

QUEL AUTRE OPIOÏDE QUE LA MORPHINE UTILISER EN POSTOPÉRATOIRE ?

Alexandre Cymerman, Dominique Fletcher

Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Hôpital Raymond Poincaré 104 boulevard Raymond Poincaré 92380 Garches. E-mail : dominique.fletcher@rpc.ap-hop-paris.fr

INTRODUCTION

- L'utilisation des morphiniques est très large en postopératoire avec 83 % des patients traités par un opioïde.
- La morphine est actuellement le premier opioïde utilisé en postopératoire.
- A 24 heures postopératoires en France, la morphine est utilisée par voie sous cutanée (33,7 %), auto contrôlée par voie intraveineuse (21,4 %), enfin par voie orale (5,6 %).
- On peut envisager un élargissement du nombre de morphiniques utilisés pour répondre aux limites de la morphine que sont une administration imparfaite, une bio disponibilité limitée par voie orale, des effets secondaires et des métabolites éliminés par le rein.
- Les molécules utilisables en remplacement de la morphine avec une efficacité équivalente sont l'oxycodone et peut-être le tapentadol.
- Le tramadol, la codéine ou la buprénorphine sont des analgésiques moins puissants qui ne peuvent réellement remplacer la morphine.
- Le dextropropoxyphène n'est plus recommandé et sera prochainement retiré du marché français.
- On peut évoquer en utilisation hors AMM et pas encore évalué les différentes présentations du fentanyl transmuqueux.

1. QUELLE UTILISATION ACTUELLE DES OPIOÏDES EN DOULEUR POSTOPÉRATOIRE ? QUELLE ÉVOLUTION ?

D'après l'audit national sur la prise en charge de la douleur postopératoire [1], les opioïdes sont parfois débutés en peropératoire incluant le tramadol (11,5 %) et la morphine (14,1 %). Un traitement opioïde est avant tout prescrit en postopératoire pour 83,1 % des patients. La titration morphinique est visible dans le dossier dans 27 % des cas avec prescription d'un intervalle un peu long mais un

bolus adapté. La PCA est utilisée pour 21,4 % des patients utilisant la morphine seule (88,6 %) ou associée à la kétamine (11,4 %). La programmation est adéquate (bolus moyen 1 ; 2 [1] ; période réfractaire moyenne $9,5 \pm 8$ minutes). Il apparaît quelques perfusions continues de morphine avec la PCA (0,5 %) ou seule (0,5 %) sans justificatif clair de substitution d'un traitement opioïde préopératoire. La morphine sous cutanée est le mode de prescription le plus fréquent utilisé une fois sur trois (35,1 %). Cette morphine sous cutanée est rarement systématique (33,7 %) avec un critère d'administration très variable (plus de 50 % de critère non chiffré). La morphine sous cutanée est souvent sous-dosée en fréquence (toutes les 4 heures, 28,2 %) et en dose (10 mg en dose unitaire, 44,9 %). De plus la prescription de morphine est souvent mal appliquée par l'IDE avec un non-respect de la dose ou de l'intervalle dans 36,3 % des cas. À 24 heures postopératoires, la morphine orale est prescrite seulement dans 5,6 % des cas.

Le tramadol est le deuxième opioïde utilisé en fréquence (15,2 %) surtout par voie IV (82,2 %) avec un bon respect des prescriptions (75,9 %). Les doses (140 ± 133 mg) et intervalles ($8,9 \pm 8,3$ heures) sont adaptés aux recommandations d'utilisation.

Le temgesic est rarement utilisé (0 – 1,6 %). Le Nubain® est encore fréquemment utilisé (11,5 %). Le dextropropoxyphène (6,3 %) et la codéine (3,3 %) sont peu prescrits à J1.

La tendance est d'utiliser le plus souvent les morphiniques par voie orale et en secours d'une analgésie associant les antalgiques non morphiniques, les anti-hyperalgésiques et les anesthésiques locaux. La voie orale sera donc privilégiée de plus en plus, ce d'autant que l'on peut prévoir un accroissement de la chirurgie ambulatoire. La question de la bio disponibilité par voie orale est donc cruciale.

2. QUELLES LIMITES DE LA MORPHINE EN POSTOPÉRATOIRE

2.1. ADMINISTRATION IMPARFAITE

La voie sous cutanée est encore majoritaire comme mode de prescription en postopératoire immédiat. Le pic d'effet se situe 60 minutes après l'injection et l'efficacité est de 4 à 6 heures. La voie sous cutanée est utilisée en France et intramusculaire en Amérique du Nord. L'utilisation de la morphine sous-cutanée représente encore plus du tiers des prescriptions de morphine en postopératoire [1]. Elle souffre toujours de déficit de prescription (dose insuffisante et intervalle trop long) et de non-respect de la prescription par les infirmières [1].

2.2. VOIE ORALE PEU UTILISÉE ET BIO DISPONIBILITÉ MAUVAISE PAR VOIE ORALE

L'absorption par voie orale est erratique. Il existe un effet de premier passage hépatique expliquant la faible bio disponibilité estimée à 30 % [2]. Le rapport dose orale/intraveineuse est ainsi estimé à 1/6 en aigu et 1/2 à 1/3 en prise chronique du fait sans doute de l'accumulation de métabolites actifs. La bio disponibilité orale de la morphine est encore plus faible en postopératoire du fait sans doute des modifications du transit [3].

2.3. EFFETS SECONDAIRES (ES) DE LA MORPHINE

Dans l'audit national sur la douleur postopératoire, un ES est noté dans le dossier une fois sur quatre (25,1 %) ce qui correspond à la fréquence décrite par le patient (26,4 %) [1]. S'il existe un ES noté dans le dossier, les nausées vomissements (NVPO) prédominent (51,5 %) suivis par la sédation (26,3 %), la rétention d'urine (RU) (20,8 %), le bloc-moteur (9,5 %), le prurit (2,1 %). Pour le patient, les NVPO prédominent (83,3 %) suivis par la sédation (11,5 %), le prurit (6,5 %) et la RU (3 %). L'intensité subjective des ES évaluée par une échelle de 0 à 10 semble significative avec une valeur moyenne de $4,7 \pm 1,2$. Les patients sont très satisfaits de la prise en charge de la DPO de façon globale ($9,0 \pm 1,1$) comme concernant le comportement des personnels ($9,2 \pm 0,8$).

2.4. MÉTABOLITES ACTIFS DE LA MORPHINE

Les métabolites de la morphine, M6G et M3G sont éliminés par voie rénale et pose donc de l'accumulation en cas d'insuffisance rénale

3. QUELS JUSTIFICATIFS POUR UTILISER LES AUTRES OPIOÏDES ?

3.1. ÉLARGIR LA PRESCRIPTION DES OPIOÏDES ?

L'utilisation des opioïdes n'a pas un besoin urgent d'élargissement. En effet plus de 4 malades opérés sur 5 reçoivent déjà un opioïde. On peut à l'inverse considérer que les opioïdes participent à une morbidité propre qu'il faut tendre à limiter en privilégiant leur utilisation comme traitement de secours. On a en effet observé une intensification des effets secondaires sédatifs des traitements morphiniques [4].

3.2. AMÉLIORER LA QUALITÉ DE LA PRESCRIPTION DES OPIOÏDES ?

Néanmoins le tiers de patients recevant la morphine en sous cutané ne bénéficie pas d'une prescription fiable ni en termes de qualité de prescription ni en termes de respect et d'application de cette prescription. Il semble ainsi que le tramadol bénéficie d'une prescription de qualité supérieure [1]. Cela suggère peut-être une problématique persistante de crainte à l'égard de la prescription de morphine alors que les produits « hybrides » comme le tramadol ou le futur tapentadol ne souffrent apparemment pas de cet handicap.

3.3. FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DE LA VOIE ORALE ?

On prévoit un développement très important de la chirurgie en ambulatoire avec des enjeux de prise en charge de la douleur qui vont donc évoluer. Il sera plus souvent nécessaire dans l'avenir de contrôler une douleur parfois intense à domicile en utilisant des morphiniques puissants. L'absorption de la morphine orale est médiocre en général et encore plus réduite en cas de chirurgie récente [3]. La bio disponibilité des autres opioïdes semble meilleure au moins pour le tramadol et le tapentadol. Cela justifie un développement de leur utilisation dans ce contexte de la chirurgie ambulatoire.

3.4. LIMITER LES EFFETS SECONDAIRES DE LA MORPHINE ?

Les effets secondaires morphiniques en douleur aiguë sont les nausées vomissements et la sédation. La notion de rotation opioïde prônée en douleur chronique pour limiter les effets secondaires et la perte d'efficacité n'a pas été analysée spécifiquement en douleur aiguë postopératoire car la durée de

traitement ne permet pas cette approche méthodologique [5]. Néanmoins la comparaison en postopératoire de la morphine et de l'oxycodone suggère un moindre effet sédatif de l'oxycodone pour une efficacité supérieure de l'oxycodone [6].

L'hyperalgésie induite par les opioïdes semble exister avec tous les opioïdes et aucun d'entre eux ne semble définitivement indemne de cet effet sur le système nerveux central. Seul un travail chez le volontaire sain suggère un effet anti hyperalgésique propre de la buprénorphine [7].

3.5. RÉDUIRE LES COÛTS ?

Cet argument ne tient pas car la morphine reste imbattable sur le coût journalier de traitement par rapport aux autres opioïdes.

4. QUELLES ALTERNATIVES À LA MORPHINE EN POSTOPÉRA-TOIRE ?

4.1. LES SUBSTITUTS PUISSANTS D'EFFICACITÉ SIMILAIRE À CELLE DE LA MORPHINE

4.1.1. M6G

Le M6G est un analgésique puissant qui a été testé comme analgésique en postopératoire. Il n'existe néanmoins pas de présentation adaptée pour une utilisation au quotidien.

4.1.2. OXYCODONE

4.1.2.1. Pharmacocinétique

Le chlorhydrate d'oxycodone est un agoniste opioïde pur des récepteurs μ et κ . Le comprimé d'Oxycontin® est conçu selon un procédé galénique original à libération bi-phasique. Une fois ingérée, la couche extérieure du comprimé se dissout rapidement au contact des liquides gastro-intestinaux et permet une élévation rapide des taux plasmatiques : les 38 % de la dose (situés sur la couche extérieure) sont absorbés rapidement, plus précisément avec une demi-vie d'absorption de 37 minutes. Les 62 % restants de la dose sont absorbés, grâce à un système de matrice hydrophobe, beaucoup plus lentement, soit une demi-vie d'absorption de 6,2 heures. Cette libération bi-phasique du principe actif permet une action rapide qui se situe pour 90 % des patients à un temps inférieur à 60 minutes, suivi d'un maintien des taux plasmatiques et de l'activité antalgique constants sur 12 heures. Au total, la bio disponibilité orale est en moyenne de 60 % (entre 60 à 87 % selon les études). L'oxycodone est métabolisée par le foie en noroxycodone, principal métabolite, sans activité antalgique notable et en oxymorphone, molécule ayant une activité antalgique dix fois plus forte que celle de la morphine et d'ailleurs commercialisée aux États-Unis. L'implication clinique de ce métabolite est cependant négligeable, car il est produit dans des quantités très faibles. L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés essentiellement par le rein. Le délai pour le début d'action de la forme à libération prolongée est de $7,99 \pm 2,96$ heures. La demi-vie d'élimination de l'oxycodone est de 8 à 2 heures pour la forme LP. L'insuffisance hépatique ou rénale nécessite une adaptation des posologies et/ou un espacement des prises dans le temps car les concentrations plasmatiques d'oxycodone sont augmentées d'environ 50 % ce qui se traduit cliniquement par une majoration de la sédation.

4.1.2.2. Pharmacodynamie

L'oxycodone est un agoniste semi-synthétique μ et κ ayant des propriétés similaires à celles de la morphine. Le ratio d'équianalgésie est de 2 : 1 entre morphine orale et oxycodone orale (2 mg de morphine = 1 mg d'oxycodone) et de 41 entre oxycodone orale et l'hydromorphone (4 mg d'oxycodone = 1 mg d'hydromorphone) (Tableau I). La forme parentérale (non disponible en France) possède 75 % de la puissance de la morphine parentérale. Les effets secondaires sont qualitativement les mêmes que ceux de la morphine.

Tableau I

Certains calculs de conversion peuvent varier d'une source bibliographique à l'autre et demeurent donc empiriques.

DCI	Ratio	Équivalence de la dose de morphine orale
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de D = 10 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de C = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de DC = 20 mg de morphine
Tramadol	1/5 à 1/6	50 à 60 mg de T = 10 mg de morphine
Péthidine	1/5	50 mg de P = 10 mg de morphine
Morphine orale	1	
Morphine IV	3	1 mg de morphine IV = 3 mg de morphine orale
Morphine SC ou IM	2	1 mg de morphine SC = 2 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	5 mg d'O = 10 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'Hydromorphone = 30 mg de morphine
Buprénorphine SL	30	0,2 mg de B = 6 mg de morphine orale
Nalbuphine SC	2	5 mg de Nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique (FTD)	variable	25 μ g/h de FTD = 60 mg de morphine environ

10 mg de morphine IV = 1 mg de morphine par voie périurale = 0,1 mg de morphine par voie intrathécale.

Agents	Dose intraveineuse (mg)	Dose orale (mg)
Morphine	10	30
Hydromorphone	1,5	7,5
Méthadone	2 (précautions)	2 à 3 (précautions)
Oxycodone	10	20

4.1.2.3. Présentation et utilisation clinique

Il existe en France une forme orale à libération immédiate, l'Oxynorm® (gel 5, 10 et 20 mg) et une forme à libération prolongée, Oxycontin LP® (cp à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg ; 2 prises espacées de 12 heures). L'indication est pour l'instant les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte. On utilise des doses de départ entre 10 et 20 mg par prise chez les patients naïfs d'opiacés. L'adaptation des posologies en fonction de la douleur peut être faite toutes les 24 heures. Il est tout à fait possible, voire même recommandé, d'associer de la morphine à libération immédiate (Actiskenan®, Sévrédol®) à l'Oxycontin LP® pour les pics douloureux transitoires. En douleur aiguë, il a été démontré en postopératoire que l'association de l'oxycodone à la morphine pouvait être utile [8].

4.1.3. TAPENTADOL

4.1.3.1. Pharmacocinétique

La bio disponibilité orale (sujet à jeun) est en moyenne de 32 %. En cas d'alimentation concomitante (petit-déjeuner riche), la Cmax et l'AUC augmentent respectivement de 16 % et 25 % et la Tmax passe de 90 à 180 min, pas de modification en cas de petit-déjeuner continental. Ces variations sont à l'intérieur des variations de base, donc sans impact sur la sécurité et l'efficacité, volume de distribution de 540 l avec diffusion rapide dans le SNC ; fixation protéique basse (20 %) ; élimination par les urines après glycoconjugaison ; faible rôle du cytochrome P450 ; demi-vie d'élimination de 4,3 heures ; effet mineur de l'âge (> 65 ans), sexe, poids, race. Impact de l'insuffisance hépatique sévère et accumulation (sans risque apparent des métabolites) en cas d'insuffisance rénale. Pas d'interaction avec autres produits avec évaluation spécifique entre autre du paracétamol.

4.1.3.2. Pharmacodynamie

Il est caractérisé comme le tramadol par une action double associant une action sur le récepteur μ et un effet d'inhibition de la recapture de la noradréline. Le tapentadol est un énantiomère pur qui agit directement sur le système nerveux central et les métabolites n'ont pas d'action analgésique.

4.1.3.3. Présentation et utilisation clinique

Le Pladexia® (cp 50, 75 et 100 mg) est un opioïde prochainement disponible en France pour le traitement de la douleur postopératoire. Le tapentadol a été montré efficace sur la douleur postopératoire modérée à sévère avec une action analgésique comparable à celle de l'oxycodone et de la morphine orale. Les principaux effets secondaires sont ceux habituels des morphiniques comme nausée, vomissement, somnolence et dépression respiratoire, pas d'innocuité démontrée chez la femme enceinte ou allaitante, pas d'évaluation chez l'enfant.

4.2. LES SUBSTITUTS MOINS PUISSANTS QUE LA MORPHINE

4.2.1. BUPRÉNORPHINE

4.2.1.1. Pharmacocinétique

La buprénorphine est un opioïde synthétique dérivé de la thébaïne (25 à 50 fois plus puissante que la morphine). La bio disponibilité est d'environ 75 %. Après administration sublinguale de 0,4 mg le produit est détecté dès la 30^e minute avec un pic plasmatique à 1 à 2 heures et une analgésie qui persiste 6 à 8 heures. La liaison protéique est de 96 % mais pas avec l'albumine comme la majorité des produits mais uniquement avec l'alpha et beta globuline. Toute interaction sur les sites de fixation des globulines est très improbable. Le métabolisme hépatique donne naissance à la norbuprénorphine à la N-dealkylbuprénorphine. Deux tiers des métabolites sont excrétés dans les selles et seulement un tiers par les reins.

4.2.1.2. Pharmacodynamie

Elle se caractérise par une action agoniste sur le récepteur μ et antagoniste sur le récepteur κ . La liaison au récepteur morphinique μ se dissocie très lentement. De ce fait, la dépression respiratoire de la buprénorphine est mal antagonisée par la naloxone. Un travail chez le volontaire sain suggère un effet anti hyperalgésique propre de la buprénorphine [7].

4.2.1.3. *Présentation et utilisation clinique*

En France la buprénorphine est surtout utilisée actuellement comme opioïde de substitution du toxicomane (Subutex®; cp 0,4, 2 et 8 mg). Le Temgesic® (cp sublingual 0,2 mg, ampoule injectable 0,3 mg) est la formulation pour l'analgésie. Son utilisation est rare actuellement (1,2 % des patients en chirurgie [1]), bien que certaines recommandations le proposent comme opioïde premier choix en particulier chez le sujet âgé du fait de la faible influence de l'insuffisance rénale [9]. En France, la buprénorphine est encore utilisée pour la douleur postopératoire chez l'adulte (1,2 % à 24 heures postopératoires dont 30 % par voie injectable [1]).

4.2.2. TRAMADOL

4.2.2.1. *Pharmacocinétique*

C'est un opioïde synthétique, analogue de la codéine. Après administration orale, la bio disponibilité est de 70 % à 90 %. La demi-vie d'élimination est entre 5 et 7 heures chez le volontaire sain. Le métabolisme se fait à 90 % dans le foie avec comme métabolite le O-déméthyl-tramadol ou composé M1 environ trois fois plus puissant que le tramadol avec une demi-vie du même ordre. Le tramadol et ses métabolites sont ensuite totalement excrétés par le rein.

4.2.2.2. *Pharmacodynamie*

Son mécanisme d'action est double avec une action agoniste partielle du récepteur μ et une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine sur les voies descendantes permettant une interaction avec les récepteurs α_2 -adrénergiques.

4.2.2.3. *Présentation et utilisation clinique*

En France, le tramadol est le deuxième opioïde utilisé après la morphine pour la douleur postopératoire chez l'adulte (15,2 % à 24 heures postopératoires [1]). Le tramadol est disponible avec une gamme très complète de forme orale à libération immédiate (Contramal®, Topalgic®, Tramadol® cp 50, 100 mg ; Tramadol® cp effervescent 50 mg) et libération prolongée (Contramal LP®, Topalgic LP®) des formes injectables à action immédiate (voie intraveineuse et intramusculaire, amp 100 mg), formes pédiatriques (enfant de plus de 3 ans ; Contramal®, Topalgic® solution buvable 100 mg.ml⁻¹). On peut donc l'utiliser pour la douleur aiguë et chronique. La dose recommandée est de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 400 mg par jour. Il existe également des formes orales associant le tramadol au paracétamol (Ixprim®, Zaldiar®, cp avec 37,5 mg de tramadol et 325 mg de paracétamol ; dose maximale de 8 cp par jour)

4.2.3. CODÉINE

4.2.3.1. *Pharmacocinétique*

La codéine ou 3-méthyl-morphine est un alcaloïde de l'opium ayant une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Il s'agit d'une pro drogue car environ 10 % de la codéine est métabolisée en morphine qui, elle, a une activité analgésique. Le polymorphisme génétique touchant le CYP2D6 (discuté plus haut) rend la codéine inactive chez 15 % des Caucasiens. Après métabolisme, l'élimination est urinaire.

4.2.3.2. *Pharmacodynamique*

Elle est totalement superposable à celle de la morphine. La codéine est plus efficace que la morphine par voie orale car l'effet de premier passage hépatique est moindre.

4.2.3.3. *Présentation et utilisation clinique*

En France, la codéine est le cinquième morphinique en fréquence utilisé pour la douleur postopératoire chez l'adulte (3,3 % à 24 heures postopératoires [1]). La codéine existe en forme orale à libération immédiate toujours associée au paracétamol (Dafalgan codéiné® cp 30 mg codéine et 500 mg de paracétamol ; Efferalgan codéiné® cp effervescent 30 mg de codéine et 500 mg de paracétamol) forme à libération prolongée (Dicodin® LP, cp 60 mg) et forme pédiatrique (Codenfant®, enfant après 1 an, solution à 1 mg.ml⁻¹). Il faut une prise 3 à 4 fois par jour.

4.2.4. DEXTROPROPOXYPHÈNE

4.2.4.1. *Pharmacocinétique*

Le dextropropoxyphène (DXP) est un opioïde synthétique avec une structure proche de la méthadone. La bio disponibilité est de 30 à 70 %. Le début d'efficacité est à 30 à 60 min. La T_{max} est de 2 à 2,5 heures. La durée d'action est de 4 à 6 heures. L'élimination est surtout rénale après métabolisme hépatique par le cytochrome 2D6. Seuls 10 % sont éliminés sans métabolisme. La demi-vie d'élimination est de 6 à 12 heures pour le propoxyphène et 30 à 36 heures pour le nor-propoxyphène.

4.2.4.2. *Pharmacodynamique*

Le DXP interagit avec le récepteur μ , κ et probablement RNMDA. Sa puissance analgésique est de 33 à 50 % de celle de la codéine. En postopératoire, la dose de 65 mg a un NPT de 7,7 [10]. L'association à 600 mg de paracétamol réduit le NPT à 4,4 ce qui le situe au niveau du tramadol 100 mg mais moins efficace que l'association codéine 60 mg-paracétamol 600 mg ou l'ibuprofène 400 mg [10].

Les effets secondaires mineurs sont des vertiges, les effets secondaires morphiniques. Plus rarement on signale des hypoglycémies parfois sévères. Les risques de toxicité viennent du nor-propoxyphène qui a une action anesthésique local-like et qui peut occasionner des problèmes cardiaques (bradycardie, insuffisance cardiaque, troubles de conduction avec allongement du QT). On note aussi lors de surdosage des œdèmes pulmonaires et des convulsions [11].

4.2.4.3. *Présentation et utilisation clinique*

En France, le DXP est le quatrième opioïde utilisé pour la douleur postopératoire chez l'adulte (6,3 % à 24 heures postopératoires [1]). Le DXP est le plus souvent utilisé en association avec le paracétamol (Diantalvic® ; 65 mg DXP, 400 mg de paracétamol). La Société Française d'Anesthésie Réanimation a fortement déconseillé l'utilisation du DXP en 2008 [12]. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) prévoit en 2009 un retrait progressif sur un an du DXP. (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/da0b7ec302eefb7c827e0e87fbb29326.pdf). Ce retrait fait suite à une décision de l'Agence Européenne du Médicament du 25 juin 2009 qui a examiné les données d'efficacité et de sécurité transmises par les laboratoires concernés ainsi que les données d'intoxication rapportées dans différents États membres de l'Union Européenne. Cette décision a été motivée par le nombre important de décès retrouvés dans le contexte d'intoxications volontaires ou accidentelles, une efficacité limitée et une marge thérapeutique limitée.

4.3. DES VOIES D'ADMINISTRATION ORIGINALES MAIS PAS ENCORE VALIDÉES EN DOULEUR POSTOPÉRAIRE

4.3.1. FENTANYL PAR VOIE TRANSMUQUEUSE

Trois produits utilisant du fentanyl permettent une administration transmuqueuse : l'Actiq®, l'Instanyl® et l'Abstral®. Dans les trois cas l'indication est le traitement des accès douloureux chez le patient cancéreux traité préalablement par morphinique à au moins 60 mg par jour de morphine, 25 microgrammes par heure de fentanyl transcutané ou 30 mg par jour d'oxycodone. Ces accès douloureux touchent 2/3 des patients cancéreux durant le déroulement de leur maladie. Il n'y a donc pas d'AMM pour la douleur aiguë mais leur évocation est intéressante en termes de perspective d'utilisation.

L'Actiq® est disponible depuis les années 90 et se présente sous la forme de comprimés avec applicateur buccal à 200 µg, à 400 µg, à 600 µg, à 800 µg, à 1200 µg et à 1600 µg. La sucette doit être placée dans la bouche, entre la joue et les gencives. Le dispositif sera consommé en 15 minutes, en le frottant vigoureusement contre la muqueuse des joues, sans le croquer. La pharmacocinétique de l'absorption du fentanyl transmuqueux comprend une absorption rapide initiale à partir de la muqueuse buccale, 25 % de la dose ; début d'action (5 à 10 minutes) et une absorption prolongée du fentanyl dégluti, à partir du tractus gastro-intestinal (1/3 de la dose totale) avec une bio disponibilité totale de 50 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 40 minutes, la durée d'action est de 1 à 3,5 heures et semble augmenter avec des dosages élevés.

L'Instanyl® a l'autorisation européenne de mise sur le marché depuis juillet 2009. Il s'agit d'un spray intranasal de fentanyl destiné au traitement des accès douloureux paroxystiques. Il est observé un soulagement cliniquement notable de la douleur au bout de 10 minutes pour 58 % des épisodes douloureux traités par Instanyl® et une bonne tolérance de toutes les doses d'Instanyl® pendant la phase de suivi de 10 mois.

L'Abstral® est présenté sous forme de comprimé (100 à 800 µg de fentanyl) à placer en position sublinguale avec une dilution rapide en 1 minute, un t_{max} variant de 15 à 47 minutes.

Pour les trois produits une titration est possible avec administration répétée d'une dose. L'intervalle de temps entre deux doses est au moins de 15 minutes. Le patient devra augmenter la posologie au dosage immédiatement supérieur lors du prochain accès douloureux paroxystique.

CONCLUSION

Les opioïdes représentent la référence du traitement antalgique de la douleur postopératoire. La morphine bien que majoritaire dans son utilisation actuelle peut être remplacée par d'autres opioïdes qui offrent des alternatives intéressantes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*. 2008 Jul 15;137(2):441-51.

- [2] Hasselstrom J, Sawe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Apr;24(4):344-54.
- [3] Manoir BD, Bourget P, Langlois M, Szekely B, Fischler M, Chauvin M, et al. Evaluation of the pharmacokinetic profile and analgesic efficacy of oral morphine after total hip arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Sep;23(9):748-54.
- [4] Vila H, Jr., Smith RA, Augustyniak MJ, Nagi PA, Soto RG, Ross TW, et al. The efficacy and safety of pain management before and after implementation of hospital-wide pain management standards: is patient safety compromised by treatment based solely on numerical pain ratings? *Anesth Analg.* 2005 Aug;101(2):474-80, table of contents.
- [5] Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, Wittmann M, Diederichs M, Nadstawek J. Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: a prospective clinical trial. *Clin J Pain.* 2006 Nov-Dec;22(9):770-5.
- [6] Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg.* 2009 Oct;109(4):1279-83.
- [7] Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain.* 2005 Nov;118(1-2):15-22.
- [8] Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg.* 2007 Jul;105(1):233-7.
- [9] Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008 Jul-Aug;8(4):287-313.
- [10] Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001440.
- [11] Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS. Propoxyphene (dextropropoxyphene): a critical review of a weak opioid analgesic that should remain in antiquity. *Am J Ther.* 2006 Nov-Dec;13(6):534-42.
- [12] Formalized recommendations of experts 2008. Management of postoperative pain in adults and children. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008 Dec;27(12):1035-41.