

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 3****Enoncé**

Mme B, âgée de 74 ans, 60 kg, souffre d'un cancer du sein gauche avec métastases osseuses et hépatiques. Elle reçoit, comme traitement antalgique, du sulfate de morphine (Skenan LP<sup>®</sup>) 60 mg matin et soir, associé à un traitement préventif de la constipation et à un traitement anxiolytique : alprazolam 0,5 mg (Xanax<sup>®</sup>).

Son bilan biologique est le suivant :

- PI Sodium : 140 mmol/L
- PI Potassium : 4,4 mmol/L
- PI Chlorure : 100 mmol/L
- PI Créatinine : 132 µmol/L
- PI Urée : 6,9 mmol/L

Le traitement du cancer du sein est réalisé par le protocole FEC toutes les 3 semaines :

Fluorouracile IV 500 mg/m<sup>2</sup> J1

Epirubicine IV 100 mg/m<sup>2</sup> J1

Cyclophosphamide IV 500 mg/m<sup>2</sup> J1

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Quel est le mécanisme d'action de chaque anticancéreux prescrit ?

**Proposition de réponse**

Fluorouracile : antimétabolite analogue des bases pyrimidiques, inhibiteur de la thymidilate synthétase

Epirubicine : intercalant de la famille des anthracyclines, inhibiteur de la topoisomérase II

Cyclophosphamide : alkylant de la famille des oxazophosphorines, formation d'adduits au niveau de l'ADN (particulièrement au niveau des guanines).

**QUESTION N° 2 :**

L'un des anticancéreux prescrits est responsable d'une diminution de la fraction d'éjection systolique cardiaque ? Lequel ?

Quel médicament peut être prescrit pour préserver la fonction cardiaque et quel est son mécanisme d'action ?

**Proposition de réponse**

L'épirubicine peut être responsable d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (gauche). Le médicament prescrit pour préserver la fonction cardiaque peut être : dexrazoxane (Cardioxane<sup>®</sup>), analogue de l'EDTA qui piège les ions ferriques impliqués dans la formation de radicaux libres cardiotoxiques issus de la liaison fer/anthracyclines.

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 3****QUESTION N° 3 :**

Quels sont les principaux effets indésirables du sulfate de morphine lorsqu'il est utilisé chez le patient algique ? Quel type de laxatif doit-on utiliser pour prévenir la constipation sous sulfate de morphine ? Quels sont les conseils hygiéno-diététiques à associer ?

**Proposition de réponse**

Les principaux effets indésirables de la morphine sont :

- Digestifs : nausées, vomissements, constipation, spasme des sphincters (Oddi)
- Cardiovasculaires : risque d'hypotension surtout orthostatique, augmentation de la pression intracrânienne
- Centraux : sédation et somnolence, confusion, dysphorie, convulsions à fortes doses d'où contre-indication des formes injectables en cas d'épilepsie, dépression respiratoire
- autres : myosis, histaminolibération d'où manifestations cutanées, rétention urinaire.

Pour prévenir la constipation sous sulfate de morphine, on utilise en 1<sup>ère</sup> intention un laxatif osmotique (lactulose, macrogol FORLAX<sup>®</sup>...) et si échec, le chlorhydrate de méthyl-naltrexone par voie sous-cutanée. Sur le plan hygiéno-diététique, il est conseillé d'hydrater le patient (1,5 L eau/j) avec un régime riche en fibre.

**QUESTION N° 4 :**

Quelques semaines plus tard, Mme B se plaint d'une réapparition de douleurs dans la région hépatique (intensité de l'échelle d'évaluation de la douleur EVA = 4), probablement par évolution tumorale hépatique. Devant ce tableau clinique, le médecin décide de prescrire des interdoses de morphine à libération immédiate.

Quel est le but de cette prescription ?

Quelles sont les modalités d'administration et de gestion des interdoses de morphine ?

**Proposition de réponse**

Le but de la prescription est de soulager les pics douloureux apparaissant chez des patients sous morphine LP entre 2 prises du traitement de fond. La gestion des pics douloureux se fait en première intention par administration de morphine à libération immédiate (Actiskéan<sup>®</sup>, Sevredol<sup>®</sup>). Des interdoses de morphine à libération immédiate sont prescrites toutes les 4 h si les pics douloureux surviennent à heures fixes ou à la demande si les pics douloureux sont fluctuants. Si la dose totale des interdoses dépasse 1/6 à 1/10 de la dose journalière totale de l'opioïde, il faut réajuster le traitement de fond.

**QUESTION N° 5 :**

La patiente présente des effets indésirables imputables à l'augmentation des doses de morphine LP. Parmi les résultats biologiques prescrits, lequel peut permettre d'expliquer l'origine de la mauvaise tolérance de la morphine chez cette patiente ?

**Proposition de réponse**

La créatininémie de cette patiente est augmentée (valeurs usuelles : 45 - 105 µmol/L).

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 3**

La clairance de la créatinine calculée par la méthode de Cockcroft et Gault =  $[(140 - 74) \times 60 / 132] \times 1,05 = 31,5$  mL/min est diminuée et indique une insuffisance rénale modérée chez cette patiente. Cela peut provoquer l'accumulation du métabolite actif 6-glycuronide éliminé par voie rénale.

**QUESTION N° 6 :**

Une tentative de réduction des posologies de morphine LP entraîne une disparition des troubles évoqués mais une réapparition des douleurs hépatiques.

Quelle stratégie thérapeutique peut être proposée ?

Quelle est la base de cette stratégie ?

Quels sont les principes actifs disponibles en France pour l'appliquer ?

**Proposition de réponse**

Dans ce cas, la diminution des doses se solde par un échec thérapeutique et le maintien des doses par des effets indésirables majeurs. Il faut donc envisager de pratiquer une rotation opioïde en remplaçant la morphine LP par un autre morphinique agoniste pur de palier III.

Les principes actifs disponibles en France sont :

- Fentanyl transdermique (Durogésic<sup>®</sup>)
- Hydromorphone (Sophidone LP<sup>®</sup>)
- Oxycodone (Oxycontin LP<sup>®</sup>).

Lors d'une rotation opioïde, on change le traitement de fond de la douleur ; il est tout à fait possible d'utiliser des interdoses de morphine à libération immédiate de la même façon qu'avec le sulfate de morphine.

**QUESTION N° 7 :**

Un mois plus tard, Mme B se plaint d'une douleur diffuse et lancinante dans le bras gauche.

Le médecin diagnostique une douleur neuropathique. Quels sont les médicaments antidépresseurs qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication ?

Quel est le moins sédatif compte tenu de la sédation morphinique ?

**Proposition de réponse**

Les médicaments antidépresseurs qui ont une AMM dans ce cas sont :

amitryptine (Laroxyl<sup>®</sup>) et clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>)

La clomipramine est le moins sédatif.