantité d'H3G dans le sang est largement plus importante que celle des autres métabolites (BABUL and DARKE, 1992). Contrairement à la morphine, l'hydromorphone ne présente pas de métabolisation sur l'atome de carbone numéro 6 (MURRAY and HAGEN, 2005). L'H3G est principalement excrétée dans les urines. L'hypothèse d'une activité

analgésique de l'H3G a été faite du fait de sa similarité structurale avec la M3G mais elle est dépourvue de propriétés analgésiques (PARAMANANDAM et al., 2011). Cependant, l'H3G a une activité 2,5 fois plus neuro-excitatrice que la M3G, démontrée chez le rat après injection intracérébroventriculaire d'H3G. Après injection, les rats ont présenté une neuro-excitation, des myoclonies et des crises tonico-cloniques (MURRAY and HAGEN, 2005).

Suite à l'administration d'hydromorphone chez des patients ayant un DFG normal ou entre 40 et 60 mL/min ou < 30 mL/min, les AUC d'H3G variaient d'un facteur 1 :2 :4 respectivement. Dean *et al.* ont montré que le rapport entre l'H3G et l'hydromorphone dans les urines étaient de 27 :1 chez le patient normo rénal et de 100 : 1 chez le patient IRC (DEAN, 2004). La demi-vie de l'hydromorphone est d'environ 39,4 ± 16h chez l'IRC sévère contre 14,8h ± 11,3h chez le patient normorénal (KONCICKI et al., 2015). L'hydromorphone est dialysée significativement (ATKINSON et al., 2014).

L'hydromorphone est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire décompensée, d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'épilepsie non contrôlée, d'allaitement (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2013).

Les études menées dans la littérature sont contradictoires concernant le risque de neurotoxicité chez l'IRCT. Certains cas rapportent une neuroexcitation avec des épisodes de myoclonies et une agitation dose-dépendante (BABUL and DARKE, 1992). Paramanandam et al. n'a pas retrouvé de neurotoxicité de l'hydromorphone lors de traitements à faibles doses 0,5mg/h au pousse-seringue électrique et de courtes durées (moins de 48h) (PARAMANANDAM et al., 2011). Dans une étude prospective d'efficacité et tolérance de l'hydromorphone *versus* morphine chez des patients en insuffisance rénale terminale ou non, les auteurs concluent que l'hydromorphone est un traitement bien toléré et efficace. Dans cette étude, l'amélioration de la tolérance suite à la substitution de la morphine par l'hydromorphone a été observée dans 80 % de cas (GPR, 2017).

Les effets des morphiniques majeurs chez le patient IRCT sont résumés dans le tableau VII ci-après.

Tableau VII : Effets des morphiniques majeurs chez le patient IRCT connus dans la littérature.

	Accumulation du principe actif	Accumulation des métabolites actifs	Effets indésirables cités dans la littérature
Morphine	Oui	Oui	Dépression respiratoire, analgésie profonde
Oxycodone	Oui	Oui	Léthargie, dépression respiratoire, hypotension
Fentanyl	Non connu	Non applicable	Pas d'effet cité dans la littérature
Hydromorphone	Oui	Oui	Neuro-excitation, myoclonies, crises tonico-cloniques

La méthadone est un opioïde utilisé dans la substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés en France. Dans d'autres pays comme les Etats-Unis par exemple, la méthadone est utilisée comme antalgique puissant. Elle est métabolisée par le foie par N-déméthylation en métabolites inactifs *via* les cytochromes CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19 puis excrétée dans les urines (BOURQUIN and PETIGNAT, 2008). La demi-vie de la méthadone est très longue en cas d'administrations répétées (22 à 48 heures). Les données dans la littérature concernant son utilisation chez le patient IRCT sont contradictoires mais la plupart des auteurs recommandent d'augmenter la durée d'intervalle entre les prises (LAUNAY-VACHER et al., 2005).

Autres opioïdes majeurs

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique. Elle est métabolisée au niveau hépatique par N-désalkylation et glucuronoconjugaison en métabolites peu ou inactifs, avant d'être excrétée à 70% dans la bile et les selles (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2014; BOURQUIN and PETIGNAT, 2008).

Le sufentanil est un opioïde utilisé principalement en tant qu'analgésique et anesthésique par action sur les récepteurs μ . Il se lie à plus de 90% aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé au niveau hépatique par le CYP3A4 et éliminé à plus de 80% par voie urinaire. La demi-vie terminale est de 784 minutes. Le temps de

demi-vie et la clairance totale sont inchangés chez le patient IRC (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2016b).

2.6. Problématiques de la prise en charge de la douleur chez l'IRCT

2.6.1. Une douleur sous-estimée

La douleur chez le patient IRCT est souvent sous-estimée d'après les données de la littérature (BARAKZOY and MOSS, 2006; CLAXTON et al., 2010; FELDMAN et al., 2013; GAMONDI et al., 2013). Elle est multifactorielle et ses mécanismes d'apparition sont complexes. Les symptômes sont souvent présents depuis plusieurs années. Il existe chez les patients une résignation et une lassitude pour les gestes répétés douloureux et une croyance que la douleur chronique est inévitable voire incurable. Dans l'étude de Feldmann *et al.*, les médecins déclarent à 40% que la principale cause de cette sous-estimation est la résignation des patients (FELDMAN et al., 2013). De ce fait, ils ne mentionnent pas son existence aux équipes médicales. Ils déclarent aussi un manque de temps lors des consultations médicales, une fréquente apparition des symptômes au domicile du patient après la séance de dialyse et une méconnaissance de la prise en charge médicale de la douleur. Le diagnostic et le suivi de la douleur sont réalisés par le néphrologue référent plutôt que par le médecin généraliste (BARAKZOY and MOSS, 2006; CLAXTON et al., 2010; GAMONDI et al., 2013).

Chez le patient IRCT, la crainte principale à l'utilisation des morphiniques est le risque majoré de surdosage par diminution de l'élimination rénale du principe actif et de ses métabolites. Dans les différents articles de la littérature, 5 à 10% des patients IRCT ayant des douleurs sont traités par opioïdes forts (DAVISON, 2003; GAMONDI et al., 2013). Quinze pour-cent des prescripteurs déclarent avoir une réticence à la prescription d'opioïdes chez leurs patients (FELDMAN et al., 2013).

2.6.2. Une douleur insuffisamment traitée

De nombreuses études montrent que la prise en charge de la douleur chez le patient IRCT est insuffisante (BAILIE et al., 2004; DAVISON, 2003).

Environ 75% des patients IRCT souffrent de douleurs non soulagées par leur traitement antalgique (BARAKZOY and MOSS, 2006; DAVISON, 2003; DAVISON et al., 2014; SANTORO et al., 2012). Davison *et al.* ont publié en 2003 une étude où 35% des patients dialysés algiques ne recevaient pas de traitement contre ces douleurs (DAVISON, 2003). En 2004 a été publiée une étude américaine sur l'analyse des pratiques de prescription chez 3749 patients dialysés. Dans cette étude, 74% des patients qui rapportent des épisodes de douleurs modérées à sévères n'ont aucune prescription antalgique (BAILIE et al., 2004). Les auteurs montrent que la prescription d'antalgiques a diminué entre mai 1996 et septembre 2001 dans cette population : 30,2% des patients dialysés avaient un traitement antalgique en 1996 contre 24,3% en 2001. Cette diminution concerne la prescription des analgésiques opioïdes (18 à 14,9%) et des AINS (6,4% à 2,3%). Les auteurs de cette étude concluent l'article en précisant que la mise en place de réelles recommandations sur l'utilisation appropriée des antalgiques chez le patient dialysé, serait bénéfique à la fois pour les patients et pour les prescripteurs (BAILIE et al., 2004). En 2009, dans l'étude de Bouattar *et al.*, 29% des patients dialysés prenant un traitement antalgique, se disaient soulagés (BOUATTAR et al., 2009). Dans celle de El Harriqui *et al.* de 2014, c'est la moitié des patients douloureux qui déclarent que l'intensité de la douleur ressentie est inchangée par le traitement antalgique (EL HARRAQUI et al., 2014). Dans l'étude de Claxton *et al.*, seule la moitié des patients douloureux ont au moins un médicament antalgique dans leur traitement (CLAXTON et al., 2010). Dans l'article de Gamondi *et al.*, 80% des patients prenaient des AINS pour le traitement de leurs douleurs sans précision du caractère aigu ou chronique, 16% des opioïdes faibles et 5% des opioïdes majeurs (GAMONDI et al., 2013).

2.6.3. La crainte des effets indésirables

Le manque de prise en charge de la douleur est dû en partie à la crainte des prescripteurs et des patients de la survenue d'effets indésirables. La prévalence et la sévérité des symptômes est plus forte que chez les autres malades chroniques (KONCICKI et al., 2015). La sensibilité aux effets indésirables est plus importante du fait des nombreuses comorbidités, de la polymédication et des complications due à la maladie. La crainte du développement d'une addiction aux antalgiques est aussi présente chez les médecins et les patients (19). De plus, les symptômes liés à l'hyperurémie, tels que la neurotoxicité, les démangeaisons, peuvent mimer certains effets indésirables des morphiniques rendant difficile l'estimation de l'imputabilité des opioïdes lors de l'apparition d'effets secondaires (DAVISON, 2003).

Chez le patient IRCT, l'antalgique de choix est une molécule métabolisée uniquement en composés inactifs et dont les voies métaboliques et d'élimination ne passent pas par le rein. Chez l'IRCT, des études ont montré que la pharmacocinétique des médicaments est modifiée au niveau des étapes d'absorption, de métabolisme, de distribution et d'élimination. La modification de l'excrétion urinaire du principe actif ou de ses métabolites est le paramètre principalement impacté par l'altération de la fonction rénale. La crainte majeure des prescripteurs est la diminution de l'élimination et donc l'accumulation des principes actifs et de des métabolites par diminution des capacités de filtration du rein. La plupart des médicaments ont été étudiés, lors de leur développement, uniquement chez des patients avec une fonction rénale non altérée. L'analyse de l'utilisation des médicaments chez l'IRCT doit se faire en prenant en compte la pharmacocinétique du composé parent mais aussi de ses métabolites.

Absorption

De nombreux auteurs ont fait l'hypothèse que les modifications du tractus gastrointestinal, présentes chez le patient IRCT, pourraient altérer l'absorption des médicaments. En effet, le délai de vidange gastrique est augmenté chez le patient IRCT par une gastroparésie. Cependant, aucune conséquence sur la biodisponibilité des médicaments n'a réellement été démontrée *in vivo*. Le pH gastrique est plus

élevé que chez le patient normo rénal ce qui pourrait éventuellement entraîner une diminution de la biodisponibilité par altération de la dissolution et de l'ionisation des principes actifs absorbés à pH acide. Les éventuels œdèmes gastro-intestinaux pourraient aussi diminuer l'absorption des principes actifs (NOLIN, 2015; NOLIN et al., 2008, 2006, 2003).

Distribution

Des études ont montré une altération de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques chez le patient IRCT. La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques serait diminuée par l'hypoalbuminémie et par une compétition de liaison aux protéines avec des composés endogènes tels que les acides organiques. Ces modifications n'ont pas d'impact en clinique (GABARDI and ABRAMSON, 2005; NOLIN, 2015; NOLIN et al., 2008, 2006, 2003; PETER et al., 1992).

Métabolisme

Le cycle entéro-hépatique est augmenté chez l'insuffisant rénal (DAVISON, 2003). Des études récentes font l'hypothèse que l'IRC diminuerait aussi la clairance non rénale des médicaments *via* la métabolisation par les cytochromes. Les auteurs font l'hypothèse que l'accumulation des toxines urémiques modifierait l'activité des cytochromes, diminuerait la clairance hépatique et augmenterait l'exposition de l'organisme au principe actif. L'augmentation du stress oxydatif et des stimuli inflammatoires seraient en partie responsables de l'altération de l'activité des cytochromes. Nolin *et al.* ont montré une diminution de l'activité du CYP3A4 chez 12 patients IRCT. Chez ces mêmes patients, l'activité du cytochrome CYP3A4 a été réaugmentée de 27% après une séance d'hémodialyse (NOLIN, 2015). D'autres études ont montré que l'insuffisance rénale n'a pas d'impact sur l'activité des CYP2D6 et CYP2E1 mais entraîne une diminution d'activité du CYP2C19 (NOLIN et al., 2003). Cependant, les données sont contradictoires et aucun impact pharmacologique et physiologique n'a été démontré. Il existe peu de données dans la littérature concernant l'altération de la fonction rénale et une modification de

l'expression ou de l'activité de la protéine PgP. Chez le rat, l'expression de la PgP était identique quelle que soit la fonction rénale (NOLIN et al., 2003).

Elimination

L'IRC est caractérisée par des modifications des fonctions de filtration glomérulaire et d'absorption, réabsorption tubulaire. Le temps de demi-vie s'allonge pour la plupart des médicaments en parallèle de la diminution de la clairance rénale. Ces modifications conduisent à une accumulation d'endotoxines mais aussi de médicaments et de leurs métabolites, potentiellement toxiques (NOLIN, 2015).

Chez le patient dialysé, la diminution de l'élimination rénale n'est pas le seul facteur à considérer pour l'ajustement des posologies. La technique d'épuration utilisée a aussi un impact sur l'élimination du médicament.

En HD, plusieurs facteurs sont à prendre en compte (DEAN, 2004) :

- Le poids moléculaire : plus la molécule a un grand poids moléculaire, moins elle sera dialysable.
- La liaison aux protéines plasmatiques : plus la liaison aux protéines est forte plus il est difficile de l'extraire. La liaison aux protéines plasmatiques peut être diminuée par l'excès d'urée.
- Le volume de distribution : plus le volume de distribution est grand, moins le médicament sera disponible pour la dialyse.
- La solubilité dans l'eau : plus la molécule est soluble dans l'eau, plus facilement elle sera dialysable.

Pour la DP, c'est le péritoine qui sert de filtre à l'épuration. Le diamètre des pores est fixe et de ce fait, l'épuration est déterminée par le volume et la fréquence des échanges réalisés.

2.6.4. Un manque d'études et de recommandations

Une barrière évidente à la prescription d'antalgiques est le manque de recommandations et d'études sur la gestion des antalgiques chez les patients IRCT par rapport aux pathologies malignes ou rhumatologiques (ATKINSON et al., 2014; MURTAGH et al., 2007).

La majorité des médicaments antalgiques n'a pas été étudié chez le patient IRCT avant sa mise sur le marché. Les RCP de ces antalgiques ne mentionnent que très rarement les adaptations posologiques à réaliser ou les précautions de prescriptions à prendre en compte dans cette population. Certains groupes d'experts proposent des adaptations posologiques et conseils sur le maniement des médicaments mais leurs données sont souvent limitées (GPR, 2017). Les études réalisées sont faites sur de petits échantillons, souvent de manière monocentrique et avec de nombreux biais de sélection et d'analyse. En 1995, la National Kidney Foundation a publié des recommandations sur l'utilisation des antalgiques chez le patient IRC mais ces recommandations concernaient principalement la prescription des AINS et la mise en œuvre d'études épidémiologiques (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE, 2002).

3. Contexte

Environ 50% des patients IRCT déclarent ressentir une douleur (ATKINSON et al., 2014; BOUATTAR et al., 2009; BRKOVIC et al., 2016; DAVISON et al., 2014). La douleur des patients IRCT est complexe et multifactorielle. Elle peut être à la fois aiguë ou chronique, d'origine ostéoarticulaire, inflammatoire, ischémique, neuropathique ou iatrogène. La prévalence et l'intensité de la douleur chez le patient IRCT est sous-estimée. Son intensité est définie par les patients comme étant modérée à sévère, dans la majorité des cas (ATKINSON et al., 2014; BRKOVIC et al., 2016). Les patients IRCT présentent des symptômes douloureux de fréquence et d'intensité équivalentes à ceux rencontrés chez les patients d'oncologie (KONCICKI et al., 2015).

La prise en charge de la douleur chez le patient IRCT est insuffisante et conduit le plus souvent, à une altération de la qualité de vie (ABDEL-KADER et al., 2009;

BAILIE et al., 2004; BARAKZOY and MOSS, 2006; CLAXTON et al., 2010; DAVISON, 2003; DAVISON and JHANGRI, 2010; FELDMAN et al., 2013; GAMONDI et al., 2013). En effet, la prescription antalgique chez les patients IRCT est complexe. Certaines classes médicamenteuses sont contre-indiquées comme par exemple les AINS (WILLIAMS et al., 2012). Il existe peu de données dans la littérature scientifique et de recommandations qui pourraient guider les prescripteurs dans la prise en charge antalgique chez l'IRCT. Les morphiniques sont actuellement les plus puissants antalgiques existant sur le marché du médicament. Ils ont démontré leur efficacité dans le traitement des douleurs aiguës, cancéreuses et post-opératoires. Cependant dans la littérature, les opioïdes majeurs sont prescrits chez seulement 5 à 10% des patients douloureux souffrant d'IRCT (DAVISON, 2003; GAMONDI et al., 2013). La principale crainte des prescripteurs concernant la prescription des morphiniques est l'augmentation du risque d'apparition d'événements indésirables, potentiellement graves, dus aux modifications pharmacocinétiques et à l'accumulation des principes actifs et de leurs métabolites. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude MORPHODIAL dont l'objectif est d'établir un état des lieux régional des pratiques et de l'impact de la prescription des morphiniques majeurs pour les patients IRCT.

PARTIE II : MORPHODIAL, enquête prospective observationnelle sur la tolérance et l'efficacité des morphiniques majeurs chez l'insuffisant rénal chronique terminal

1. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de décrire la tolérance des traitements par morphiniques majeurs, dans le traitement de douleurs non prétraitées par morphinique, chez le patient IRC de stade V (DFG inférieur à 15 mL/min) et pour une durée de traitement d'au moins 72 heures.

L'objectif secondaire de l'étude est d'étudier l'efficacité de ces morphiniques majeurs dans le traitement des douleurs du patient IRC de stade V, pour une durée d'au moins 72 heures.

2. Matériel et méthode

MORPHODIAL est une étude prospective observationnelle multicentrique régionale menée en Alsace dans les centres médicaux de dialyse suivants :

- Centres de l'association AURAL (Colmar, Haguenau, Mulhouse, Sainte-Anne et Strasbourg),
- Hôpitaux Civils de Colmar (HCC),
- Centre Hospitalier (CH) d'Haguenau,
- CH de Mulhouse,
- Clinique Sainte-Anne,
- Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

Les inclusions ont été ouvertes de décembre 2016 à août 2017 (9 mois).

2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion dans MORPHODIAL sont :

- Age supérieur ou égal à 18 ans,

- Insuffisance rénale chronique de stade V selon la classification de la HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a),
- Douleur aiguë ou chronique,
- Initiation d'un traitement par morphinique majeur : fentanyl, hydromorphone, morphine et oxycodone,
- Durée de traitement de 72 heures minimum,
- Toutes voies d'administration (*per os*, intraveineux, sous-cutanée, sublinguale, transdermique *etc.*),
- Période de wash-out minimale autorisée de 14 jours (chez les patients précédemment traités par morphiniques majeurs).

Les critères d'exclusion de l'étude sont :

- Age inférieur à 18 ans,
- Traitement des douleurs post-opératoires de moins de 72 heures,
- Patients non communicants,
- Hypersensibilité ou intolérance connue aux morphiniques majeurs.

2.2. Critères d'évaluation

Pour l'étude de la tolérance, nous avons choisi comme critère principal d'évaluation, l'apparition ou l'aggravation d'effets indésirables imputables aux morphiniques. Le recueil des effets indésirables a été réalisé par les médecins prescripteurs lors de 3 visites de suivi à J7, J14 et J28. L'imputabilité de l'effet indésirable au morphinique était décidée par le prescripteur. Les effets indésirables mentionnés dans l'étude sont ceux habituellement rencontrés avec l'utilisation des morphiniques dans la population générale et retrouvés dans les RCP des morphiniques majeurs (VIDAL, n.d.) : somnolence, hallucination, vertiges, chute, confusion, céphalées, dyspnée, bradypnée, bronchospasme, vomissements, constipation nécessitant des lavements, nausées, syndrome occlusif, myoclonies. L'apparition ou l'aggravation de la somnolence a été objectivée grâce à l'échelle de Rudkin, échelle validée scientifiquement (Figure 15) (RUDKIN and OSBORN, 1992).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">□ Patient éveillé, orienté (1)□ Somnolent (2)□ Yeux fermés répondant à l'appel (3)□ Yeux fermés répondant à une stimulation tactile légère (4)□ Yeux fermés ne répondant pas à une stimulation tactile légère (5) |
|---|

Figure 15 : Echelle d'évaluation de la somnolence de Rudkin.

Nous avons intégré à l'étude de la tolérance la notion d'événements indésirables graves imputables au traitement par morphinique (CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'ILE DE FRANCE, 2016) :

- Hospitalisation,
- Prolongation d'une hospitalisation,
- Mise en jeu du pronostic vital,
- Invalidité ou incapacité,
- Décès.

Concernant l'efficacité du traitement, le critère d'évaluation principal est la diminution de l'intensité de la douleur, objectivée par autoévaluation, *via* les échelles de mesure de la douleur : l'EVS ou l'EN. Les valeurs obtenues grâce aux EVS ou EN ont été comparées pour chaque patient, soit par rapport à la valeur obtenues à J0 soit par rapport à la valeur de la visite précédente. La comparaison est faite sur les EVS ressenties au moment présent de la visite, la plus intense depuis les 8 derniers jours et habituelle depuis les 8 derniers jours. L'intensité de la douleur est définie comme légère pour un score EVS de 0 à 3, modérée pour un score de 4 à 7 et sévère de 8 à 10.

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité sont des critères de retentissement de la douleur sur la qualité de vie du patient. L'efficacité est définie par une diminution des scores d'impact de la douleur sur la qualité de vie. Pour cela, nous avons utilisé un questionnaire de qualité de vie validé scientifiquement : le questionnaire concis de la douleur (Annexe 1).

Les critères notés sont :

- L'humeur
- La capacité à marcher
- Le travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)
- La relation avec les autres
- Le sommeil
- Le goût de vivre.

Dans ce questionnaire, le patient attribuait à chaque critère de qualité de vie un score de 0 à 10, représentant l'impact de la douleur sur le critère. La valeur zéro correspond à une absence d'impact de la douleur sur le critère de qualité de vie et 10 à une gêne totale due à la douleur. Ce questionnaire nécessitait que le patient soit communicant et avec un niveau courant de compréhension du français, ce qui était laissé à l'appréciation du prescripteur. Chaque critère de qualité de vie a été analysé indépendamment pour chaque patient. Les valeurs attribuées ont été comparées à la fois par rapport à la valeur à J0 et par rapport à la valeur obtenue à la visite précédente.

2.3. Sources de données

Le recueil des données de tolérance a été réalisé par les médecins prescripteurs et le recueil des données d'efficacité par les patients.

Plusieurs carnets de recueil de données ont été réalisés pour l'étude MORPHODIAL :

- **Carnet prescripteur « inclusion »** (Annexe 2) :

Ce carnet était à compléter par le prescripteur, le jour de l'initiation du traitement, c'est-à-dire le jour de l'inclusion dans MORPHODIAL.

Ce carnet comprend :

- une évaluation de la douleur (intensité et causes),
- les antécédents médicaux des patients pouvant avoir une influence sur la douleur et son traitement,

- une échelle de somnolence de Rudkin servant de mesure de base avant le traitement par morphinique,
- le traitement par morphinique prescrit et sa posologie,
- les traitements antalgiques associés (palier I, palier II, anti-épileptiques),
- les traitements éventuels par hypnotiques et/ou médicaments pouvant altérer la vigilance et/ou psychotropes,
- les traitements par médicaments laxatifs ou antiémétiques.

Ce carnet a permis de recueillir des données avant l'initiation du traitement afin de permettre la comparaison après l'initiation du traitement.

- Carnet prescripteur évaluations à J7, J14 et J28 (Annexe 3) :

Le carnet prescripteur « évaluation à J7, J14 et J28 » était à compléter par le prescripteur, aux visites de suivi J7, J14 et J28. Lorsque le traitement par morphinique était suspendu avant la fin du premier mois de traitement, le prescripteur remplissait uniquement le dernier carnet de fin de traitement et pas ceux des visites de suivi suivantes.

Dans ce carnet, le prescripteur indiquait :

- les modifications du traitement par morphinique (molécule, posologie) et leurs motifs,
- les arrêts de traitement et leurs motifs,
- les événements indésirables,
- les événements indésirables graves.

- Carnet d'évaluation patient (Annexe 4) :

Le carnet « d'évaluation patient » était à compléter par le patient, à chaque visite de suivi, pendant un mois.

Il comprend une évaluation de l'intensité de la douleur par EN ainsi que le questionnaire concis de la douleur d'évaluation de retentissement de la douleur sur la qualité de vie.

Le dossier médical patient informatisé répertorié dans le logiciel SINED a été utilisé pour récolter des informations complémentaires non renseignées par le prescripteur dans les carnets de suivi.

2.4. Schéma général de l'étude

MORPHODIAL a été présentée, préalablement au début des inclusions, aux médecins du groupement CERRENE (CErcle de Recherche de Réflexion et d'Etude en NEphrologie) d'Alsace, des services de néphrologie des HUS ainsi qu'au comité scientifique de l'association AURAL pour validation.

Avant inclusion, le patient prenait connaissance du formulaire d'information et de consentement reprenant les informations de l'étude et précisant l'absence de modification de sa prise en charge (Annexe 5). Pour que le patient fasse partie de l'étude, il devait signer ce formulaire. Pour chaque patient, le recueil de données s'est déroulé durant un mois au maximum. Le schéma du recueil de données est résumé dans la Figure 16.

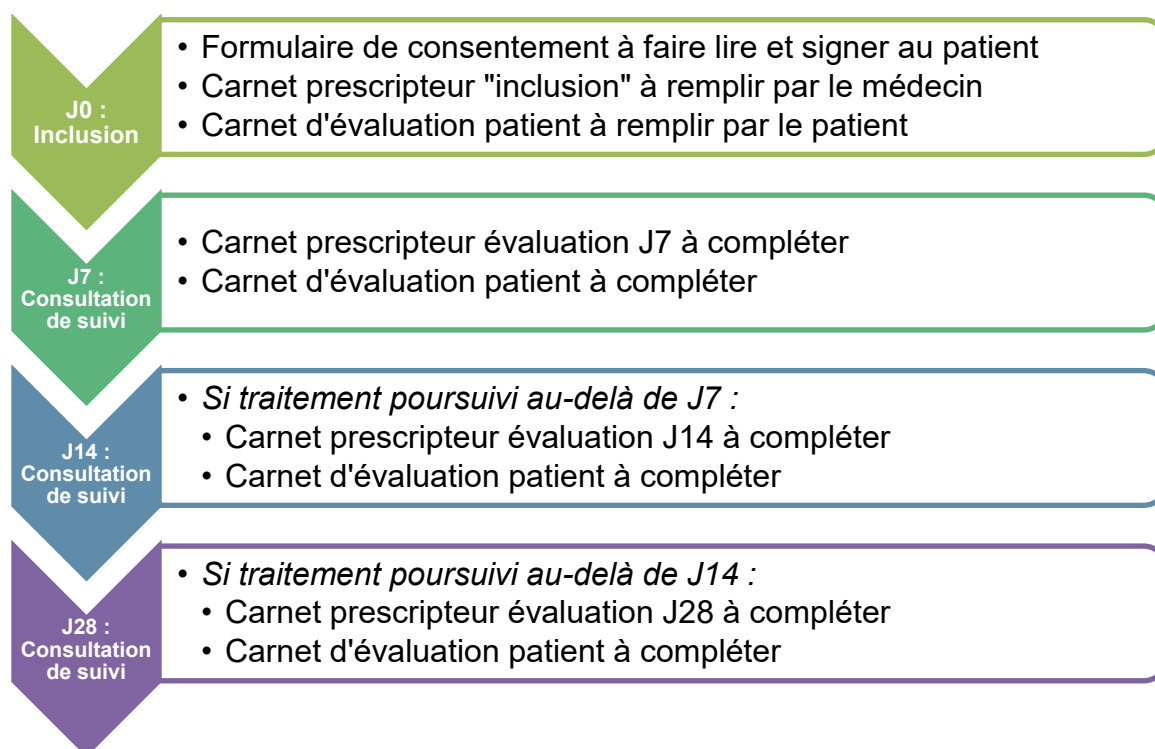


Figure 16 : Déroulement de l'étude MORPHODIAL.

2.5. Déclaration au comité de protection des personnes (CPP)

MORPHODIAL est une étude observationnelle correspondant aux recherches non interventionnelles, sur l'être humain, prospectives de catégorie 3 mentionnées au 3° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique (CSP). L'étude ayant démarré avant la date de parution du décret d'application n°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquants la personne humaine (Loi Jardé), le CPP n'a pas encore été sollicité à ce jour.

2.6. Analyse statistique

Chaque dossier patient a été anonymisé en attribuant un numéro par ordre d'inclusion. Les données recueillies ont été rassemblées dans un tableur informatique Excel® pour analyse. Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée. Les données identifiées comme non-valides n'ont pas été incluses dans l'analyse.

Les résultats sont étudiés par une analyse description simple. L'analyse descriptive des données qualitatives est faite en termes d'effectifs et de proportions pour chaque catégorie. Pour les données quantitatives, les résultats sont exprimés par des paramètres de position (pourcentage, moyenne, intervalles) et de dispersion (variance, écart-type).

La comparaison des variations d'intensité de douleur avant et après initiation du traitement par opioïdes, objectivée par la valeur de l'E.N, est faite pour chaque patient :

- Entre les valeurs obtenues aux dates J7, J14 et J28 par rapport à la valeur de J0.
- Entre la valeur obtenue au jour de la visite par rapport à la valeur de la visite précédente.

Pour le critère secondaire d'efficacité, la comparaison des scores obtenus pour chaque critère de qualité de vie est faite pour chaque patient :

- Entre les valeurs obtenues aux dates J7, J14 et J28 par rapport à la valeur de J0.
- Entre la valeur obtenue au jour de la visite par rapport à la valeur de la visite précédente.

La normalité des valeurs obtenues a été testée par un test de Shapiro-Wilk. Les distributions obtenues ne suivant pas une loi normale, l'analyse est faite par un test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon sur données appariées (échantillon $n < 20$). Les tests sont considérés comme significatifs au risque de première espèce α de 5%.

3. Résultats

3.1. Nombre d'inclusions

Durant les 9 mois de l'étude, 16 patients ont été screenés pour participer à MORPHODIAL.

Parmi ces 16 patients, 5 n'ont finalement pas participé à l'étude :

- Patients ayant refusé de participer à l'étude : $n = 2$,
- Patient traité moins de 72 heures par un morphinique : $n = 1$,
- Patient dont les données n'ont pas été recueillies : $n = 1$,
- Patient ayant une insuffisance rénale aiguë : $n = 1$.

Le nombre final est de 11 patients inclus dans MORPHODIAL (Figure 17).

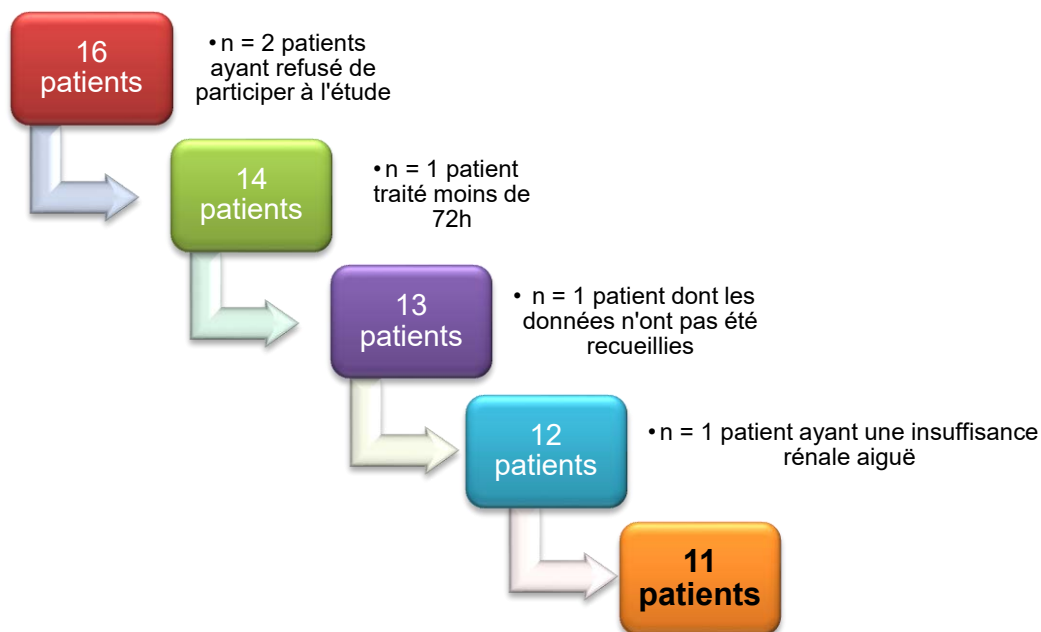


Figure 17 : Diagramme d'inclusion des patients dans MORPHODIAL.

3.2. Caractéristiques générales des patients

Onze patients ont été inclus dans MORPHODIAL avec un *sex ratio* H/F de 2,7. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 69 ans [min : 22 ans ; max : 84 ans]. La médiane d'âge était de 79 ans. La totalité des patients était traitée par hémodialyse (n = 11). Au moment de l'initiation du traitement par morphinique, le traitement par hémodialyse était initié en moyenne depuis 13 mois [min : 3 mois ; max : 36 mois]. Deux des patients sont suivis par les équipes de l'AURAL et 9 patients par les équipes des HUS.

Les principales comorbidités des patients sont récapitulées dans le tableau ci-dessous (Tableau VIII). Trois patients sur 11 n'ont aucune comorbidité (parmi celles définies dans la méthodologie). Le nombre moyen de comorbidités par patient dans notre échantillon est de 2 [min : 0 ; max : 5] et plus d'un tiers des patients présente un diabète et/ou un cancer lors de l'initiation du traitement.

Tableau VIII : Principales comorbidités des patients inclus dans MORPHODIAL.

	Nombre de patients (n = 11)
Cancer	4
Diabète	4
Bronchopneumopathie chronique obstructive	2
Troubles cognitifs	1
Troubles de la marche	1
Syndrome dépressif	1
Troubles psychiatriques	0
Amputation	0
Insuffisance hépatique	0
Dénutrition	3
Prostatisme	2

3.3. Caractéristiques de la douleur à l'initiation du traitement

La valeur moyenne initiale de l'EVS ou de l'EN des patients était de 7/10 [min : 4 ; max : 10], avant tout traitement par morphinique majeur. Huit patients ont déclaré ressentir une douleur d'intensité modérée ($4 \leq \text{EVS} \leq 7$) et 2 patients une douleur d'intensité sévère ($\text{EVS} \geq 8$). Les traitements prescrits étaient indiqués dans le traitement de poussées aiguës douloureuses sur fond de douleur chronique.

Les étiologies des différentes douleurs ressenties par les patients sont récapitulées dans le tableau ci-dessous (Tableau IX). Les douleurs ostéoarticulaires sont les plus fréquemment rencontrées chez nos patients (n=6) puis les douleurs vasculaires (n=4) et les douleurs neuropathiques (n=3). Trois patients étaient traités pour une douleur vasculaire associée à une douleur neuropathique. Aucun patient n'a été traité pour une douleur neuropathique seule. Un patient avait une douleur nociceptive due à une brûlure du visage et un patient présentait une douleur suite à un hématome de la cuisse d'environ 30 centimètres.

Tableau IX : Etiologies de la douleur à l'initiation.

	Nombre de patients
Céphalées	0
Douleur vasculaire	4
Douleur ostéo-articulaire	6
- Arthrite	1
- Arthrose	4
- Sciatique	1
- Fracture	0
Douleur neuropathique	3
Douleur digestive	0
Autre	2

Huit des 11 patients ont une seule étiologie de la douleur, 2 patients ont deux étiologies de la douleur associées (association d'une douleur d'origine vasculaire et neuropathique) et pour un patient, une association d'une douleur ostéoarticulaire, d'une douleur neuropathique et d'une douleur vasculaire.

3.4. Traitements pharmacologiques de la douleur à l'initiation

3.4.1. Traitements antalgiques associés

Avant initiation du traitement par morphinique majeur, tous les patients avaient au moins un médicament antalgique prescrit dans leur traitement médicamenteux habituel. Le nombre moyen d'antalgiques hors morphiniques majeurs prescrits était de 2 médicaments par patient [min : 1 ; max : 3]. Tous les patients avaient une prescription de paracétamol par voie orale en prise systématique (n=7) ou à la demande (n=4). Les posologies variaient de 1 gramme à 4 grammes de paracétamol par jour. Le néfopam par voie orale était prescrit chez 3 patients, en prise à la demande. Un patient avait une prescription d'AINS en application locale et aucun patient n'était traité par AINS par voie systémique. Un patient avait une prescription de thiocochicoside à visée antalgique.

L'ensemble des traitements antalgiques associés qui étaient prescrits avant l'initiation du traitement par morphinique sont récapitulés dans la figure ci-dessous (Figure 18).

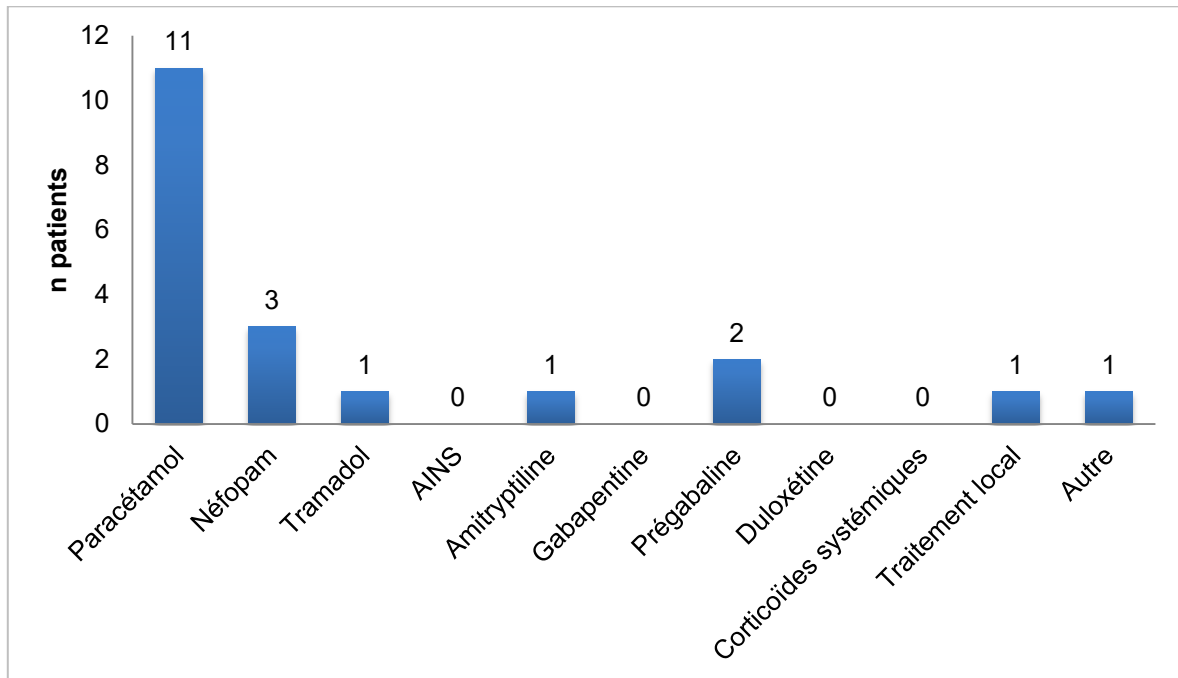


Figure 18 : Traitements antalgiques associés prescrits avant l'initiation du traitement par morphinique majeur.

3.4.2. Autres traitements médicamenteux associés

Six patients étaient traités par au moins un médicament pouvant altérer la vigilance (54,5%) :

- N = 5 patients par une benzodiazépine ou une molécule apparentée aux benzodiazépines : bromazépan (n=1), diazépan (n=1), oxazépan (n=2), zopiclone (n=1),
- N = 1 patient par un médicament psychotrope non précisé,
- N = 1 patient par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine : citalopram,
- N = 1 patient par un médicament pouvant altérer la vigilance non précisé.

Deux patients ont reçu un traitement prophylactique contre la constipation induite par les opioïdes et deux patients un traitement contre les nausées et vomissements.

3.4.3. Traitement par morphinique majeur initié à J0

A J0, 7 patients ont eu une prescription de fentanyl par voie transdermique (TD) pour le traitement de fond de leur douleur. L'oxycodone par voie orale a été prescrite chez 3 patients sous forme à libération immédiate (LI) et chez 1 patient sous forme à libération prolongée (LP).

Les traitements prescrits sont récapitulés dans la Figure ci-dessous (Figure 19).

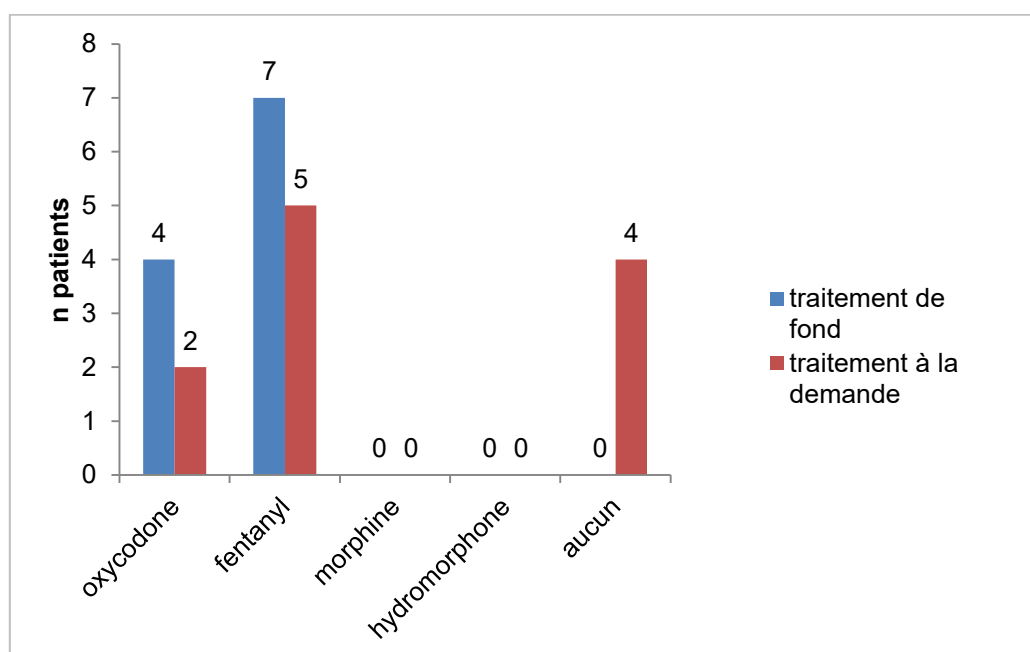


Figure 19 : Morphiniques majeurs prescrits à l'inclusion dans MORPHODIAL.

Le détail des prescriptions de chaque patient de l'étude est disponible en annexe (Annexe 6). Cinq patients ont débuté le traitement par du fentanyl par voie transdermique à une posologie de 12µg/h et 2 patients avec une posologie de 25µg/h. Pour l'oxycodone, 2 patients ont débuté avec une posologie journalière en traitement de fond à 5 mg, un patient à 20 mg et un patient à 40 mg.

3.4.4. Qualité de vie à J0

L'impact de la douleur sur des critères de qualité de vie est récapitulé dans la figure 20 ci-dessous. Pour la majorité des patients de l'étude, la douleur a un impact

modéré à sévère sur les critères de qualité de vie. Les deux critères les plus impactés sont les activités quotidiennes et le sommeil. Pour chaque critère étudié, deux patients ont noté que la douleur n'avait aucun impact. Ces patients étaient différents selon les critères.

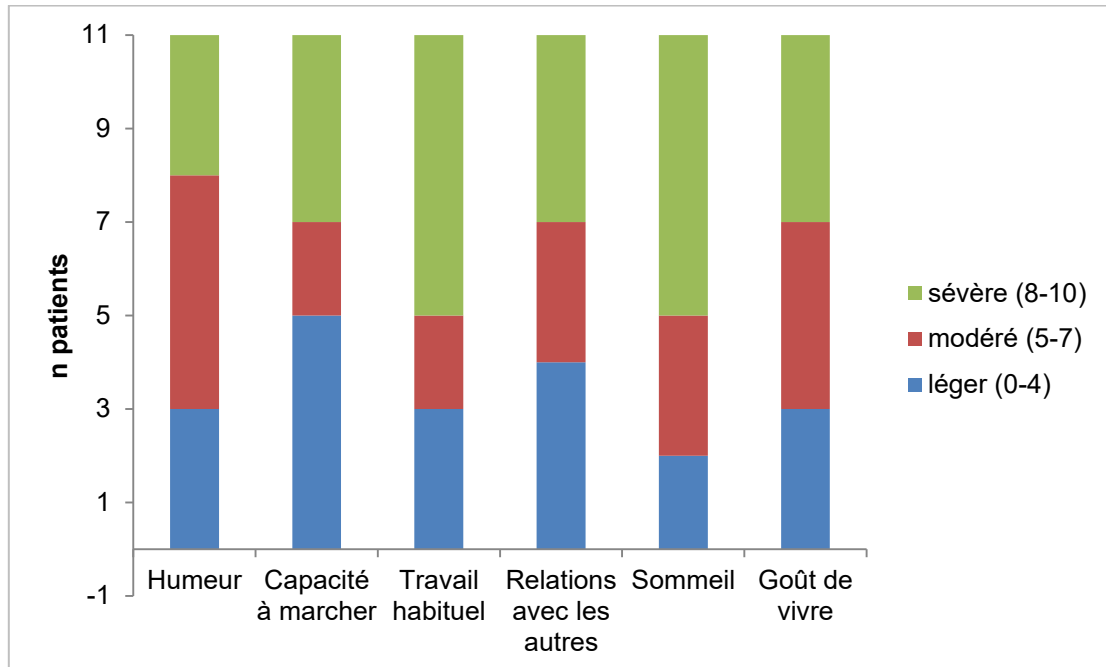


Figure 20 : Nombre de patients selon les scores d'impact de la douleur sur la qualité de vie à J0.

3.5. Evolution des traitements prescrits

3.5.1. Evolution du traitement par morphinique majeur

Les données d'évolution des traitements prescrits sont récapitulées en Annexe 6. Tous les patients inclus ont été traités par morphinique majeur pendant au moins une semaine complète (visites J0 et J7 effectuées). Au bout d'un mois de traitement, 5 patients étaient encore traités par morphiniques majeurs et 6 patients avaient arrêtés le traitement (Figure 21).

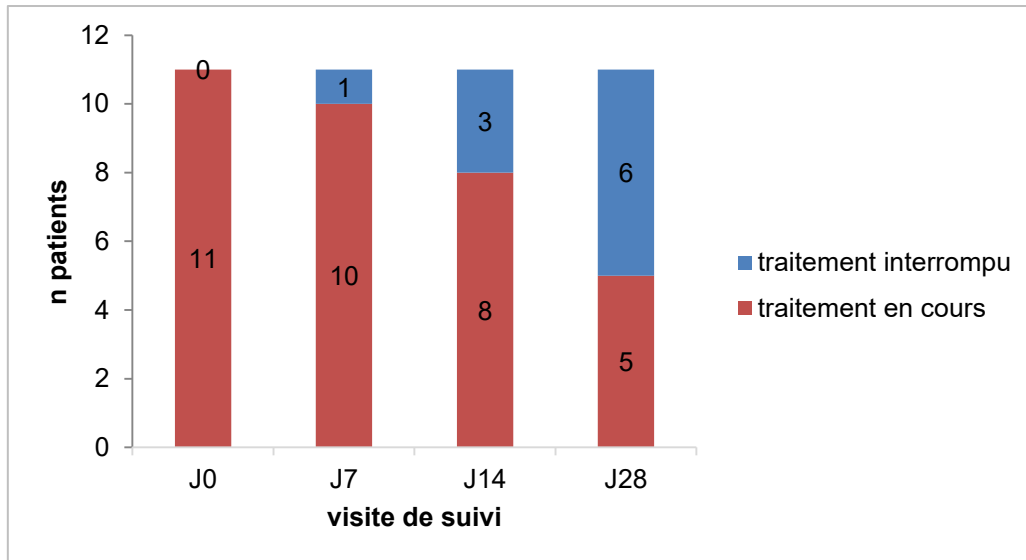


Figure 21 : Evolution du nombre de patients traités par morphinique lors de chaque visite de suivi.

Cinq traitements ont été arrêtés durant le premier mois car les symptômes avaient régressé et ne justifiaient plus de la prescription d'un morphinique majeur. Le traitement a été arrêté chez le 6^{ème} patient pour cause d'effets indésirables (sommolence et confusion).

Le traitement par morphinique a été modifié au moins une fois durant le premier mois chez 8 patients (molécule ou posologie). Le plus souvent, cette modification était une augmentation de posologie car le traitement n'était pas assez efficace. Dans deux cas, la posologie a été diminuée car les douleurs ont régressé. Pour un patient, le traitement par oxycodone a été modifié par manque d'efficacité. L'oxycodone a alors été remplacée par du fentanyl. Pour un autre patient, le traitement par fentanyl étant insuffisamment efficace, le médecin a prescrit de la morphine par voie orale (Figure 22).

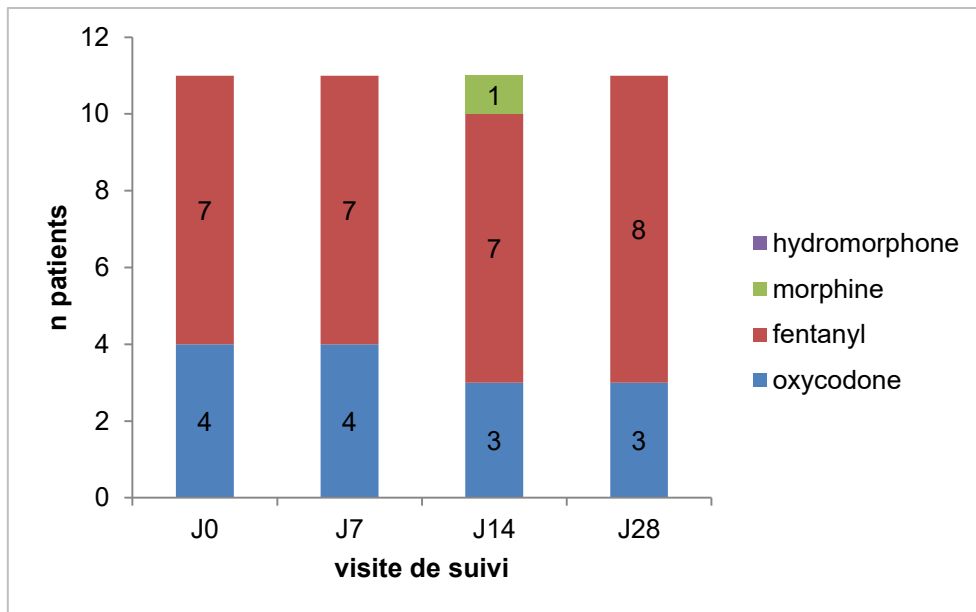


Figure 22 : Evolution des morphiniques prescrits.

3.5.2. Evolution des traitements associés

Pour 6 patients, aucun changement du traitement médicamenteux associé au morphinique majeur n'a été rapporté par les prescripteurs. Les posologies de paracétamol ont été modifiées chez deux patients : une augmentation de 3 grammes à 4 grammes par 24 heures à J14 et une diminution de 4 grammes à 3 grammes par 24 heures à J7. A J28, les modifications de traitements associés étaient :

- arrêt du néfopam chez 1 patient,
- augmentation de posologie d'une benzodiazépine chez 1 patient,
- ajout de prégabaline chez 2 patients.

3.6. Critère principal de tolérance

3.6.1. Effets indésirables imputables aux morphiniques

Le critère principal d'évaluation de la tolérance a été défini comme l'apparition ou l'aggravation d'effets indésirables imputables au traitement par morphinique majeur.

Les effets indésirables rencontrés pour chaque patient sont récapitulés dans l'Annexe 6. Cinq patients sur 11 n'ont déclaré aucun effet indésirable imputable au morphinique au cours de l'étude. Lors de la première semaine de traitement (J0 à J7), les effets indésirables recensés étaient des céphalées, une somnolence, une confusion, une constipation, des nausées et vertiges (Figure 23).

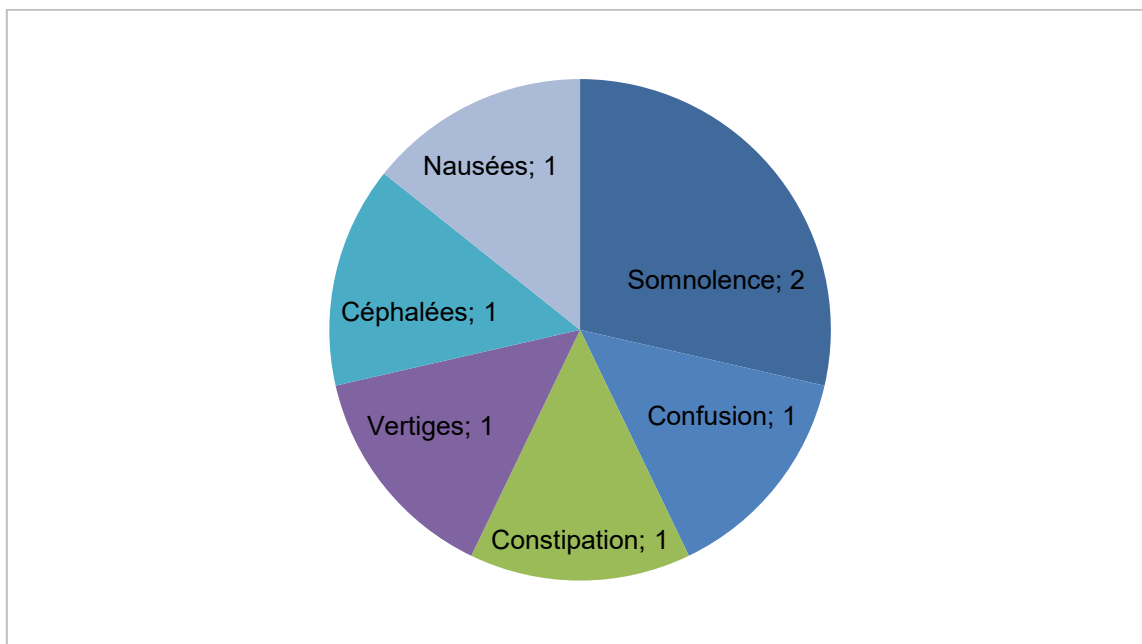


Figure 23 : Nombre d'effets indésirables déclarés entre J0 et J7.

A J14, seul le patient présentant des céphalées durant la première semaine avait toujours le même effet indésirable en cours. Deux autres patients ont développé une somnolence durant cette deuxième semaine (Figure 24).

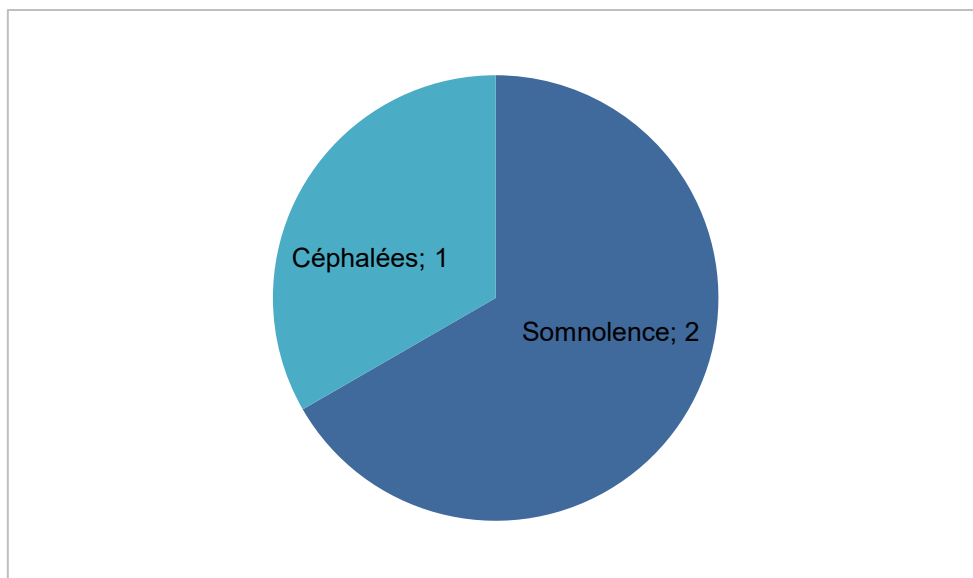


Figure 24 : Nombre d'effets indésirables déclarés entre J7 et J14.

A J28, les deux patients somnolents à J14, présentaient toujours une somnolence accompagnée d'une confusion. Un patient a présenté un épisode de constipation, un autre une somnolence et une dyspnée (Figure 25).

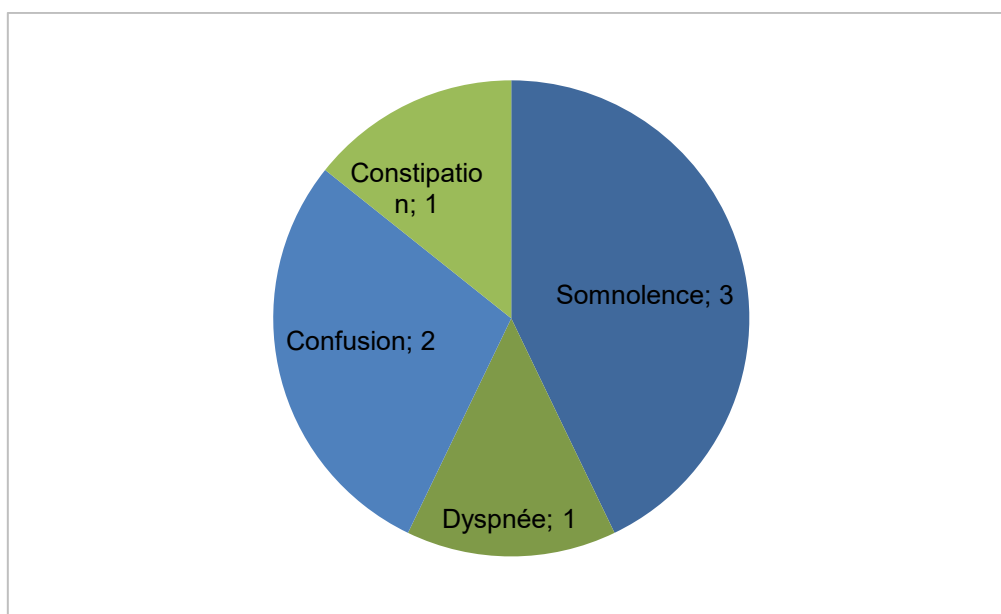


Figure 25 : Nombre d'effets indésirables déclarés entre J14 et J28.

Les deux patients ayant présenté des épisodes de constipation n'avaient pas reçu de prophylaxie médicamenteuse de la constipation.

Deux patients ont présenté une somnolence et une confusion avec un traitement par fentanyl par voie transdermique à la posologie de 25µg/h. La somnolence a disparu chez un patient après passage de l'oxycodone par voie orale au fentanyl par voie transdermique et chez un autre patient après diminution de posologie du fentanyl à 12µg/h. Chez tous ces patients, les effets secondaires se sont déclarés sans qu'il y ait eu de changement dans le traitement médicamenteux associé.

L'évaluation de la somnolence des patients durant la consultation a été détaillée grâce à l'échelle de Rudkin. Pour tous les patients, le score de Rudkin était égal à 1, c'est-à-dire patient éveillé et orienté. Pour un patient, ce score a été chiffré par le médecin à 2, c'est-à-dire patient somnolent, lors de la visite à J28. Pour 4 patients, le score de Rudkin n'était pas complété à toutes les visites.

3.6.2. Effets indésirables graves imputables aux morphiniques

Deux patients sur 11 ont présenté des effets indésirables graves potentiellement imputables au traitement par morphinique ayant nécessité une hospitalisation.

- Le premier patient a présenté l'apparition d'une confusion avec désorientation à son domicile durant la première semaine de traitement. La prescription était : Fentanyl 25µg/h dispositif transdermique et Fentanyl 100µg transmuqueux à la demande. La diminution de la posologie du patch à 12µg/h et la prise en charge hospitalière ont permis la disparition des symptômes.
- Le deuxième patient a présenté au cours de la 3^{ème} semaine de traitement une dyspnée, une somnolence et une confusion. La somnolence était déjà présente lors de la visite précédente en l'absence de confusion et de dyspnée. Lorsque le patient a développé ces symptômes, le traitement par morphinique avait été modifié quelques jours auparavant par le médecin traitant devant un manque d'efficacité du Fentanyl dispositif transdermique 25µg/h sur la douleur. Le médecin traitant avait remplacé le fentanyl par de la morphine à libération prolongée à la posologie de 60mg par jour et à libération immédiate à la demande pour le traitement des ADP. Les symptômes ont été reversés par l'administration de naloxone en milieu hospitalier et le traitement a été

réintroduit avec du fentanyl dispositif transdermique 25µg/h sans réapparition d'effets indésirables.

Aucune prolongation d'hospitalisation, invalidité ou incapacité, décès, n'ont été rencontrés au cours de l'étude.

3.7. Critère principal d'efficacité

Le critère principal d'efficacité du traitement par morphinique est la diminution significative de l'intensité de la douleur, objectivée par la mesure obtenue les échelles EVS ou EN. Les valeurs ont été comparées par rapport à J0, à chaque semaine et entre la fin du traitement et le début du traitement. Pour rappel, 11 patients ont effectué les visites de suivi de J0 et J7, 10 patients celle de J14 et 8 patients celle de J28. Après initiation du traitement par morphinique, les intensités douloureuses moyennes au moment présent à J7, J14 et J28 sont significativement différentes de J0 au risque de 5%. Les intensités douloureuses moyennes les plus intenses ne sont significativement différentes qu'entre J14 et J0. Il n'y a pas de différence significative entre les EVS habituelles quelle que soit la visite. Les figures ci-dessous présentent les comparaisons des moyennes de la valeur de l'EVS ou EN ressenties au moment présent, la plus intense depuis 8 jours et habituelle depuis 8 jours (Figure 26, Figure 27, Figure 28).

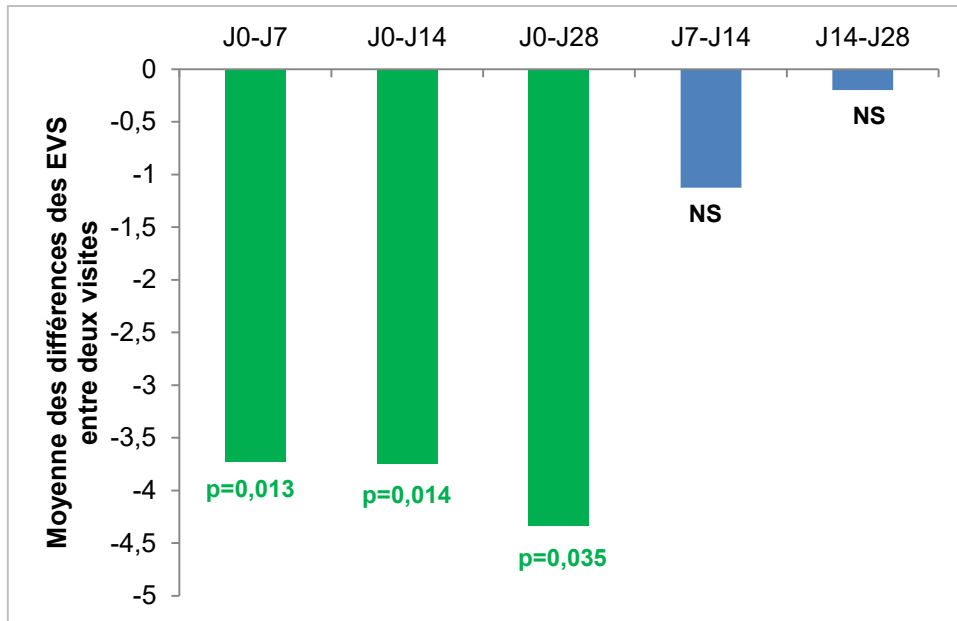


Figure 26 : Comparaison de l'intensité douloureuse au moment présent entre les visites de suivi.

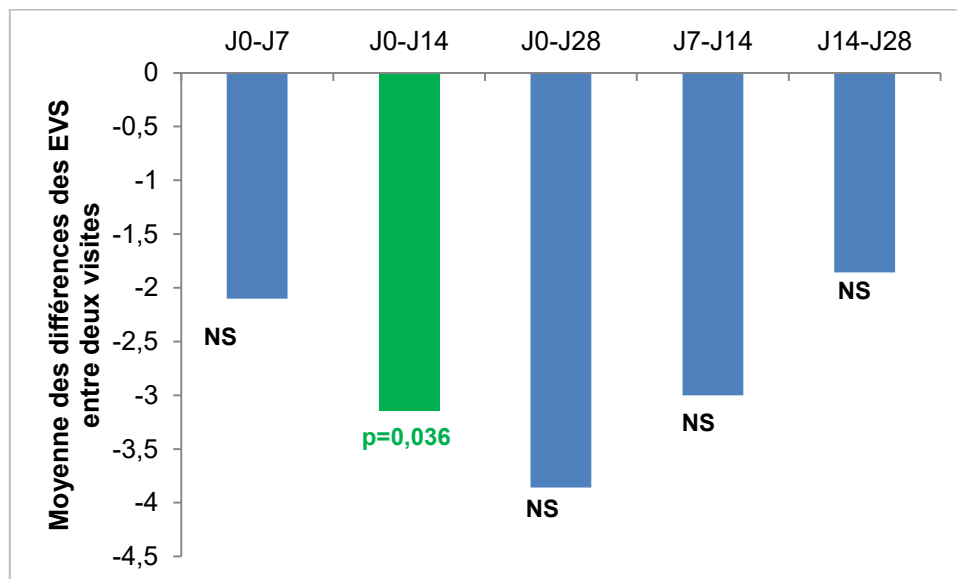


Figure 27 : Comparaison de l'intensité douloureuse la plus intense depuis 8 jours entre les visites de suivi.

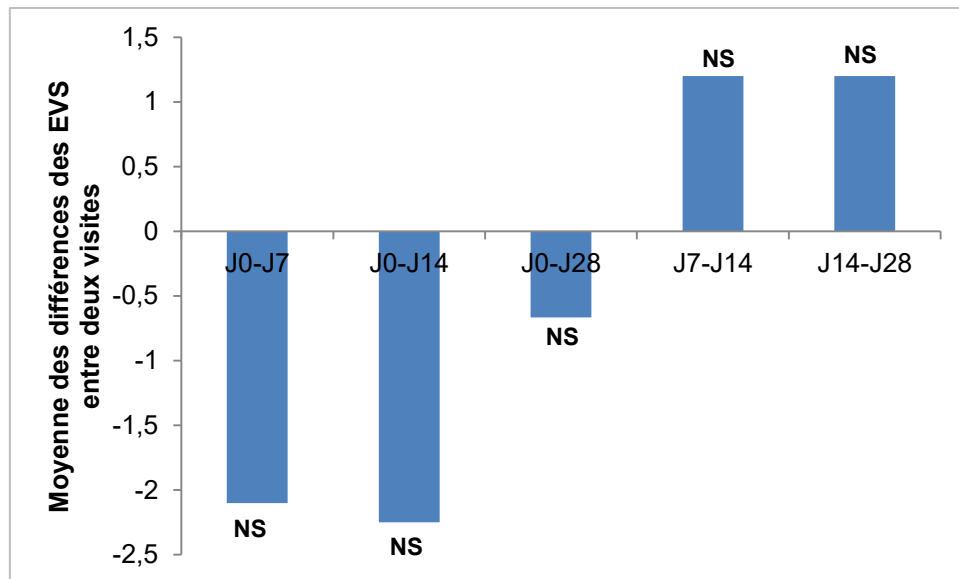


Figure 28 : Comparaison de l'intensité de la douleur habituelle depuis 8 jours entre les visites de suivi.

3.8. Critère secondaire d'efficacité

Six critères de qualité de vie ont été étudiés en chiffrant l'impact de la douleur sur ces critères. Les scores obtenus ont été comparés entre les différentes visites. Les scores sont significativement différents pour :

- L'humeur entre les visites J7 et J0 ($p=0,013$) (Figure 29)
- Le sommeil entre les visites J14 et J0 ($p=0,035$) (Figure 33)
- Le goût de vivre entre les visites J7 et J0 ($p=0,015$) et J14 et J0 ($p=0,036$) (Figure 34)

Il n'y a pas de différence significative entre les scores après initiation de morphinique sur les critères de marche, travail et relations avec les autres (Figures 30, 31, 32).

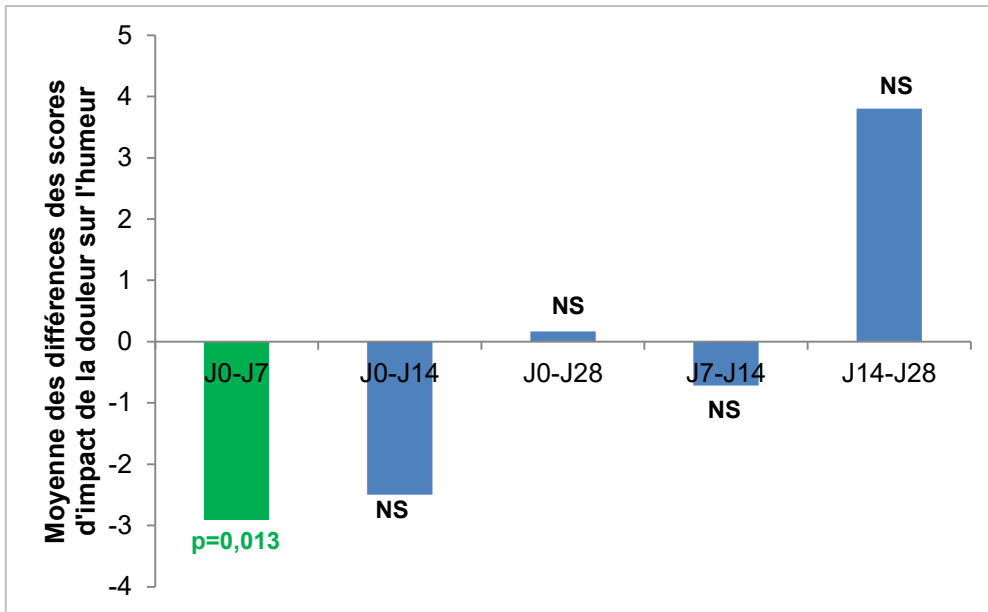


Figure 29 : Comparaison des scores d'impact de la douleur sur l'humeur entre les visites de suivi.

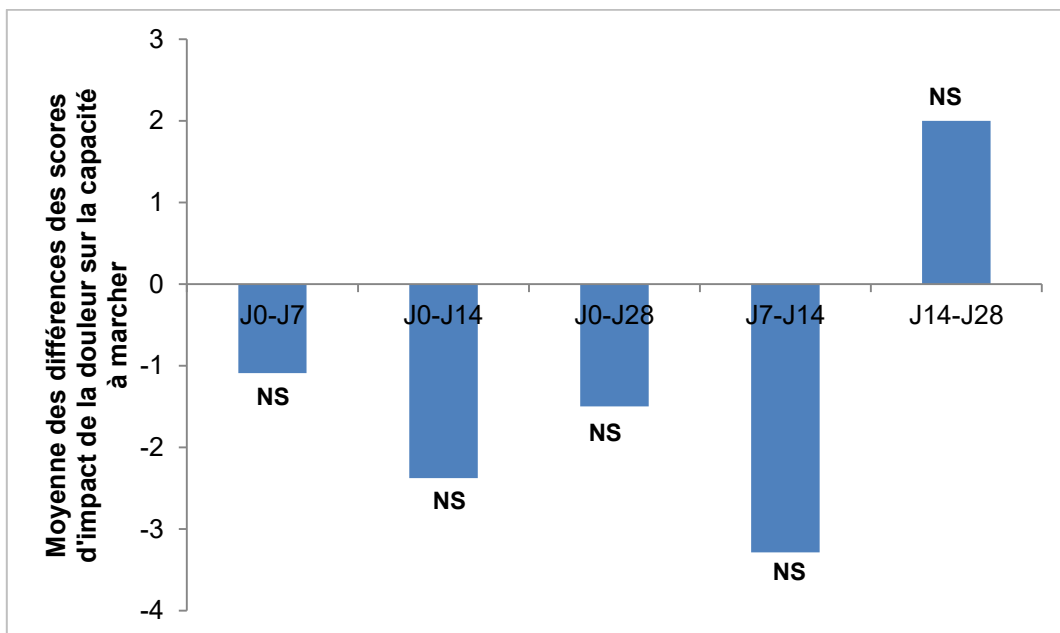


Figure 30 : Comparaison des scores d'impact de la douleur sur la capacité à marcher entre les visites de suivi.

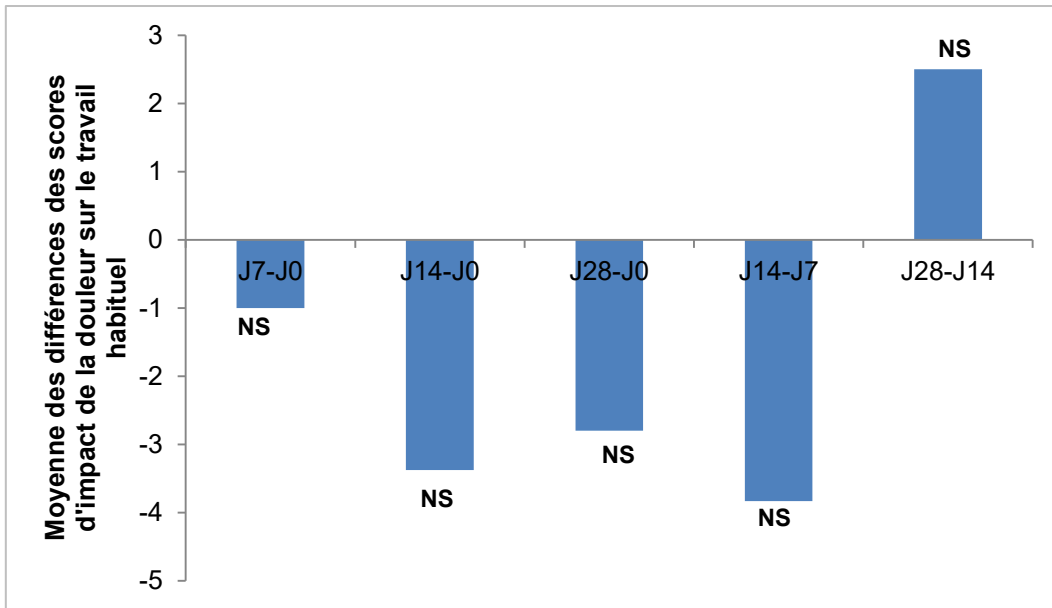


Figure 31 : Comparaison des scores d'impact de la douleur sur le travail habituel entre les visites de suivi.

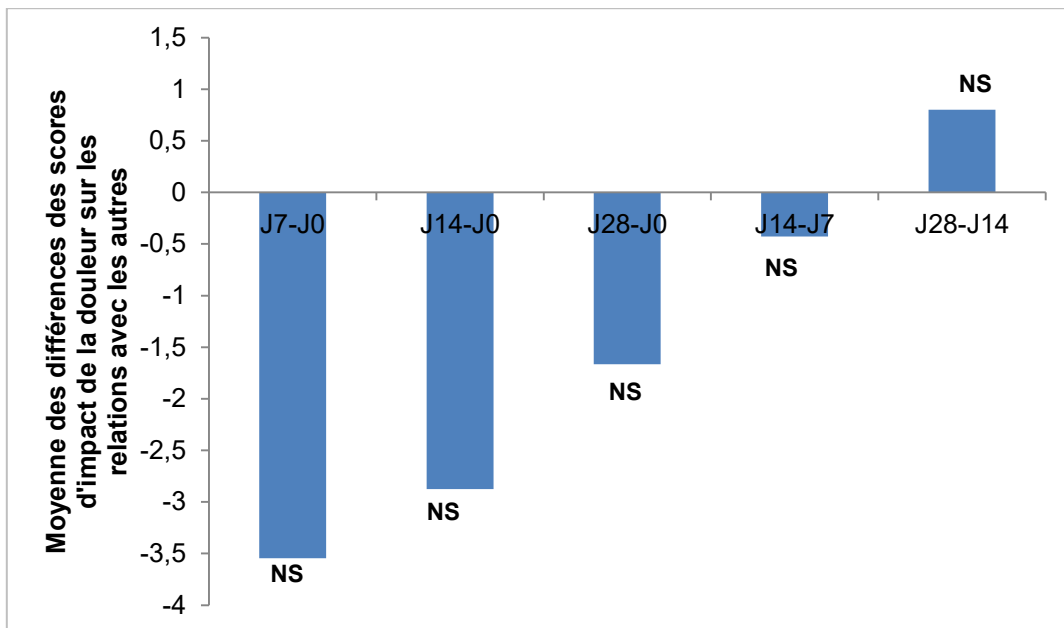


Figure 32 : Comparaison des scores d'impact de la douleur sur les relations avec les autres entre les visites de suivi.

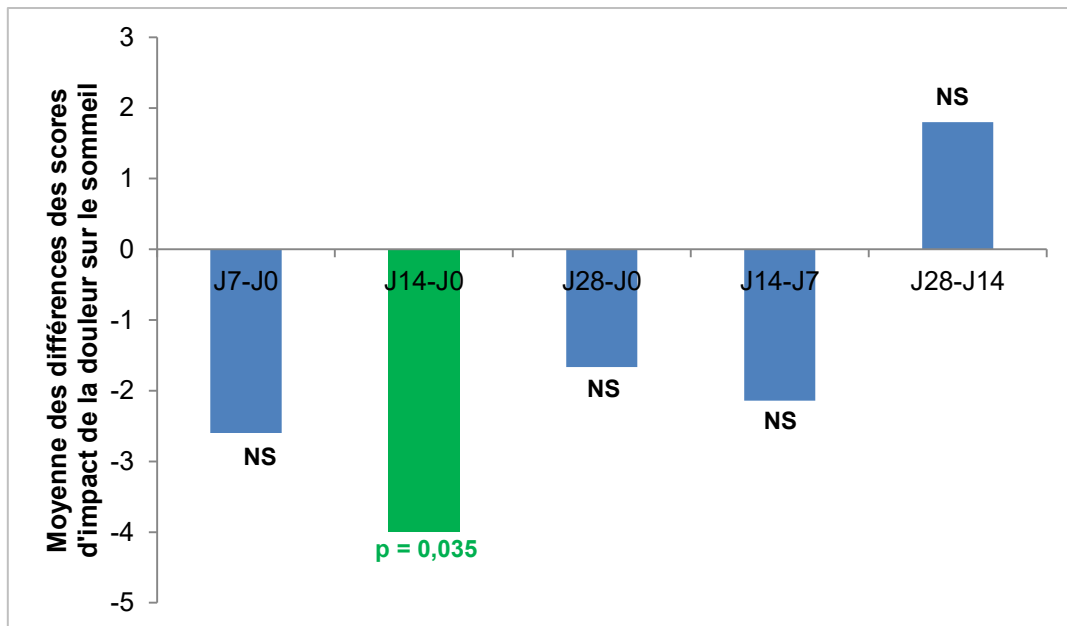


Figure 33 : Comparaison des scores d'impact de la douleur sur le sommeil entre les visites de suivi.

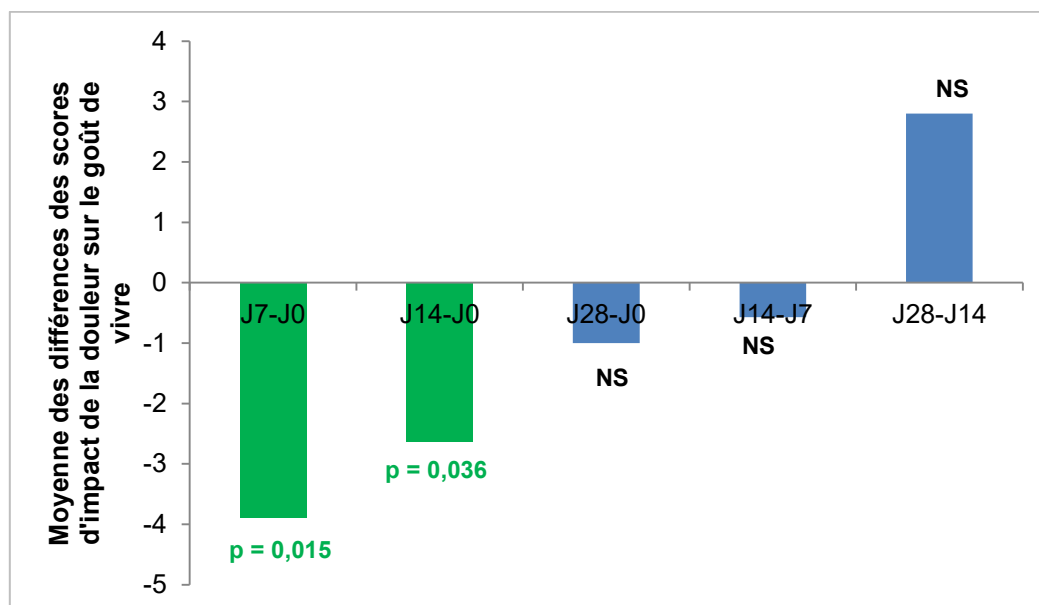


Figure 34 : Différence de scores d'impact de la douleur sur le goût de vivre entre les visites de suivi.

4. Discussion

L'objectif de notre étude était de décrire la tolérance des traitements par morphiniques majeurs, dans le traitement de douleurs non prétraitées par morphinique, chez le patient IRC de stade V et pour une durée de traitement d'au moins 72 heures. L'objectif secondaire était d'étudier l'efficacité de ces traitements dans la prise en charge de la douleur.

4.1. Caractéristiques générales de la cohorte de l'étude

Les caractéristiques générales des patients inclus dans notre étude correspondent aux données épidémiologiques de 2014 du réseau REIN. Dans notre cohorte, l'âge moyen des patients est de 69 ans contre 64 ans d'âge moyen des patients dialysés en France en 2014. Nous avons aussi plus d'hommes que de femmes (*sex ratio* = 2,7). Cette différence est plus élevée que dans la population française dialysée (*sex ratio* = 1,6) (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016).

4.2. La douleur chez le patient IRCT

Les patients inclus dans l'étude avaient majoritairement une douleur d'intensité modérée à sévère à J0 malgré des traitements antalgiques, sauf pour deux patients non traités pour leur douleur neuropathique (patients 7 et 8). Cette tendance se retrouve pour la majorité des patients IRCT dans la littérature. Des études montrent en effet que de nombreux patients IRCT ont un traitement antalgique qui ne soulage pas leur douleur (DAVISON, 2003; NAGGAR et al., 2017). De plus, 45% de nos patients présentaient une douleur d'étiologie multifactorielle avec environ deux mécanismes douloureux, ce qui rend sa prise en charge complexe.

Les douleurs ostéoarticulaires sont les plus fréquentes dans notre cohorte (54,5%) comme dans la littérature (61,3%) (ATKINSON et al., 2014; DAVISON et al., 2014; GAMONDI et al., 2013; HSU et al., 2014). Après les douleurs ostéoarticulaires, les

douleurs vasculaires sont les plus fréquentes (36,3%) puis les douleurs neuropathiques (27,3%). Dans la littérature, les résultats sont concordant avec respectivement 10 à 30% de douleurs vasculaires et 12,6 à 41,2% de douleurs neuropathiques selon les études (BARAKZOY and MOSS, 2006; BRKOVIC et al., 2016; DAVISON, 2003; DAVISON et al., 2014; MURPHY et al., 2009).

Nos résultats confirment aussi que la douleur a un impact sur divers composants de la qualité de vie (SKEVINGTON, 1998). En effet, chez tous nos patients, la douleur altère le travail habituel et le sommeil, ce qui est une conséquence fréquente des douleurs chroniques. Cet impact est coté majoritairement comme modéré à sévère. L'altération du sommeil chez le patient IRCT est souvent citée dans la littérature. Plus de 3 patients dialysés sur 4, algiques ou non, présentent dès le début du traitement de suppléance une altération de la qualité du sommeil (CHEN et al., 2016).

4.3. Le traitement initié

Tous les patients de notre cohorte avaient au moins une prescription antalgique avant l'inclusion, avec une moyenne de 2 molécules par patient. De plus, tous les patients avaient une prescription d'au moins un antalgique non morphinique et un seul patient avait une prescription d'un morphinique faible (tramadol). Dans une étude canadienne réalisée sur 205 patients dialysés, 32% des patients douloureux ne prenaient aucun traitement antalgique, 29% un antalgique non morphinique, 26% un opioïde faible et 10% un morphinique majeur (NAGGAR et al., 2017).

Notre étude montre aussi que seulement un patient a été traité par un antalgique de palier II (tramadol) avant l'initiation du traitement par morphinique majeur. Or, selon la classification des antalgiques de l'OMS, la prescription des morphiniques majeurs (antalgiques de palier III) intervient après utilisation d'un antalgique de palier II plus faible (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR, 2016). Dans notre étude, la tolérance et l'efficacité du tramadol chez le patient IRCT n'ont pas été étudiées. De plus, parmi les antalgiques de palier II, la codéine n'est pas recommandée dans la littérature car sa demi-vie est fortement augmentée et qu'une neurotoxicité a été décrite chez le patient IRCT (BOURQUIN and PETIGNAT,

2008; LAUNAY-VACHER et al., 2005; SANTORO et al., 2012). Le tramadol présente lui aussi des effets indésirables chez le patient IRCT avec une demi-vie augmentée, qui nécessite un espacement entre les prises (BOURQUIN and PETIGNAT, 2008; SANTORO et al., 2012). Il semble donc que chez le patient IRCT, l'échelle antalgique de l'OMS doit être adaptée en fonction de la tolérance au traitement. Des articles scientifiques suggèrent aussi que l'utilisation des trois paliers antalgiques de l'OMS chez le patient IRCT, nécessite des ajustements dans le choix des posologies et des molécules prescrites (BARAKZOY and MOSS, 2006).

On remarque qu'aucun patient de notre cohorte n'est traité par un AINS par voie systémique, ce qui correspond aux recommandations de l'ASN de 2012 (WILLIAMS et al., 2012). Au contraire dans des études précédentes, les auteurs signalaient une forte prescription d'AINS par voie générale chez les patients IRCT (WILLIAMS et al., 2012; ZHAN et al., 2017).

Dans notre étude, les médecins ont choisi majoritairement d'initier les traitements morphiniques par du fentanyl (n =7) et de l'oxycodone (n=3) pour le traitement de fond de la douleur. Les recommandations de Limoges 2010 indiquaient précédemment que l'oxycodone et le fentanyl sont les opioïdes de choix en cas d'insuffisance rénale, du fait de leur profil pharmacocinétique et des données de tolérance existant dans la littérature (VERGNE-SALLE et al., 2012).

Aucun traitement par hydromorphone n'a été initié. Même si l'hydromorphone est souvent citée dans la littérature comme morphinique de choix dans l'IRCT du fait de son métabolisme hépatique majoritaire (KONCICKI et al., 2015), les données de la littérature sont contradictoires sur la tolérance notamment avec une neurotoxicité importante (BABUL and DARKE, 1992; PARAMANANDAM et al., 2011). De plus, son maniement est compliqué du fait de l'absence d'interdoses disponibles sur le marché du médicament.

Aucun traitement par morphine n'a non plus été débuté à J0. En effet, dans la littérature, la morphine n'est pas recommandée chez le patient IRCT du fait des nombreux effets indésirables graves décrits liés à l'accumulation des métabolites actifs (KONCICKI et al., 2015; SANTORO et al., 2012).

De plus, seulement 3 traitements ont débuté avec une forme à libération immédiate. Pourtant, il paraît difficile d'initier et d'équilibrer un traitement antalgique avec du fentanyl transdermique qui est une forme à libération prolongée. Il serait plus approprié de débuter le traitement par une phase de titration avec de l'oxycodone à LI afin de trouver la dose la plus efficace et qui entraîne le moins d'effets indésirables. Une fois l'équilibre atteint, le traitement pourrait être poursuivi avec du fentanyl transdermique, chez le patient IRCT. Ce principe est retrouvé dans les recommandations de bonne pratique clinique sur l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses de la Société française d'évaluation et de traitement de la douleur, publiées en 2016. Ces recommandations précisent notamment d'initier les traitements par des formes à libération immédiate « par une phase de titration, notamment chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou respiratoire » (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR, 2016).

4.4. Tolérance au traitement

Cinq patients de notre étude n'ont présenté aucun effet indésirable durant le premier mois de traitement, ce qui présente un argument positif en faveur de l'utilisation du fentanyl et de l'oxycodone. Les effets indésirables survenus au début du traitement sont les mêmes que ceux rencontrés classiquement chez le patient normo-rénal : constipation, nausées, vomissements, somnolence et confusion. Ces symptômes ont régressé spontanément et rapidement au cours du traitement. Les nausées et vomissements sont très fréquents avec les morphiniques majeurs dans la population générale ($\geq 1/10$) (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017c, 2017d). Ils sont présents le plus souvent en début de traitement et s'estompent en deux à trois semaines. Les vertiges et la somnolence disparaissent généralement après quelques jours de traitement et sont très fréquents dans la population générale ($\geq 1/10$) (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017d, 2017c; BERTIN et al., 2008). Les traitements associés pris par les patients ont été peu changés au cours de l'étude, il est donc possible de faire l'hypothèse que ces effets indésirables sont bien dus au traitement par morphinique majeur.

Un point étonnant est la survenue d'une constipation chez seulement 2 patients sur les 9 patients de la cohorte qui n'ont pas reçu de prophylaxie laxative, alors que la constipation est un événement indésirable très fréquent des opioïdes ($\geq 1/10$) (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017d, 2017c). Dans une revue de la littérature de 2006, la constipation était présente en moyenne chez 53% des patients IRCT (8 à 52%) selon les études (MURTAGH et al., 2007). Nous n'avons cependant pas de données sur d'éventuelles automédications au domicile par les patients sans que les néphrologues soient informés.

D'après certains auteurs, l'utilisation de formes à libération prolongée dans le traitement prolongé des douleurs améliorerait la tolérance des patients au traitement. Les formes LP présenteraient une diminution du nombre de métabolites non excrétés en attente par rapport aux formes à libération immédiate (ATKINSON et al., 2014). Nos résultats ne permettent pas de préconiser l'utilisation de formes LP pour diminuer la survenue d'effets indésirables. Les formes à LI n'ont été utilisées que pour l'oxycodone dans le traitement de fond. Le fentanyl à LI était réservé aux pics douloureux ponctuels. Deux des 3 patients traités par oxycodone LI en traitement de fond de la douleur ont développé des effets indésirables de type somnolence, constipation et céphalées. Le 3^{ème} patient traité par oxycodone LI et le 4^{ème} patient traité par oxycodone LP n'ont pas présenté d'effets indésirables. Le faible nombre de patients ne permet pas de conclure à une préférence de forme pharmaceutique. Cependant, comme décrit précédemment, l'utilisation des formes à libération immédiate peut être intéressante pour la phase de titration avant d'initier un traitement à plus long terme par morphinique majeur à libération prolongée.

Ces résultats permettent de compléter les données qui sont limitées sur l'utilisation du fentanyl chez le patient IRCT. D'après nos données, il semblerait que le fentanyl présente peu d'effets indésirables chez le patient IRCT par rapport au patient normo-rénal. Un patient a tout de même présenté une confusion nécessitant son hospitalisation. La confusion est un effet indésirable fréquent dans la population générale ($\geq 1/100$) (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017d, 2017c). Cette confusion a disparu après diminution de la posologie du patch de fentanyl à 12 μ g/h. On remarque que les principaux effets indésirables (confusion, désorientation) ont été rencontrés avec le fentanyl principalement à la posologie de 25 μ g/h ce qui laisse penser qu'un début de traitement à une posologie faible et une

diminution de posologie est nécessaire en cas d'altération de la fonction rénale. Ces hypothèses avaient déjà été avancées par KONCICKI et al. en 2015.

Les données de tolérance de l'oxycodone dans la littérature sont plus nombreuses que pour le fentanyl chez le patient IRCT. Peu d'effets indésirables de l'oxycodone chez le patient IRCT ont été publiés dans la littérature. Malgré le faible nombre de patients inclus dans MORPHODIAL avec un traitement par morphinique par oxycodone, nos données de tolérance sont rassurantes.

Au cours de l'étude, un traitement morphinique majeur a été arrêté pour cause de mauvaise tolérance. Chez ce patient, le traitement par fentanyl avait été modifié par de la morphine LP à cause d'un manque d'efficacité du fentanyl. Le patient a développé des effets indésirables nécessitant son hospitalisation et l'utilisation de naloxone quelques jours seulement après passage à la morphine. De plus, ce patient ne présentait pas d'effets indésirables jusque-là sous fentanyl. Ce résultat, même s'il est isolé sur un seul patient, est en accord avec les données de la littérature sur la morphine chez le patient IRCT. De nombreux effets indésirables sont décrits dans la littérature après administration de morphine chez des patients IRCT, ce qui conduit à exclure l'utilisation de la morphine chez ces patients. Les effets déjà décrits sont des analgésies profondes, sédation, myoclonie, dépression respiratoire, perte de conscience notamment (ANGST et al., 2000; LAGAS et al., 2011; SEAR et al., 1989).

4.5. Efficacité du traitement

Les résultats de MORPHODIAL mettent en évidence une différence significative de l'intensité douloureuse au moment présent à chaque visite de suivi et par rapport au jour d'initiation du traitement, ce qui correspond à notre critère principal d'efficacité. Il semble donc que l'oxycodone et le fentanyl ont un impact significatif sur l'évolution de l'intensité de la douleur au moment présent dès la première semaine de traitement. Dans l'étude de Barakzoy *et al.*, l'utilisation de l'échelle OMS des 3 paliers de la douleur sur un mois avait déjà permis de réduire significativement le score de douleur (BARAKZOY and MOSS, 2006). Une différence significative est retrouvée uniquement entre les visites J0 et J14 quand on s'intéresse à la douleur la plus intense depuis 8 jours. Elle n'est pas retrouvée quand on interroge les patients sur

leur douleur habituelle depuis 8 jours. L'étude se déroulant de J0 à J28, il est probablement plus difficile de mettre en évidence une différence significative sur les douleurs habituelle ou intense depuis 8 jours.

Les résultats montrent aussi que près de la moitié des traitements ont été arrêtés au cours du premier mois car ils n'étaient plus nécessaires, du fait de la régression des symptômes (n=5) ce qui va dans le sens d'une efficacité des traitements par fentanyl et oxycodone chez le patient IRCT. L'efficacité n'est cependant pas optimale dès la première semaine de traitement puisque seulement 1 traitement a été arrêté à J7 pour efficacité. Deux autres traitements ont aussi eu une posologie diminuée à J7 car les symptômes régressaient mais 4 posologies ont dû être augmentées à J7 car le traitement n'était pas assez efficace. Ces douleurs ont cédé dans plusieurs cas après un traitement par morphinique majeur en moins de 28 jours. L'utilisation des morphiniques majeurs semble donc intéressante pour le traitement de pics douloureux sur de courtes périodes.

Six patients étaient traités par morphiniques majeurs pour des douleurs ostéoarticulaires. Pour un des patients atteints de poussées de douleurs ostéoarticulaires, le traitement était initialement inefficace sous oxycodone *per os* à libération immédiate. Le patient a aussi développé une somnolence à J7 qui a spontanément disparu en quelques jours comme décrit dans la littérature (ABDELKADER et al., 2009). Suite au changement de l'oxycodone par fentanyl TD à la posologie de 12µg/h, le traitement a pu être arrêté car les symptômes avaient régressé à J28. Pour 3 autres patients, le traitement des poussées de douleurs ostéoarticulaires a été efficace et a permis un soulagement des symptômes et un arrêt du traitement avant la fin du premier mois. Ces patients étaient traités par de l'oxycodone ou du fentanyl. Pour les deux derniers patients, le traitement a été poursuivi au-delà de J28 avec une diminution de l'intensité douloureuse au cours du traitement. L'intensité douloureuse s'est intensifiée cependant après diminution de la posologie de l'oxycodone chez un des patients. Les morphiniques majeurs étaient déjà recommandés dans la prise en charge des douleurs ostéoarticulaires non cancéreuses dans la population générale (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR, 2016; VERGNE-SALLE et al., 2012). Ces recommandations paraissent transposables au traitement de la douleur

ostéoarticulaire chez le patient IRCT avec une efficacité des morphiniques majeurs chez 6 patients sur 6.

Trois patients présentaient des douleurs neuropathiques associées à des douleurs vasculaires. Un des patients présentant une douleur neuropathique n'était pas traité par un médicament gabapentinoïde ou analogue avant l'inclusion. Ce patient a reçu un traitement par fentanyl TD qui n'a pas été efficace. Chez un autre patient, le traitement par fentanyl TD a été prescrit pour une douleur neuropathique déjà traitée par prégabaline. Chez ce patient, la douleur a régressé après initiation du traitement. Le troisième patient était traité par fentanyl transdermique à la fois pour une douleur ostéoarticulaire et neuropathique qui n'était pas traitée par antidépresseur ou antiépileptique. Ce traitement a été efficace en une semaine ce qui suggère que c'est la poussée aiguë de douleur ostéoarticulaire qui aurait été soulagée par le fentanyl. Les recommandations de traitement des douleurs neuropathiques mentionnent l'utilisation en première intention d'un antidépresseur tricyclique ou d'un antiépileptique gabapentinoïde (MARTINEZ et al., 2010). Les opioïdes majeurs sont recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires en cas d'échec des autres thérapeutiques et en dernière intention (SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR, 2016). Nos données semblent confirmer ces recommandations dans la population des patients IRCT.

Un patient a été traité pour une douleur vasculaire isolée par du fentanyl transdermique à la posologie de 25µg/h. Le traitement a été efficace dès la première semaine mais avec l'apparition d'une somnolence et d'une confusion. La posologie a été diminuée à 12µg/h avec la même efficacité sur l'intensité de la douleur et disparition des effets indésirables. Le traitement a été remplacé à J28 par de la prégabaline suite à l'amputation du membre douloureux en prévention de la douleur du membre fantôme.

Un patient a été traité par fentanyl transdermique pour une douleur nociceptive due à une brûlure. La posologie de ce traitement a été augmentée à 25µg/h la première semaine et à 37µg/h la deuxième semaine pour efficacité insuffisante. La diminution de l'intensité douloureuse était faible au cours du traitement. A la visite de J28, le traitement a été arrêté pour somnolence persistant depuis J7. Notre hypothèse est

une augmentation trop rapide de la posologie du traitement sans période de titration permettant de trouver la posologie minimale efficace.

Une douleur due à un hématome de la cuisse d'environ 30 centimètres a été traitée par fentanyl transdermique à 25µg/h. Malgré une augmentation de la posologie à 50µg/h, l'intensité douloureuse a été faiblement diminuée au cours du traitement et on a noté l'apparition d'une somnolence à la visite de J28. Notre hypothèse est que les morphiniques ne sont pas indiqués dans ce type de douleurs, malgré une augmentation de posologie.

Ces trois derniers patients montrent l'importance de débiter les traitements avec des posologies faibles comme le fentanyl transdermique 12µg/h et d'augmenter très progressivement en cas d'efficacité insuffisante, comme dans la population générale. Comme dans toutes les populations de malades, il est nécessaire d'adapter les doses utilisées en fonction de l'efficacité et de la tolérance de chaque patient. Lors de la première semaine, 4 traitements ont eu une posologie augmentée car le traitement était insuffisamment efficace. Au contraire, les posologies trop élevées à l'initiation, notamment en fentanyl ont été sources de quelques événements indésirables.

Suite à l'instauration du traitement, les résultats mettent en évidence peu de différences significatives sur les scores de qualité de vie. On note toutefois une différence significative sur l'humeur au cours de la première semaine du traitement, sur le sommeil au cours de la deuxième semaine et sur le goût de vivre au cours des deux premières semaines. Il est probable qu'une différence significative sur les autres critères de qualité de vie ne puisse être mise en évidence qu'après plusieurs mois. Même si aucune différence significative n'est montrée, il semblerait que les scores diminuent au fur et à mesure du traitement. Nous n'avons pas non plus recueilli tous les éléments extérieurs à l'étude pouvant intervenir positivement ou négativement sur la qualité de vie de nos patients. Les résultats montrent aussi de grandes différences dans les notations de critères de qualité de vie des patients, ce qui peut montrer de grandes différences interindividuelles sur le ressenti de la douleur, son impact ainsi que l'impact d'autres causes que la douleur.

4.6. Points forts et limites de l'étude

4.6.1. Points forts de l'étude

Peu d'études dans la littérature scientifique se sont intéressées à la tolérance et l'efficacité des traitements par morphiniques majeurs chez le patient IRCT, à notre connaissance. Or, il a déjà été précédemment démontré que la prise en charge de la douleur chez les patients IRCT est insuffisante, son impact important sur la qualité de vie et l'hypothèse a été faite que les opioïdes formeraient un arsenal thérapeutique intéressant (Baillie et al., 2004; BARAKZOY and MOSS, 2006; Bouattar, 2009; Claxton et al., 2010; Davison, 2003; Gamondi et al., 2013; Santoro et al., 2012). Les résultats montrent une efficacité des morphiniques majeurs dans le traitement des douleurs avec une gestion possible des effets indésirables.

Methodologie

Le recueil prospectif des données a permis de limiter la perte d'informations lors du recueil des données. Il était notamment nécessaire que le remplissage des questionnaires de qualité de vie soit fait en prospectif afin que les notations soient influencées le moins possible par des facteurs extérieurs. Le choix d'une méthodologie multicentrique a permis de recruter les patients parmi une population variée et importante. Dans les recherches bibliographiques réalisées préalablement à l'étude, les données recueillies suggéraient que le nombre de patients potentiellement traités par morphiniques majeurs était faible (DAVISON, 2003; GAMONDI et al., 2013). La population, dans lequel le recrutement est fait, devait donc être la plus importante possible afin de recruter le plus de patients possibles. Les centres participants à l'étude étaient variés avec des centres publics et privés, de prise en charge ambulatoire ou hospitalière, des centres lourds ou non. Cette diversité permet de recruter parmi une population variée et qui représente la presque totalité des patients IRCT d'Alsace. Cette population était de plus de 2000 patients en 2014 (RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016). Cependant, seuls les centres lourds ont initié des traitements par morphiniques majeurs, ce qui pourrait être lié au recrutement de patients ayant plus de comorbidités.

Critères de qualité de vie

L'intérêt de notre étude est qu'elle s'intéresse non seulement à des critères cliniques comme l'apparition d'effets indésirables ou à la variation de l'intensité douloureuse, mais aussi à l'évolution de critères de qualité de vie. La douleur a, en effet, un effet négatif sur la qualité de vie des patients IRCT à la fois sur des composants physiques et mentaux (DAVISON and JHANGRI, 2010). Ces critères ont été évalués à partir d'une échelle validée scientifiquement ce qui présente un point positif. Les recommandations de Limoges 2010 sur la douleur chronique non cancéreuse en rhumatologie avaient aussi été établies à partir d'études utilisant des échelles validées (VERGNE-SALLE et al., 2012).

4.6.2. Limites de l'étude

Cohorte

La principale limite de notre travail est la taille de notre cohorte qui est de 11 patients. Un échantillon de taille plus importante permettrait de faire des analyses statistiques plus puissantes et d'obtenir des résultats plus robustes. Une étude évaluant les pratiques de prescription de morphiniques des néphrologues en Alsace a été menée en 2016 (NOACK et al., 2017). Cette étude s'intéressait aux pratiques des néphrologues alsaciens lors de la prescription de morphiniques chez des patients IRC de stade IV et V. Quarante-deux pour cent des prescripteurs déclaraient prescrire rarement des morphiniques chez leurs patients c'est-à-dire jamais ou moins d'une fois par mois. Cinquante pour cent des prescripteurs prescrivaient des morphiniques pour 1 à 3 patients par mois. Cette étude explique en partie le faible taux de recrutement puisqu'il semblerait que la prescription de morphinique est rare chez les néphrologues alsaciens. Ce faible taux de recrutement peut s'expliquer aussi par des critères d'inclusion très restreints avec l'inclusion de patients IRC uniquement de stade V, pour des initiations de traitement et aucun traitement de moins de 72 heures. Ainsi, les traitements de la douleur en post-opératoire n'ont pas été inclus.

Toutefois, l'absence de réelles études sur de grands échantillons de patients dans la littérature, justifie les résultats de notre étude.

Durée de l'étude

Pour la méthodologie, nous avons décidé d'étudier la tolérance sur une période d'un mois de traitement. De nombreuses études ayant démontré l'efficacité des opioïdes majeurs ont été réalisées sur 30 jours mais leur limitation principale est la durée de suivi jugée courte par les auteurs (BERTIN et al., 2008). Cette durée ne permet pas notamment de juger de l'impact sur le long terme de l'efficacité des traitements morphiniques car nous n'avons pas mesuré l'EVS après arrêt du traitement ni évalué les critères de qualité de vie sur le long terme.

Molécules prescrites

De par les données préexistantes, nous n'avons pas pu étudier la prescription de l'hydromorphone qui pourrait éventuellement donner des résultats intéressants chez le patient IRCT et dont les données dans la littérature sont contradictoires (BABUL and DARKE, 1992).

Dans la littérature, la méthadone est utilisée dans le traitement des douleurs et celle-ci pourrait avoir un profil de sécurité intéressant chez le patient IRCT. Les données de tolérance sont aussi peu nombreuses et contradictoires concernant son utilisation chez le patient IRCT (BOURQUIN and PETIGNAT, 2008). Son maniement est aussi délicat en raison de la longue demi-vie et des nombreuses interactions médicamenteuses. A l'heure actuelle, en France, la méthadone n'est indiquée que dans le traitement de la dépendance aux opiacés mais pourrait dans le futur être utilisée comme antalgique morphinique majeur. En 2010, les autorités de santé ont indiqué dans leurs recommandations sur la prise en charge de la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte, que la méthadone doit être réservée aux traitements de derniers recours, après rotation de tous les opioïdes (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2010b). Ils précisent notamment que la méthadone peut être utilisée chez le patient insuffisant rénal dialysé.

Conclusion

La douleur est un des symptômes les plus fréquemment rencontrés chez le patient IRCT. Pourtant, à l'heure actuelle, la prise en charge de la douleur est insuffisante et inappropriée chez le patient IRCT, ce qui entraîne une altération de la qualité de vie. Les morphiniques majeurs sont très peu utilisés dans l'insuffisance rénale chronique terminale alors qu'ils ont démontré leur efficacité et leur utilité dans les douleurs en cancérologie ou ostéoarticulaires. La principale raison de cette faible prescription est la crainte de survenue d'effets indésirables graves mais aussi le manque de recommandations scientifiques validées sur le sujet. Cette problématique a conduit à l'élaboration de cette étude.

Les résultats de cette étude montrent une bonne tolérance des patients au traitement par fentanyl et oxycodone avec la survenue d'effets indésirables identiques à ceux obtenus dans la population normo-rénale. Les résultats montrent aussi une efficacité de ces traitements dans les douleurs ostéoarticulaires, dans les douleurs vasculaires et les douleurs neuropathiques après inefficacité des traitements de première intention. Les données obtenues sur l'utilisation des morphiniques majeurs chez le patient IRCT sont rassurantes. Une évaluation complète de la douleur, de l'indication du traitement sont essentiels avant l'initiation du traitement. Le traitement doit être débuté à une posologie faible et être augmenté très progressivement. Une réévaluation régulière de la tolérance, de l'efficacité et du maintien de la nécessité du traitement est essentielle.

La poursuite de l'étude semble nécessaire afin de recruter un maximum de patients pour approfondir ces résultats. Il nous paraîtrait aussi intéressant de réévaluer les critères de qualité de vie après quelques mois afin de connaître son évolution sur un plus long terme ainsi que l'intensité de la douleur après l'arrêt des morphiniques majeurs.

Bibliographie

- ABDEL-KADER, K., UNRUH, M.L., WEISBORD, S.D., 2009. Symptom Burden, Depression, and Quality of Life in Chronic and End-Stage Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*
- AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE, 2002. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique.
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017a. Nefopam [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62227567&typedoc=R>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017b. Dicodin LP [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67482372&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017c. Oxycodone [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64391907&typedoc=R>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2017d. Fentanyl [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62539894&typedoc=R>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2016a. Nalbuphine [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68786410&typedoc=R>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2016b. Sufentanil [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62404996&typedoc=R>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2014. Buprénorphine [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62368639&typedoc=R>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2013. Hydromorphone [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66598776#>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2011. Diclofénac [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67411717&typedoc=R>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2010a. Ibuprofène [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61349237&typedoc=R>
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2010b. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique.
- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT, 2009. Paracétamol [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69831335&typedoc=R>
- AITKEN, E., MCLELLAN, A., GLEN, J., SERPELL, M., 2013. Pain resulting from arteriovenous fistulae: prevalence and impact. *Clin. Nephrol.* 80, pp.328-333.
- ALFONSI, P., CHAUVIN, M., 2004. Néfopam : quelles limites d'utilisation ? *Mises Au Point En Anesth. Réanimation.*
- AMELI SANTE, n.d. Qu'est-ce que la maladie rénale chronique ? [en ligne]. <http://www.ameli-sante.fr/maladie-renale-chronique/quest-ce-que-la-maladie-renale-chronique.html>
- ANGST, M., BUHRER, M., LOTSCH, J., 2000. Insidious Intoxication After Morphine Treatment in Renal Failure: Delayed Onset of Morphine-6-glucuronide Action. *Anesthesiology* 92, p.1473-1476.

- ARNOULD, J.F., PINAUD, M., 1992. Pharmacologie de la nalbuphine. *Ann Fr Anesth Reanim* 11, pp.221-228.
- ATKINSON, A.J., FUDIN, J., WEGRZYN, E., BETTINGER, J.J., 2014. Dialysis, opioids, and pain management: Where's the evidence? *Pract. Pain Manag.* p.49-57.
- BABUL, N., DARKE, A.C., 1992. Putative role of hydromorphone metabolites in myoclonus. *Pain* 51, pp.260-261.
- BAILIE, G.R., MASON, N.A., BRAGG-GRESHAM, J.L., GILLESPIE, B., 2004. Analgesic prescription patterns among hemodialysis patients in the DOPPS: Potential for underprescription. *Kidney Int.* 65, pp.2419-2425.
- BARAKZOY, A.-S., MOSS, A.-H., 2006. Efficacy of the World Health Organization Analgesic Ladder to Treat Pain in End-Stage Renal Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, pp 3198-3203.
- BARNES, J.N., WILLIAMS, A.J., TOMSON, M.J., GOODWIN, F.J., 1985. Dihydrocodeine in renal failure: further evidence for an important role of the kidney in the handling of opioid drugs. *Br Med J Clin Res Ed* 290, 740-742.
- BERQUIN, A., 2008. Progrès récents dans le diagnostic et le traitement du syndrome douloureux régional complexe. *Rev Med Suisse* 4.
- BERTIN, P., VERGNE-SALLE, P., DUFAURET-LOMBARD, C., 2008. Opioides forts et douleurs chroniques non cancéreuses rhumatologiques. *Médecine* 4, pp.10-13.
- BHAGYASHREE, A., MANIKKOTH, S., SEQUEIRA, M., NAYAK, R., 2017. Central dopaminergic system plays a role in the analgesic action of paracetamol: Preclinical evidence. *Indian J Pharmacol* 49, p.21-25.
- BINIK, Y.M., BAKER, A.G., KALEGEROPOULOS, D., DEVINS, G., 1982. Pain, control over treatment, and compliance in dialysis and transplant patients. *Kidney Int.* 21, pp.840-848.
- BOUATTAR, T., SKALLI, Z., RHOUE, H., EZZAITOUNI, F., 2009. Evaluation et analyse des douleurs chez les hémodialysés chroniques. *Nephrol. Thérapeutique* 5, pp.637-641.
- BOURBONNAIS, F., TOUSIGNANT, K., 2012. The Pain Experience of Patients On Maintenance Hemodialysis. *Nephrol. Nurs. J.* 39, pp.13-19.
- BOURQUIN, V., PETIGNAT, A., 2008. Analgésie et insuffisance rénale. *Rev. Médicale Suisse* pp.2218-2223.
- BRKOVIC, T., BURILOVIC, E., PULJAK, L., 2016. Prevalence and severity of pain in adult end-stage renal disease patients on chronic intermittent hemodialysis: a systematic review. *Patient Prefer. Adherence* 10, pp.1131-1150.
- CALVINO, B., 2003. L'hypersensibilité à la chaleur au cours de l'inflammation: le rôle du récepteur TRPV1. *Med Sci Paris* 19, pp.649-651.
- CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'ILE DE FRANCE, 2016. Qu'est ce qu'un effet indésirable? [en ligne]. <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/quest-ce-quun-effet-indesirable.html>
- CHEN, S., AL MAWED, S., UNRUH, M.L., 2016. Health-Related Quality of Life in End-Stage Renal Disease Patients: How Often Should We Ask and What Do We Do with the Answer? *Blood Purif.* 41, pp.218-224.
- CLAXTON, R.N., BLACKHALL, L., WEISBORD, S.D., HOLLEY, J.L., 2010. Undertreatment of Symptoms in Patients on Maintenance Hemodialysis. *J. Pain Symptom Manage.* 39, pp.211-218.
- COCKROFT, D.W., GAULT, M.H., 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16, pp.31-41.
- COUR DES COMPTES, 2015. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. Chapitre X - L'insuffisance rénale chronique terminale: favoriser des prises en charge plus efficaces. (No. Chap. X.)
- DAVISON, S.N., 2003. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis* pp.1239-1247.
- DAVISON, S.N., JHANGRI, G.S., 2010. Impact of Pain and Symptom Burden on the Health-Related Quality of Life of Hemodialysis Patients. *J. Pain Symptom Manage.* 39, pp.477-485.

- DAVISON, S.N., KONCICKI, H., BRENNAN, F., 2014. Pain in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Semin. Dial.* 27, pp.188-204.
- DEAN, M., 2004. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J. Pain Symptom Manage.* 28, pp.497-504.
- D'HONNEUR, G., GILTON, A., SANDOUK, P., SCHERRMANN, J.M., 1994. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of morphine and morphine glucuronides after oral morphine. The influence of renal failure. *Anesthesiology* 81, pp.87-93.
- EL HARRAQUI, R., ABDA, N., HADDIYA, I., 2014. Evaluation et analyse de la douleur en hémodialyse chronique. *Nephrol. Thérapeutique* 10, pp.500-506.
- EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2016. Guidelines for the Management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 37, pp.2999-3058.
- FELDMAN, R., BERMAN, N., REID, M.C., ROBERTS, J., 2013. Improving Symptom Management in Hemodialysis Patients: Identifying Barriers and Future Directions. *J. Palliat. Med.* 16, pp.1528-1533.
- FORAL, P.A., INECK, J.R., NYSTROM, K.K., 2007. Oxycodone Accumulation in a Hemodialysis Patient. *South. Med. J.* 100, pp.212-214.
- GABARDI, S., ABRAMSON, S., 2005. Drug Dosing in Chronic Kidney Disease. *Med. Clin. North Am., Chronic Kidney Disease* 89, pp.649-687.
- GAMONDI, C., GALLI, N., SCHONHOLZER, C., MARONE, C., 2013. Frequency and severity of pain and symptom distress among patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Swiss Med. Wkly.* 143.
- GHONEMY, T., 2016. Chronic Pain in hemodialysis patients: Role of bone mineral metabolism. *Alex. J. Med.* pp.337-342.
- GPR, 2017. Rein - adaptation posologique [en ligne]. <http://sitegpr.com/fr/rein/recherche-par-medicaments/>
- GRENECHE, S., D'ANDON, A., JACQUELINET, C., FALLER, B., 2005. Le choix entre dialyse péritonéale et hémodialyse : une revue critique de la littérature. *Néphrologie Thérapeutique* 1, pp.213-220.
- HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012a. Maladie rénale chronique de l'adulte - Parcours de soins [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506285/fr/maladie-renale-chronique-de-l-adulte-parcours-de-soins
- HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012b. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatinemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf
- HAWI, A., ALCORN, H.J., BERG, J., HINES, C., 2015. Pharmacokinetics of nalbuphine hydrochloride extended release tablets in hemodialysis patients with exploratory effect on pruritus. *BMC Nephrol.* 16, p.47.
- HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE, n.d. Transplantation rénale - Service de néphrologie à Genève aux HUG [en ligne]. <http://www.hug-ge.ch/nephrologie/transplantation-renale> (accessed 3.15.17).
- HSU, H.J., YEN, C.H., WU, I.W., LEE, C.-C., 2014. Factors associated with chronic musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 15.
- INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE, 2017. Douleur. [en ligne]. <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur>
- JOURNET, J., 2015. La douleur en dialyse. *J. Mal. Vasc.* 40, 96.
- JUNGERS, P., MAN, N.K., Aretha, D., LEGENDRE, C., 2011. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Lavoisier Ed.
- KAIKO, R., BENZIGER, D., CHENG, C., HOU, Y., 1996. Clinical Pharmacokinetics of Controlled-Release Oxycodone in Renal Impairment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 59, 130.
- KALSO, E., 2005. Oxycodone. *J. Pain Symptom Manage.* 29, p.47-56.
- KIEFFER, B., MATTHES, H., MALDONADO, R., 1997. Mini-synthèse : Mécanisme d'action de la morphine. *Médecine/sciences* pp.232-235.

- KLahr, S., LEVEY, A.S., BECK, G.J., CAGGIULA, A.W., 1994. The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N. Engl. J. Med.* 330, pp.877-884.
- KONCICKI, H., BRENNAN, F., VINEN, K., DAVISON, S.N., 2015. An Approach to Pain Management in End Stage Renal Disease: Considerations for General Management and Intradialytic Symptoms. *Semin. Dial.* pp.384–391.
- LAGAS, J., WAGENAAR, J., HUITEMA, A., HILLEBRAND, M., 2011. Lethal morphine intoxication in a patient with a sickle cell crisis and renal impairment: case report and a review of the literature. *Hum. Exp. Toxicol.* 30, pp.1399-1403.
- LAUNAY-VACHER, V., KARIE, S., FAU, J.-B., IZZEDINE, H., 2005. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: The World Health Organization three-step ladder adapted. *J. Pain* 6, pp.137-148.
- LEGENDRE, C., 2011. *La transplantation rénale*. Lavoisier Ed.
- LEVEY, A.S., STEVENS, L.A., SCHMID, C.H., ZHANG, Y.L., 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 150, pp.604-612.
- LO, J., CAVAZOS, J., 2017. Management of complex regional pain syndrome. *Proc Bayl Univ Med Cent* 30, pp.286-288.
- MAMBELLI, E., BARELLA, M., FACCHINI, M.G., MANCINI, E., 2012. The prevalence of peripheral neuropathy in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 77, pp.468-475.
- MARTINEZ, V., ATTAL, N., BOUHASSIRA, D., LANTERI-MINET, M., 2010. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.*
- MERSKEY, H., BOGDUK, N., 1994. Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy. *Int. Assoc. Study Pain Press.*
- MICHELS, W., GROOTENDORST, D., VERDUIJN, M., ELLIOTT, E., 2010. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, pp.1003-1009.
- MIMOZ, O., CHAUVET, S., GREGOIRE, N., MARCHAND, S., 2010. Nefopam Pharmacokinetics in Patients with End-Stage Renal Disease. *Anesth. Analg.* 111, pp.1146-1153.
- MURAMATSU, S., SHIRAISHI, S., MIYANO, K., 2016. Metabolism of AM404 From Acetaminophen at Human Therapeutic Dosages in the Rat Brain. *Anesth Pain Med* 6.
- MURPHY, E., MURTAGH, F., CAREY, I., 2009. Understanding Symptoms in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Managed without Dialysis: Use of a Short Patient-Completed Assessment Tool. *Nephron Clin Pr.* 111, pp.74-80.
- MURRAY, A., HAGEN, N., 2005. Hydromorphone. *J. Pain Symptom Manage.* 29, pp.57-66.
- MURTAGH, F., ADDINGTON-HALL, J., HIGGINSON, I.J., 2007. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 14, pp.82-99.
- NAGGAR, V., BIRTHI, P., SALLES, S., 2017. Opioid Use in Chronic Pain Patients with Chronic Kidney Disease : A systematic Review. *Pain Med.* 0, pp.1-34.
- NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2012. *United States Renal Data System Annual Report 2010 & 2011.*
- NATIONAL KIDNEY FOUNDATION DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE, 2002. *Clinical Practice Guidelines For the Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.*
- NOACK, I., FOURTAGE, M., DORY, A., DIMITROV, Y., 2017. Evaluation régionale des pratiques des néphrologues lors de la prescription de morphiniques. Presented at the Hopipharm.
- NOBLE, H., MEYER, J., BRIDGE, J., 2010. Exploring symptoms in patients managed without dialysis : a qualitative research study. *J. Ren. Care* 36, pp.9-15.
- NOLIN, T., 2015. A Synopsis of Clinical Pharmacokinetic Alterations in Advanced CKD. *Semin. Dial.* 28, pp.325-329.

- NOLIN, T., APPIAH, K., KENDRICK, S.A., LE, P., 2006. Hemodialysis Acutely Improves Hepatic CYP3A4 Metabolic Activity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, pp.2363-2367.
- NOLIN, T., FRYE, R.F., MATZKE, G.R., 2003. Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 42, pp.906-925.
- NOLIN, T., NAUD, J., LEBLOND, F., PICHETTE, V., 2008. Emerging Evidence of the Impact of Kidney Disease on Drug Metabolism and Transport. *Clin. Pharmacol. Ther.* 83, pp.898-903.
- PARAMANANDAM, G., PROMMER, E., SCHWENKE, D.C., 2011. Adverse Effects in Hospice Patients with Chronic Kidney Disease Receiving Hydromorphone. *J. Palliat. Med.* 14, pp.1029-1033.
- PETER, W., REDIC-KILL, K., HALSTENSON, C., 1992. Clinical Pharmacokinetics of Antibiotics in Patients with Impaired Renal Function. *Clin. Pharmacokinet.* 22, pp.169-210.
- RESEAU EPIDEMIOLOGIE ET INFORMATION EN NEPHROLOGIE, 2016. Rapport annuel 2014.
- ROY, M., BETTINGER, J.J., WEGRZYN, E., FUDIN, J., 2016. Pharmacotherapeutic considerations for chronic pain in chronic kidney and end-stage renal disease. *J. Pain Res.* pp.1191-1195.
- RUDKIN, G., OSBORN, G., 1992. Intra-operative patient-controlled sedation. Comparison of patient-controlled propofol with patient-controlled midazolam. *Anesthesia* 47, 376–381.
- SANTORO, D., SATTA, E., MESSINA, S., COSTANTINO, G., 2012. Pain in end-stage renal disease : a frequent and neglected clinical problem. *Clin. Nephrol.* 78, pp.2-11.
- SCHAAD, N., 2001. Le tramadol : un analgésique atypique. *Rev Med Suisse* 3, p.338.
- SEAR, J.W., HAND, C.W., MOORE, R.A., MC QUAY, H.J., 1989. Studies on morphine disposition : influence of renal failure on the kinetics of morphine and its metabolites. *Br. J. Anaesth.* 62, pp.28-32.
- SKEVINGTON, S., 1998. Investigating the relationship between pain and discomfort and quality of life, using the WHOQOL. *Pain* 76, pp.395-406.
- SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE DE LA DOULEUR, 2016. Evaluation de la douleur [en ligne]. <http://www.sfetd-douleur.org/evaluation>
- SOCIETE FRANCAISE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR, 2016. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé.
- SOCIETE FRANCOPHONE DE NEPHROLOGIE DIALYSE ET TRANSPLANTATION, n.d. L'hémodialyse (Fiche d'information patient).
- STEVENS, L.A., CORESH, J., GREENE, T., LEVEY, A.S., 2006. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N. Engl. J. Med.* 354, pp.2473-2483.
- TREMBLAY, P.-Y., 2011. Mécanisme d'action et de toxicité de l'acétaminophène. *Inst. Natl. Santé Publique Qué.* 27.
- VERGNE-SALLE, P., LAROCHE, F., BERA-LOUVILLE, A., 2012. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : "Les recommandations de Limoges 2010." *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.* 13, pp.259-275.
- VIDAL, n.d. Résumé des caractéristiques du produit - Morphine [en ligne]. <https://www.vidal.fr/substances/5636/morphine/>
- WILLIAMS, A.W., DWYER, A.C., EDDY, A., FINK, J.C., 2012. Critical and Honest Conversations: The Evidence Behind the "Choosing Wisely" Campaign Recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, pp.1664-1672.
- WYNE, A., RAI, R., CUERDEN, M., CLARK, W.F., 2011. Opioid and benzodiazepine use in end-stage renal disease: a systematic review. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* CJASN 6, pp.326-333.

- ZHAN, M., ST PETER, W.L., DOERFLER, R., 2017. Patterns of NSAIDs Use and Their Association with Other Analgesic Use in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 12, pp.1-9.
- ZYGA, S., ALIKARI, V., SACHLAS, A., STATHOULIS, J., 2015. Management of Pain and Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis. *Pain Manag. Nurs. Off. J. Am. Soc. Pain Manag. Nurses* 16, pp.712-720.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire concis de la douleur



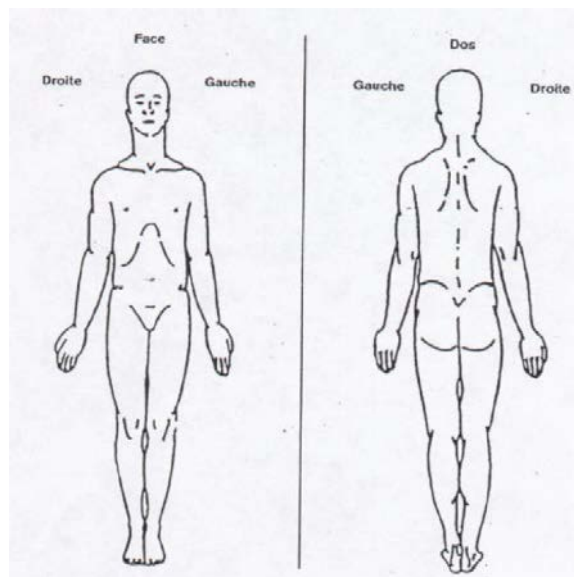
BPI Brief Pain Inventory

1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents) : au cours des huit derniers jours avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières » ?

oui non

Si vous avez répondu « non » à la dernière question, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes. Merci de votre participation.

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps. Mettez aussi un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **intense** que vous avez ressentie la semaine dernière.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur					Douleur la + horrible Que vous puissiez imaginer					

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **faible** que vous avez ressentie la semaine dernière.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur					Douleur la + horrible Que vous puissiez imaginer					

9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

A) Activité générale

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ne gêne pas											Gêne complètement	

B) Humeur

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ne gêne pas											Gêne complètement	

C) Capacité à marcher

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ne gêne pas											Gêne complètement	

D) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ne gêne pas											Gêne complètement	

E) Relations avec les autres

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ne gêne pas											Gêne complètement	

F) Sommeil

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ne gêne pas											Gêne complètement	

G) Goût de vivre

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ne gêne pas											Gêne complètement	

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en général**.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Pas de douleur											Douleur la + horrible Que vous puissiez imaginer	

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en ce moment**.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Pas de douleur											Douleur la + horrible Que vous puissiez imaginer	

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8. La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Aucune amélioration											Amélioration complète	

Annexe 2 : Carnet prescripteur inclusion

MORPHODIAL

Efficacité et tolérance des morphiniques chez le patient dialysé insuffisant rénal chronique terminal

Carnet prescripteur : inclusion

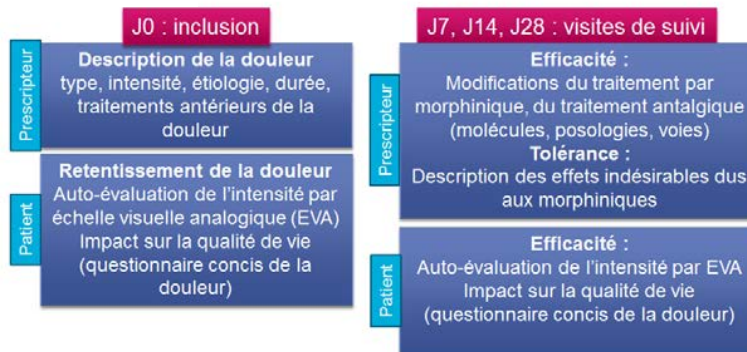
- Critères d'inclusion : - patient 18 ans ou plus
 - insuffisant rénal chronique stade V (DFG < 15 mL/min)
 - **initiation** d'un morphinique **majeur** par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée transcutanée pour une **durée prévisionnelle supérieure à 72h**
 - période minimale de wash-out de 14 jours si traitement antérieur par morphinique

- Critères d'exclusion : - patients de moins de 18 ans

- patients non communicants
- PCA post-opératoire inférieure à 72h
- hypersensibilité aux morphiniques

Pour toute inclusion : merci d'envoyer le nom, prénom et date de naissance du patient par mail à sophie.roy@chru-strasbourg.fr

Critères



N'oubliez pas de faire signer le formulaire de consentement au patient.

Le patient :

Nom : _____ Prénom : _____
Date de naissance : _____ Taille (cm) : _____ Poids (kg) : _____
 Hémodialyse Dialyse péritonéale Traitement conservateur
Date début dialyse :/...../.....
Centre : AURAL Colmar Haguenau Metz
 Mulhouse Clinique Sainte-Anne Strasbourg

1- Evaluation de la douleur

EN : / 10

- S'agit-il d'une : Douleur aiguë Douleur chronique (> 3 mois)
- Cause des douleurs (plusieurs réponses possibles) :
 - Crampes
 - Céphalées
 - Douleur vasculaire (artérite des membres inférieurs, gangrène)

- Douleur ostéo-articulaire
=> préciser : arthrite arthrose sciatique fracture
- Douleur neuropathique Douleur digestive
- Autre (à préciser)

2- Le patient

- Antécédents médicaux :

- Cancer ou hémopathie évolutive
- Diabète
- BPCO, insuffisance respiratoire obstructive ou restrictive
- Troubles cognitifs
- Troubles de la marche, de l'équilibre ou déficience neurologique
- Syndrome dépressif
- Troubles psychiatriques
- Amputation
- Insuffisance hépatique
- Dénutrition (albumine < 35g/l)
- Prostatisme

- Evaluation de la somnolence (échelle de Rudkin) :

- Patient éveillé, orienté (1)
- Somnolent (2)
- Yeux fermés répondant à l'appel (3)
- Yeux fermés répondant à une stimulation tactile légère (4)
- Yeux fermés ne répondant pas à une stimulation tactile légère (5)

3- Traitement de la douleur

Date d'initiation du traitement morphinique :/...../.....

Cocher dans le tableau ci-dessous la molécule et la posologie journalière prescrites :

Molécule	Posologie (dose, bolus, débit)	Molécule	Posologie (dose, bolus, débit)
<input type="checkbox"/> Oxycodone (Oxynorm®) <input type="checkbox"/> Oxycodone LP (Oxycontin® LP) <input type="checkbox"/> Oxycodone IV <input type="checkbox"/> Oxycodone SC	<input type="checkbox"/> Actiskénan® <input type="checkbox"/> Skénan® <input type="checkbox"/> Morphine IV <input type="checkbox"/> Morphine SC
<input type="checkbox"/> Fentanyl patch (Durogésic®) <input type="checkbox"/> Fentanyl buccal <input type="checkbox"/> Fentanyl pulv nasale	<input type="checkbox"/> Hydromorphone (Sophidone®)

<input type="checkbox"/> Fentanyl IV		
<input type="checkbox"/> Fentanyl SC		

4 - Traitements associés

- Traitement antalgique associé : cocher le ou les traitements antalgiques associés et indiquer la posologie.

NB : Vous pouvez aussi joindre l'ordonnance du patient du jour de l'inclusion.

Molécule	Posologie		Posologie
<input type="checkbox"/> Paracétamol	<input type="checkbox"/> Prégabaline Lyrica®
<input type="checkbox"/> Néfopam	<input type="checkbox"/> Duloxétine Cymbalta®
<input type="checkbox"/> AINS	<input type="checkbox"/> Corticoïdes
<input type="checkbox"/> Amitriptyline Laroxyl®	<input type="checkbox"/> Autre(s) :
<input type="checkbox"/> Gabapentine Neurontin®
<input type="checkbox"/> Traitement local :
.....

- Autres traitements : Somnifères Psychotropes

Médicaments pouvant altérer la vigilance

Si oui, le(s)quel(s) ?

Posologie

Un traitement laxatif est-il prescrit ? OUI NON

Un traitement préventif des vomissements est-il prescrit ? OUI NON

Annexe 3 : Carnet prescripteur évaluations J7, J14 et J28

MORPHODIAL

Efficacité et tolérance des morphiniques chez le patient dialysé insuffisant rénal chronique terminal

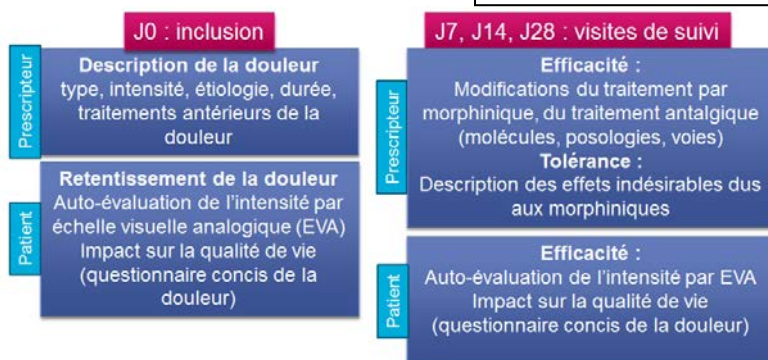
Carnet prescripteur : évaluations J7, J14, J28

- +** Critères d'inclusion : - patient 18 ans ou plus
- insuffisant rénal chronique stade V (DFG < 15 mL/min)
- **initiation** d'un morphinique **majeur** par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée transcutanée pour une **durée prévisionnelle supérieure à 72h**
- période minimale de wash-out de 14 jours si traitement antérieur par morphinique

- Critères d'exclusion : - patients de moins de 18 ans
- patients non communicants
- PCA post-opératoire inférieure à 72h
- hypersensibilité aux morphiniques

Critères

Pour toute inclusion : merci d'envoyer le nom, prénom et date de naissance du patient par mail à sophie.roy@chru-strasbourg.fr



Le patient :

Nom : _____ Prénom : _____
Date de naissance : _____ Poids (kg) : _____
 Hémodialyse Dialyse péritonéale Traitement conservateur
Visite : J7 J14 J28
Centre : AURAL Colmar Haguenau Metz
 Mulhouse Clinique Sainte-Anne Strasbourg

1 - Traitement de la douleur

EN : / 10

Le traitement par morphinique a-t-il été arrêté avant ce jour :

OUI NON

Si oui, le traitement a-t-il été arrêté pour :

amélioration de la situation clinique effet indésirable (à préciser plus bas)

autre raison (à préciser)

Le traitement par morphinique a-t-il été modifié avant ce jour :

OUI NON

Si oui, le traitement a-t-il été modifié (molécule, posologie) à cause d'une :

efficacité insuffisante effets indésirables (à préciser plus bas)

autre (à préciser)

Si le traitement a été modifié, merci de cocher la case correspondant à la molécule et compléter avec la dose prescrite ce jour.

Molécule	Posologie (dose, bolus, débit)	Molécule	Posologie (dose, bolus, débit)
<input type="checkbox"/> Oxycodone <input type="checkbox"/> Oxycodone LP <input type="checkbox"/> Oxycodone IV <input type="checkbox"/> Oxycodone SC	<input type="checkbox"/> Actiskénan® <input type="checkbox"/> Skénan® <input type="checkbox"/> Morphine IV <input type="checkbox"/> Morphine SC
<input type="checkbox"/> Fentanyl patch (Durogésic®) <input type="checkbox"/> Fentanyl buccal <input type="checkbox"/> Fentanyl pulv nasale <input type="checkbox"/> Fentanyl IV <input type="checkbox"/> Fentanyl SC	<input type="checkbox"/> Hydromorphone (Sophidone®)

Les traitements associés (antalgiques, somnifères, psychotropes, médicaments pouvant altérer la vigilance) ont-ils été modifiés depuis la dernière visite : OUI NON

Si oui, le(s)quel(s) ?

précisez: arrêt diminution de posologie augmentation de posologie

Un nouveau traitement associé (antalgique, somnifère, psychotrope, médicament altérant la vigilance) a-t-il été prescrit depuis la dernière visite : OUI NON

Si oui, le(s)quel(s) ?

2 - Tolérance du traitement

Le patient a-t-il présenté des effets indésirables **imputables au traitement par morphinique** depuis la dernière visite ? OUI NON

Si oui, cochez le ou les effets survenus :

<input type="checkbox"/> Somnolence*	<input type="checkbox"/> Hallucination	<input type="checkbox"/> Vertiges
<input type="checkbox"/> Chute	<input type="checkbox"/> Confusion	<input type="checkbox"/> Céphalées
<input type="checkbox"/> Dyspnée	<input type="checkbox"/> Bradypnée	<input type="checkbox"/> Bronchospasme
<input type="checkbox"/> Vomissements	<input type="checkbox"/> Constipation nécessitant	<input type="checkbox"/> Nausées
<input type="checkbox"/> Syndrome occlusif	des lavements	<input type="checkbox"/> Myoclonies

* Evaluation de la somnolence (échelle de Rudkin) :

- Patient éveillé, orienté (1)
- Somnolent (2)
- Yeux fermés répondant à l'appel (3)
- Yeux fermés répondant à une stimulation tactile légère (4)
- Yeux fermés ne répondant pas à une stimulation tactile légère (5)

Le patient présente-t-il toujours ce jour ce(s) effet(s) indésirable(s) ?

OUI NON

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable grave **imputable au traitement par morphinique** depuis la dernière visite (décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité ou incapacité significative, hospitalisation)? OUI NON

Si oui, cochez le ou les événements survenus :

<input type="checkbox"/> Hospitalisation, <i>motif</i>	<input type="checkbox"/> Prolongation d'une hospitalisation, <i>motif</i>
<input type="checkbox"/> Décès, <i>motif</i>	<input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital
.....	<input type="checkbox"/> Invalidité ou incapacité

MORPHODIAL

Efficacité et tolérance des morphiniques chez le patient insuffisant rénal chronique terminal

Carnet d'évaluation patient

Ce carnet a pour vocation de connaître votre ressenti par rapport à la douleur et ses conséquences sur votre vie quotidienne.

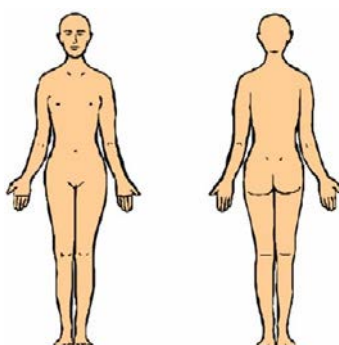
Laissez-vous guider à travers ce questionnaire et apportez des réponses précises. Vous aurez à remplir ce carnet à l'initiation de votre nouveau traitement antidouleur puis une fois par semaine pendant un mois.

Merci de répondre à ce carnet personnel avec un stylo bille et de le remettre à votre médecin une fois complété. Pour toute question, n'hésitez pas à vous adresser à votre médecin, à une infirmière ou à l'attaché de recherche clinique.

Nom :	Prénom :
Date de naissance :	
Questionnaire rempli le	
Centre : <input type="checkbox"/> AURAL <input type="checkbox"/> Colmar <input type="checkbox"/> Haguenau <input type="checkbox"/> Metz	
<input type="checkbox"/> Mulhouse <input type="checkbox"/> Clinique Sainte-Anne <input type="checkbox"/> Strasbourg	
Consultation : J0 <input type="checkbox"/> J7 <input type="checkbox"/> J14 <input type="checkbox"/> J28 <input type="checkbox"/>	

1 Là où j'ai mal

Indiquez sur le schéma ci-dessous où se trouve votre douleur habituelle en hachurant la zone.



2 A quel point j'ai mal

Nous vous proposons d'utiliser une sorte de thermomètre de la douleur qui permet de mesurer l'intensité de la douleur. Entourez le chiffre qui décrit le mieux chaque type de douleur que vous ressentez.

DOULEUR AU MOMENT PRESENT

Pas de douleur

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Douleur maximale imaginable

DOULEUR LA PLUS INTENSE DEPUIS LES 8 DERNIERS JOURS

Pas de douleur

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Douleur maximale imaginable

DOULEUR HABITUELLE DEPUIS LES 8 DERNIERS JOURS

Pas de douleur

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Douleur maximale imaginable

3 Comment je vis avec ma douleur

Pour chacune des 6 questions suivantes, entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

HUMEUR

Ne gêne pas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gêne complètement

CAPACITE A MARCHER

Ne gêne pas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gêne complètement

TRAVAIL HABITUEL (Y COMPRIS A L'EXTERIEUR DE LA MAISON ET LES TRAVAUX DOMESTIQUES)

Ne gêne pas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gêne complètement

RELATION AV...

Ne gêne pas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gêne complètement

SOMMEIL

Ne gêne pas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gêne complètement

GOUT DE VIVRE

Ne gêne
pas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Gêne
complètement

Annexe 5 : Formulaire de consentement et d'information du patient

Titre de l'enquête : MORPHODIAL - Enquête observationnelle sur l'efficacité et la tolérance des morphiniques chez le patient insuffisant rénal chronique terminal.

Madame, Monsieur,

Merci de prendre le temps de lire cette lettre d'information. Il est important que vous sachiez pourquoi cette enquête est réalisée et ce qu'elle implique. Veuillez lire les informations ci-dessous attentivement. N'hésitez pas à poser des questions ou si vous avez besoin de plus d'explication.

Quel est l'objectif de cette enquête ?

Votre médecin vient de vous prescrire un nouveau médicament pour le traitement de vos douleurs. Cette enquête vise à étudier l'efficacité et la tolérance de ce traitement chez le patient dialysé. Elle se déroule dans plusieurs centres d'Alsace.

Déroulement de l'enquête

Vous êtes entièrement libre de participer ou non à cette enquête. Le fait d'accepter ou non de participer à cette enquête ne modifiera pas le choix thérapeutique fait par votre médecin. Si vous acceptez de participer, vous devez dans un premier temps signer ce formulaire d'information et de consentement. Vous pouvez décider à tout moment de quitter l'enquête sans aucun préjudice concernant vos relations futures avec votre médecin.

Pour cette enquête, vous aurez à compléter quatre questionnaires au cours de vos consultations chez votre médecin : à l'initiation du traitement puis toutes les semaines pendant 1 mois. Ces questionnaires concernent vos douleurs et les répercussions sur votre qualité de vie.

Confidentialité

Toutes les informations recueillies pendant cette enquête sont strictement confidentielles. Votre identité ne sera pas révélée dans les rapports ou publications éventuelles. Vous acceptez que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. Les analyses statistiques porteront sur des données anonymes et agrégées, et aucunement sur des données individuelles. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données prévu par la loi « *informatiques et libertés* » (loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004).

Que deviennent les résultats de cette enquête ?

A l'issue de cette recherche, des résultats globaux de l'enquête pourront vous être communiqués sur simple demande. Nous espérons publier les résultats dans des journaux scientifiques. Il n'est pas possible d'identifier les participants à partir de ces publications. Si vous souhaitez avoir une copie de ces publications, nous pouvons vous renseigner sur la façon de les obtenir.

Je soussigné(e) (*nom et prénom*), accepte de participer à l'enquête : **Enquête observationnelle sur l'efficacité et la tolérance des morphiniques chez le patient insuffisant rénal chronique terminal**. Les objectifs et modalités de l'enquête m'ont été clairement expliqués. J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'enquête puissent être accessibles aux responsables de l'enquête. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'accepte que les données nominatives me concernant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de l'enquête. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification auprès des organisateurs de l'enquête.

J'ai bien compris que ma participation à l'enquête est volontaire.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'enquête. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette enquête de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.






Fait à,

le

Signature du patient







Annexe 6 : Résumé des résultats par patient

Patient	Douleur	Morphinique de fond	Morphinique - à la demande	Traitement laxatif	Traitement antivomissements	Traitement associé	Evolution EVS (J0-J7-J14-J28)	Effet(s) indésirable(s)	Effet indésirable grave	Modification(s) de traitement	Durée de traitement
1	Ostéoarticulaire Arthrose Sciatique	Fentanyl TD 12µg/h	Oxynorm LI 5mg SB	oui	non	paracétamol amitriptyline citalopram thiocolchicoside		J7 : non J14 : non J28 : non	non	J7 : non J14 : non J28 : non	>J28
2	Somatique type brûlure sévère	Fentanyl TD 12µg/h	Fentanyl TM 100µg SB	non	non	paracétamol zopiclone		J7 : céphalées J14 : somnolence et céphalées J28 : somnolence	non	J7 : Fentanyl TD 12µg/h -> Fentanyl TD 25µg/h J14 : Fentanyl TD 25µg/h -> Fentanyl TD 37µg/h J28 : arrêt pour somnolence	J28
3	Ostéoarticulaire	Oxycodone LI po 20mg/j	non	non	non	paracétamol néfopam diazépam psychotrope		J7 : somnolence J14 : non J28 : non	non	J7 : non J14 : Oxycodone LI po -> Fentanyl TD 12µg/h Augmentation paracétamol po J28 : arrêt pour efficacité	J28
4	Hématome de la cuisse (30cm)	Fentanyl TD 25µg/h	Fentanyl TM 100µg SB	non	non	paracétamol		J7 : non J14 : non J28 : somnolence et constipation	non	J7 : non J14 : Fentanyl TD 25µg/h -> Fentanyl TD 50µg/h J28 : non	>J28
5	Ostéoarticulaire Arthrite inflammatoire	Oxycodone LP po 40mg/j	Oxycodone LI 5mg SB	non	oui	paracétamol prégabaline		J7 : non J14 : non J28 : non	non	J7 : Oxycodone LP po 40mg/j -> Oxycodone LP po 60mg/j et Paracétamol po 3g/j -> 4g/j J14 : arrêt pour efficacité	J14
6	Vasculaire Neuropathique	Fentanyl TD 12µg/h	non	non	non	paracétamol néfopam prégabaline		J7 : non J14 : somnolence J28 : somnolence, dyspnée, confusion	oui	J7 : Fentanyl TD 12µg/h -> Fentanyl TD 25µg/h J14 : non J28 : Fentanyl TD 25µg/h -> Morphine LP po 60mg/j Arrêt du néfopam	>J28

Patient	Douleur	Morphinique - traitement de fond	Morphinique - à la demande	Traitement laxatif	Traitement antivomissements	Traitement associé	Evolution EVS (J0- J7-J14-J28)	Effet(s) indésirable(s)	Effet indésirable grave	Modification(s) de traitement	Durée de traitement
7	Vasculaire Neuropathique	Fentanyl TD 12µg/h	Fentanyl TM 100µg SB	non	non	paracétamol oxazépam		J7 : non J14 : non J28 : non	non	J7 : non J14 : non J28 : Fentanyl TD 12µg/h -> Fentanyl TD 25µg/h	>J28
8	Ostéoarticulaire Arthrose Crampes Neuropathique Vasculaire	Fentanyl TD 12µg/h	Fentanyl TM 100µg SB	oui	oui	paracétamol oxazépam		J7 : non J14 : non J28 : non	non	J7 : arrêté pour efficacité	J7
9	Vasculaire	Fentanyl TD 25µg/h	Fentanyl TM 100µg SB	non	non	paracétamol		J7 : somnolence et confusion J14 : non J28 : non	oui	J7 : Fentanyl TD 25µg/h -> Fentanyl TD 12µg/h J14 : non J28 : remplacement par prégabaline po 25mg/j et amputation	J28
10	Ostéoarticulaire Arthrose	Oxycodone LI po 5mg/j	non	non	non	paracétamol		J7 : non J14 : non J28 : non	non	J7 : augmentation oxycodone LI po 10mg/j J28 : diminution oxycodone LI po 5mg SB	>J28
11	Ostéoarticulaire Arthrose	Oxycodone LI po 5mg/j	non	non	non	paracétamol néfopam bromazépam		J7 : nausées, constipation et vertiges J14 : non J28 : non	non	J7 : non J14 : arrêté pour efficacité	J14

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 20 octobre 2017

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mme Sophie ROY</p> <p><u>Sujet</u> : MORPHODIAL : ENQUETE PROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE DE LA TOLERANCE ET DE L'EFFICACITE DES MORPHINIQUES MAJEURS CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE TERMINAL</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Béatrice DEMORE, Maître de Conférence Directeur : Mme Anne DORY, Pharmacien Juges : Mme Dorothée BAZIN-KARA, Médecin M. Bruno MICHEL, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 16.09.2017</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center"> M. DENOË Béatrice</p> <p align="center"> M. DORY ANNE</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 25.09.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p> <p align="center"></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 12 OCT. 2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center"></p> <p>N° d'enregistrement : 10043.</p>

N° d'identification :

TITRE

MORPHODIAL : ENQUÊTE PROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE DE LA TOLERANCE ET DE L'EFFICACITE DES MORPHINIQUES MAJEURS CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE TERMINAL.

Thèse soutenue le 20 octobre 2017

Par Sophie ROY

RESUME :

Un patient sur deux souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) déclare ressentir des douleurs dont l'origine est majoritairement ostéo-articulaire, vasculaire et neuropathique. La prise en charge de cette douleur est insuffisante puisque les trois quart des patients ont une douleur d'intensité modérée à sévère. Le maniement des antalgiques est rendu difficile par la contre-indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de la morphine dans cette population.

Une étude prospective observationnelle multicentrique a été menée sur l'ensemble des centres de dialyse d'Alsace afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité des morphiniques majeurs dans le traitement de douleurs de durée supérieure à 72 heures. Les patients inclus souffraient d'IRCT et un traitement par morphinique majeur a été initié lors de l'inclusion. Quatre visites de suivi étaient planifiées pendant un mois lors desquelles ont été évalués la douleur, la qualité de vie des patients et les effets indésirables des morphiniques.

Onze patients hémodialysés ont été inclus en 9 mois. Les patients ont été traités par un médicament morphinique principalement pour le traitement d'une douleur ostéo-articulaire en poussée (n=6/11) et/ou vasculaire (n=4/11) et/ou neuropathique (n=3/11) ou nociceptive (n=1) avec une intensité moyenne de 7/10. Le fentanyl a été initié chez 7 patients et l'oxycodone chez 4 patients. Cinq patients sur 11 n'ont présenté aucun effet indésirable. Pour les 6 autres patients, les effets indésirables étaient identiques à ceux rencontrés dans la population générale : somnolence (n=5), constipation (n=2), nausées (n=1), céphalées (n=1), confusion (n=2), vertiges (n=1) et dyspnée (n=1). Le traitement morphinique a été arrêté chez 1 patient pour effet indésirable. Les intensités douloureuses au moment présent et les plus intenses depuis 8 jours étaient significativement différentes après initiation du morphinique. Les scores d'impact de la douleur sur l'humeur, le sommeil et le goût de vivre étaient significativement différents entre J0 et J7 ou J14.

Dans cette population, les morphiniques majeurs présentent un profil de tolérance proche de celui de la population générale. Les morphiniques majeurs ont soulagé des douleurs réputées réfractaires à la condition d'initier le traitement par de l'oxycodone à libération immédiate ou prolongée ou du fentanyl à libération prolongée à la posologie minimale puis d'augmenter progressivement la posologie si nécessaire. Il convient néanmoins de réévaluer précocement la nécessité du maintien du traitement.

MOTS CLES : DOULEUR, INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE, MORPHINIQUE.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>DOCTEUR ANNE DORY</u>	Service Pharmacie-Stérilisation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	Expérimentale ■ Bibliographique □ Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle