

Fentanyl d'action rapide (FAR) :
quelle **place en** dehors
des ADP ?

Maud Martial, François Sztark

Centre Hospitalier Universitaire & Université Bordeaux Segalen (Bordeaux)

Le fentanyl a été développé en 1956 par les laboratoires JANSSEN. C'est un opioïde de synthèse agoniste pur des récepteurs μ , avec une affinité beaucoup plus élevée que celle de la morphine et une puissance environ 100 fois supérieure à la morphine orale. Il a été, pendant plus de 30 ans, le morphinique intraveineux de référence en anesthésie réanimation, aujourd'hui remplacé par les molécules dérivées (sufentanil, alfentanil et rémifentanil). La découverte de la voie transdermique a permis son utilisation dans le cadre de la douleur chronique. Aujourd'hui, le développement de nouvelles formes galéniques permettant une absorption rapide par voie transmuqueuse (orale ou nasale) lui donne une place de choix pour traiter les accès douloureux paroxystiques dans la douleur cancéreuse [1].

Les accès douloureux paroxystiques (ADP) sont une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur cancéreuse, d'intensité modérée à sévère [2]. Ils surviennent sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort efficace. Les ADP peuvent être spontanés et imprévisibles, survenant sans facteur déclenchant identifié ou avec des facteurs identifiés mais imprévisibles. Ils peuvent aussi être prévisibles et survenir lors de certaines actions (mouvement, défécation, miction, déglutition...), ou être provoqués par des soins (kiné, pansement, toilette...) ou des actes médicaux à visée diagnostique ou thérapeutique. Une enquête récente auprès de 1000 patients montrent que : le nombre médian d'ADP est de 3 par jour ; le pic douloureux survient au bout d'un délai médian de 10 min et la durée médiane de l'ADP est de 60 min (5 et 45 min pour les ADP provoqués) [3].

Selon les recommandations de l'HAS [4], les ADP du cancer justifient l'utilisation de morphiniques d'action rapide par voie transmuqueuse ; les formes orales à libération immédiate de morphine sont moins adaptées car leur délai d'action est trop long. Six médicaments (Fentanyl d'Action Rapide ou FAR) sont actuellement disponibles dans cette indication (un 7ème est à venir) ; tous ont le fentanyl pour principe actif, mais les formes galéniques diffèrent. Il s'agit de : Actiq[®], Abstral[®], Effentora[®], Breakyl[®] par voie transmuqueuse orale et Instanyl[®] et Pecfent[®] par voie nasale. Aucun de ces médicaments n'a réellement démontré d'avantage clinique par rapport aux autres et le choix se fait en fonction du mode d'administration, en accord avec le patient et selon les affections éventuellement

associées. L'AMM des FAR limite aujourd'hui leur prescription au traitement des ADP chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde (au moins 60 mg d'équivalent morphine /j) pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Devant leur rapidité d'action et leur facilité d'utilisation, les FAR ont été évalués dans d'autres situations (hors AMM en France) : urgence, préhospitalier, brûlés, douleur postopératoire, douleur chronique non cancéreuse [5-7]. Plusieurs études, évaluant leur efficacité et leur tolérance, ont montré que les FAR pouvaient être une alternative pour traiter la douleur aiguë (tolérance et efficacité comparable à la forme IV). Toutefois, la qualité méthodologique de la plupart de ces études reste faible ; peu d'études utilisent les posologies habituelles et aucune ne s'inscrit dans la durée, méconnaissant les problèmes de dépendance.

Fin 2011, la commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a rapporté des cas de mésusage des FAR (traitement de douleurs non cancéreuses de type douleurs rhumatologiques, soins de pansements ou plaies chroniques, utilisation après un traitement de fond opioïde non stabilisé...). Un plan de gestion du risque a été mis en place devant le risque d'abus et de dépendance. Les données récentes issues du suivi de pharmacovigilance font état d'effets secondaires connus liés aux opioïdes mais aussi de réactions au niveau du site d'administration des FAR (buccal ou nasal). Surtout l'augmentation des cas de mésusage est constatée (utilisations hors indication cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives, abus et pharmacodépendance) ; même quelques cas pédiatriques ont été rapportés par le réseau de toxicovigilance [8,9]. L'ANSM rappelle aux professionnels de santé la nécessité de bien respecter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) lors de la prescription.

Des études fiables, randomisées en double aveugle, évaluant la balance bénéfique/risque des FAR sont encore nécessaires pour préciser leurs indications éventuelles en dehors des ADP.

Bibliographie

- [1] Guirimand F. Le fentanyl en soins palliatifs: de la pharmacologie à la clinique. Médecine Palliative 2011 ; 10 : 296-305.
- [2] Poulain P, Michenot N, Ammar D, Delorme C, Delorme T, Diquet B, Filbet M, Hubault P, Jovenin N, Krakowski I, Morere JF, Rostaing S, Serrie A. Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. Douleurs 2012 ; 13 : 34-9.
- [3] Davies A et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. J Pain Symptom Manage 2013; in press (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.12.009>)
- [4] HAS. Bon usage du médicament. Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer. Sept 2011 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/acces_douloureux_paroxytiques_-_fiche_bum.pdf)
- [5] Finn et al. A randomised crossover trial of patient controlled intranasal fentanyl and oral morphine for procedural wound care in adult patients with burns. Burns 2004 ; 30 : 262-8
- [6] Hansen MS, Mathiesen O, Trautner S, Dahl JB. Intranasal fentanyl in the treatment of acute pain – a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2012 ; 56 : 407-19.
- [7] Lydie Lefebvre. Évaluation du fentanyl transmuqueux en secours hélicoptéré. Thèse Doctorat en médecine. Université Joseph Fourier - 30 novembre 2010.
- [8] ANSM- Commission des Stupéfiants et des Psychotropes (compte rendu de la séance du 25 avril 2013). Résultats du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-dossiers-discutes-en-commission-des-stupefiants-et-psychotropes-Seance-du-jeudi-25-avril-2013-Point-d-Information>).
- [9] ANSM. Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications (point d'information 25/09/2013) (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information>)