Pharmacie Interhospitalière de la Côte

Le DoloPIC

Quelques points à connaître au sujet des antalgiques

C. Grandjean, v1-10.2018, révision C. Challet, v3-08.2024
Dernière mise à jour : médicaments en liste (p.3)

Table des matières

Traitement de la douleur selon les paliers de l'OMS (1) 3
L'antalgique au bon moment 4
Paracétamol 5
Quelle dose ? 5
Interactions à connaître 5
AINS 6
Quel AINS choisir et à quelle dose? 6
AINS et insuffisance rénale 6
Les AINS influencent-ils la cicatrisation ? 6
Comment gérer les effets indésirables gastro-intestinaux des AINS ? 7
Novaminesulfone (métamizole, dipyrone) 8
Opioïdes 9
Principes de base 9
Titration de la dose 9
Rotation d'opiacés 10
Résumé des caractéristiques des opioïdes 11
Caractéristiques pharmacocinétiques des opioïdes 16
Doses équianalgésiques entre opioïdes 17
Dispositifs transdermiques de fentanyl 18
Dispositifs transdermiques de buprénorphine (Transtec®) 20
Abréviations 21
Références 21

Traitement de la douleur selon les paliers de l'OMS (1)

Palier **I**	Douleurs légères	*Analgésiques non opioïdes ± adjuvant* Paracétamol AINS	*Médicaments en liste* Dafalgan® Acetalgine® Paracétamol Fresenius inj® Flector EP® Irfen® Acide méfénamique® Naproxen® Oen®
Palier **II**	Douleurs légères à modérées	*Opioïdes faibles ± non opioïdes ± adjuvant* Codéine Tramadol	 Codéine Knoll® Co-Dafalgan® Tramadol® Tramadol retard®
Palier **III**	Douleurs modérées à fortes	*Opioïdes forts ± non opioïdes ± adjuvant* Buprénorphine (entre palier II et III) Fentanyl Hydromorphone Méthadone Morphine Oxycodone Tapentadol	 Temgesic® Transtec® (*HL*) Fentanyl amp Fentanyl patch Hydromorphone amp, sol. orale Méthadone sol. orale Morphine amp, cps, sol. orale MST Continus® Oxycodone cp retard® Oxynorm® sol. Palexia® cpr (*HL*)
Palier **IV**	Douleurs fortes persistantes → *Interventions*		

Pour la prise en charge de fortes douleurs aiguës (p.ex. post-opératoires, post-traumatiques), il faut parfois d'emblée commencer avec un opioïde fort. Lorsque la douleur est suffisamment soulagée, on peut redescendre au palier inférieur.

Les opioïdes de palier II ne présentent pas d'avantages cliniques par rapport aux opioïdes de palier III, car ils exposent aux mêmes effets indésirables. Par contre, tramadol et codéine ont une réglementation différente ne nécessitant pas d'ordonnance à souche. (2)

L'antalgique au bon moment

L'antalgique doit être administré au patient au bon moment en tenant compte de son délai et de sa durée d'action. Le tableau ci-dessous illustre ce principe.

Pour une couverture journalière adéquate, la fréquence d'administration doit être respectée (p.ex. morphine *po* q 4h).

Tableau 1. Résumé des options thérapeutiques avec leurs voies d'administration et leur pharmacocinétique

Avant de prescrire un antalgique		Le bon antalgique au bon moment												
1. Faire un bilan étiologique; 2. Evaluer le traitement en cours (efficacité, interactions, etc.); 3. Evaluer l'intensité de la douleur attendue et les comorbidités; 4. Privilégier les prescriptions en cours.														
Molécules	**Spécialités**	**Voies d'administration**	15 min	30 min	45 min	1 h 00	1 h 15	1 h 30	1 h 45	2 h 00	2 h 15	2 h 30	2 h 45	3 h 00
Paracétamol	Dafalgan cp effervescent à 0,5 et 1 g	PO												
	Perfalgan amp 1 g	IV												
Anti-inflammatoires	Brufen cp 400-600 mg	PO												
	Toradol amp 30 mg	IV												
Topiques	Xylocaine gel 2%: 10 ml=200 mg (max. 800 mg/24 h); sur plaie ouverte/fermée, à éviter en cas de nécrose sèche, en 1re intention, avant le spray	Topique (mettre un Opsite)												
	Xylocaine spray 10%: chaque pression de la soupape libère 10 mg (max. 200-600 mg); à privilégier en cas de nécrose sèche	Topique (mettre une compresse humide)												
	EMLA crème 5%: 1 g soit 3,5 cm de ruban d'un tube de 30 g sur 10 cm^2 sur plaie ouverte (max. 1,5-2 g/10 cm^2, jusqu'à 10 g); sur plaie ouverte/fermée et sur le pourtour d'une nécrose sèche; la crème sous Opsite peut être laissée jusqu'à 5 h au max.	Topique (mettre un Opsite)												
	EMLA patch 1 g: max. 20 patchs à la fois sur peau saine; le patch peut être laissé 5 h au max.	Topique												
Tramadol	Tramal cp à 50 mg, gouttes (20 gouttes=50 mg)	PO												
	Tramal amp 100 mg (perfusion courte ou IV lente)	IV												
Opiacés de choix	Temgesic cp sublingual sécable à 0,2 et 0,4 mg (si insuffisance rénale, pas d'autres opiacés)	Sublingual												
	Temgesic amp 0,3 mg (si insuffisance rénale, pas d'autres opiacés)	IV, IM												
	Morphine sirop à 0,1%, 1% et 2% ou Sevredol cp sécable à 10 et 20 mg	PO												
	Morphine amp 10 mg	SC, IV												

Revu et adapté à partir du document «le bon usage des médicaments», Hôpital Tenon, Paris.
cp: comprimé; amp: ampoule; h: heure; max.: maximum.
■ Ne pas faire le soin; □ On peut commencer; ▩ Faire les soins (efficacité maximale).

Tableau reproduit avec l'autorisation de C. Berna *et al.* (43)

Paracétamol

Quelle dose ?

Recommandation : 500 mg q 6h (max. 1 g q 6h, soit 4 g/j à l'exception des conditions ci-dessous).

Selon une revue Cochrane de 2008, le *NNT* pour réduire d'au moins 50% la douleur post-opératoire était de 3.5 (2.7 à 4.8) pour la dose de 500 mg et de 3.6 (3.4 à 4.0) pour la dose de 1000 mg. Il n'y avait donc pas de lien entre la dose de paracétamol et la réponse. (3)
D'autre part, une dose de paracétamol de 4 g/j chez de jeunes volontaires sains s'est accompagnée d'un triplement de l'ALAT chez env. 30% d'entre eux. (4)

Si < 50 kg (5) **:**
max. 15 mg/kg par prise et max. 60 mg/kg par jour.

Si GFR < 50 mL/min (6) **:**
respecter un intervalle de min. 6h entre les doses et ne pas dépasser 3 g/j.

Si GFR < 15 mL/min (6) **:**
respecter un intervalle de min. 8h entre les doses et ne pas dépasser 2 g/j.

Si insuffisance hépatique (7, 8)**:**
max. 2-3 g/j en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée,
contre-indiqué si insuffisance hépatique sévère.

Si consommation chronique d'alcool et/ou malnutrition (9)**:**
max. 2-3 g/j

NB: Les cpr effervescents ont une teneur en sodium non négligeable, p.ex. 1 cpr eff. Dafalgan 500 mg contient autant de sodium que dans 1 g de sel.

Interactions à connaître

- *Antivitaminique K*: A 4 g/j de paracétamol, l'augmentation moyenne de l'INR était d'env. 1 point. Des posologies plus faibles (2-3 g/j) ont eu un effet plus modéré (+ 0.7 point) après seulement 3 jours de traitement. (10) (11)
- *Inducteurs enzymatiques des cytochromes* (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, isoniazide, *etc*): augmentation de la production d'un métabolite hépatotoxique et diminution de la biodisponibilité du paracétamol. Opter pour un AINS (p.ex. ibuprofène) ou ne pas dépasser 2-3 g/j de paracétamol et éviter un traitement prolongé.(11) (12)
- Par contre, il n'y a PAS d'interaction entre l'acétylcystéine et le paracétamol. L'acétylcystéine est utilisée en cas d'intoxication au paracétamol en raison de son action de détoxification d'un métabolite toxique du paracétamol.

AINS

Quel AINS choisir et à quelle dose?

- Les effets indésirables rénaux et gastro-intestinaux des AINS sont bien connus. Il n'en est pas de même au sujet de l'augmentation des risques cardiovasculaires.
- ***Attention*** chez les patients avec antécédents d'infarctus, insuffisance cardiaque, troubles du rythme et les patients sous Aspirine Cardio® (certains AINS bloquent son effet antiplaquettaire).
- Le naproxène (≤ 1000 mg/j) et l'ibuprofène à basses doses (≤ 1200 mg/j) sont considérés comme les AINS ayant le meilleur profil de sécurité cardiovasculaire et thrombotique. (5) (13)
- Les AINS ne devraient pas être utilisés lors d'infarctus récent, d'angine de poitrine instable, d'insuffisance cardiaque mal compensée et en péri-opératoire d'un pontage coronarien. (14) (15)
- La plupart des études ne montrent pas de différences entre l'administration *iv* ou *per os* du paracétamol et des AINS sur l'efficacité antalgique. Une différence de rapidité du début de l'effet est toutefois attendue (cf. table p.4*).* (15)

AINS et insuffisance rénale

- Les AINS diminuent la perfusion rénale et le taux de filtration glomérulaire, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale aiguë (surtout en présence d'IECA/sartan, diurétiques, hypovolémie). Une rétention hydrosaline et une augmentation de la tension artérielle sont également fréquentes. Les AINS devraient être évités lors de clairance de la créatinine < 60 mL/min. (16)

Les AINS influencent-ils la cicatrisation ?

- Les données de la littérature sont faibles et contradictoires au sujet de l'utilisation des AINS en cas de fracture. Un retard de cicatrisation osseuse avec un traitement par AINS de courte durée n'a pas pu être démontré chez l'homme pour l'instant. Une administration prolongée semble, par contre, diminuer la formation osseuse locale dans les études rétrospectives. (17)
- Par contre, les AINS diminueraient l'ossification hétérotopique lors de chirurgie de la hanche (fracture ou prothèse). (17)
- D'autre part, des études observationnelles suggèrent que les AINS seraient associés à une augmentation de lâchage d'anastomoses après chirurgie colorectale. (15)

Comment gérer les effets indésirables gastro-intestinaux des AINS ?

Masso Gonzalez *et al* proposent une classification des AINS en fonction de leur toxicité gastro-intestinale (du plus au moins toxique) (18) :

kétorolac > piroxicam > kétoprofène > indométhacine > naproxène > méloxicam > diclofénac > ibuprofène > rofécoxib > célécoxib

- L'avantage gastro-intestinal des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (Coxibs) est perdu lors d'utilisation concomitante avec l'Aspirine Cardio® ou un antivitaminique K.
- Un Coxib *vs* un AINS associé à un IPP semble avoir une efficacité similaire en prévention des ulcères/saignements chez les patients avec antécédent de saignements gastro-intestinaux hauts associés aux AINS.

PREVENTION DES ULCERES SOUS AINS adapté de Lanas *et al.* et Schuster *et al.* (19) (20)	**Risque GI bas[1]**	**Risque GI modéré[2]**	**Risque GI élevé[3]**
Risque CV bas	AINS seul	AINS + IPP dose standard	Tt alternatif si possible ou AINS + IPP dose standard
Risque CV élevé (nécessitant Aspirine Cardio®)	Naproxène (+ IPP dose standard si patient sous Aspirine Cardio®)		Tt alternatif

[1]Risque GI bas : pas de facteur de risque (p.ex. âge < 60 ans)
[2]Risque GI modéré, 1-2 facteurs de risque suivants :
- âge : ≥ 60 ans (OR 3.1), ≥ 70 ans (OR 5.6)
- utilisation d'AINS : à haute dose (OR 7) ou plusieurs principes actifs (OR 9)
- antécédent d'ulcère non compliqué (OR 6.1)
- utilisation d'Aspirine Cardio®, corticostéroïdes (OR 2.2), anticoagulants (OR 6.4) ou antidépresseurs sérotoninergiques (OR 4.8)
- antécédent de maladie cardiovasculaire (OR 1.8)
[3]Risque GI élevé : antécédent d'ulcère compliqué surtout récent (OR 13.5) ou ≥ 3 facteurs de risque (cf. ci-dessous)

Y-a-t-il un intérêt à associer AINS et paracétamol ?

- Une revue Cochrane de 2013 a montré que la combinaison du paracétamol et de l'ibuprofène était plus efficace sur la douleur post-opératoire que l'administration d'un seul des deux antidouleurs. Le *NNT* pour la combinaison était de 5.4 (3.5 à 12) en comparaison de l'ibuprofène seul, c'est-à-dire qu'il faut traiter environ 5 patients avec la combinaison pour qu'un en bénéficie par rapport à un traitement

d'ibuprofène seul (21). Toutefois, il est possible que cette association se traduise par une moins bonne tolérance gastro-intestinale. Une étude de cohorte de 2008 sur 644'183 patients de ≥ 65 ans a montré un plus grand nombre d'hospitalisations pour hémorragie gastro-intestinale avec l'association paracétamol/AINS qu'avec AINS ou paracétamol en monothérapie. Les IPP ne réduisaient pas ce risque élevé. (22)

Novaminesulfone (métamizole, dipyrone)

- La novaminesulfone (Novalgine®) bloque les cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2 comme les autres AINS. (23) Même à court terme, son utilisation est associée à des agranulocytoses (rares mais potentiellement mortelles). (24) Elle a été retirée du marché aux Etats-Unis et dans plusieurs pays d'Europe en raison de cet effet indésirable. (22) Surveiller la formule sanguine !
- La littérature au sujet de la novaminesulfone est de faible qualité. Il n'y a pas de preuve qu'elle soit plus efficace ou mieux tolérée que d'autres AINS. Une revue non systématique la considère comme plus sûre que les AINS au niveau gastro-intestinal (GI) (25), alors qu'une revue systématique a mis en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de saignement GI avec la novaminesulfone (résultat basé sur 4 études cas-contrôles) (26). Ce risque était inférieur à celui de l'aspirine et des AINS, mais plus élevé que celui du paracétamol (26). L'impact de la durée et du dosage de novaminesulfone n'a pas été analysé et aucune comparaison n'a été faite avec des AINS associés à un inhibiteur de la pompe à protons.
- Il est à noter un risque d'interactions médicamenteuses par induction des CYP 3A4 et 2B6 qui pourrait se traduire par une perte d'efficacité de plusieurs médicaments tel que le rivaroxaban.
- La novaminesulfone est à proscrire en cas d'atteinte significative de la fonction rénale ou hépatique. (27) (28)

Opioïdes

Principes de base

- Prescrire en mg et non en mL ou gouttes, afin d'éviter les erreurs liées aux différentes concentrations existantes (ex. solutions de morphine).
- Ajouter un laxatif lors de la prescription d'un opioïde (pas de développement de tolérance à cet effet indésirable). Choix: laxatif osmotique (p.ex. Rudolac®, Movicol®) et/ou irritant (p.ex. Laxoberon®), mais pas de laxatif de lest.

  L'association oxycodone + nalaxone (Targin®) n'a pas de bénéfice démontré en milieu hospitalier. Cette association coûteuse n'a pas été comparée à la morphine associée à des laxatifs. De plus, l'évaluation de l'effet sur la constipation a été faite au moyen d'un score discutable élaboré par la firme. L'utilité de cette association est douteuse. (29)
- Des nausées et vomissements peuvent être induits par les opioïdes en début de traitement. Une tolérance à cet effet indésirable s'installe après quelques jours de traitement. Une titration graduelle des doses peut prévenir cet effet indésirable.(30) Un anti-nauséeux, le métoclopramide ou la dompéridone, peut également être prescrit au début du traitement de l'opioïde. (31)
- Dans la mesure du possible, privilégier la même molécule pour le traitement d'office et les réserves.
- Ne pas mélanger des opioïdes de palier II et III.
- La plupart des études montrent que le paracétamol et les AINS utilisés en association avec les opioïdes permettent de mieux contrôler la douleur post-opératoire et réduire la consommation des opioïdes.(15) Une revue Cochrane confirme que l'administration de paracétamol permet certes de diminuer les doses d'opioïdes utilisées, mais sans diminuer leurs effets secondaires. (32) (33) McDaid *et al.* ont montré que l'addition de paracétamol ou d'un AINS dans les 24 h post-opératoires a permis de diminuer la consommation de morphine d'environ 6 mg/j resp. 10 mg/j, ce qui est peu significatif cliniquement (34).

Titration de la dose

- Titrer la dose de l'opioïde à libération immédiate par palier jusqu'à obtention de l'effet recherché, avec des réserves pour les pics de douleurs.
- La dose peut être augmentée toutes les 12 à 72 h sur la base des réserves utilisées ou par palier de 20 à 30 %. Une fois l'effet recherché

obtenu, il est possible de passer à une forme à libération prolongée en maintenant les réserves.

- Calcul des doses de réserve :

  Dose de réserve = 10-15% de la dose totale journalière, max. 3x/j

  ex. morphine 10 mg q 4 h d'office + 6 mg en réserve max. 3x/j

  Les réserves doivent être un opioïde de forme à libération immédiate. Si le patient utilise ≥ 3 doses de réserve, augmenter les doses d'office.

- La forme transdermique (patch) ne devrait pas être utilisée dans les douleurs post-opératoires chez les patients naïfs d'opioïdes, car le délai d'action de cette forme galénique est lent (pic d'effet à 24-48 h après la pose). (7)

Rotation d'opiacés

- Les doses équianalgésiques entre opiacés sont approximatives compte tenu de grandes variabilités interindividuelles et diffèrent quelque peu selon les références consultées (cf. tableau p. 17).
- Par sécurité, lors du passage d'une voie d'administration à une autre ou d'un opioïde à un autre, il convient, après avoir calculé la dose équivalente, de la réduire de 25-50% et de prévoir des doses de réserve en cas de sous-dosage.
- De plus, les interactions médicamenteuses ou le métabolisme (rénal, hépatique) du nouvel opioïde seront également considérés lors du choix de la dose.

Résumé des caractéristiques des opioïdes

Médicament	Particularités	Interactions médicamenteuses Guide PIC des IAM	Dose maximale adulte	Insuffisance rénale (IR)
Buprénorphine	Agoniste/antagoniste partiel des récepteurs aux opiacés, très forte liaison aux récepteurs opiacés. Effet plafond (controversé) (40) Peut déclencher un syndrome de sevrage chez patients dépendants aux opiacés (41)	Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 Opiacés agonistes purs: syndr. sevrage possible	4 mg/j (40)	Faible risque d'accumulation Pas d'adaptation Opioïde de choix dans l'IR (car métabolisme hépatique et excrétion biliaire)
Codéine	Effet antalgique dépendant de sa métabolisation en morphine par le CYP2D6. Or, un polymorphisme génétique de ce CYP expose les métaboliseurs lents à un effet antalgique diminué de la codéine et à des effets indésirables persistants (5-10% de la population caucasienne). (35) Codéine contre-indiquée chez les métaboliseurs ultra-rapides, ainsi que chez les enfants de moins de 12 ans. (36)	Inducteurs et inhibiteurs des CYP 2D6 et 3A4	na	Risque d'accumulation - GFR < 60 mL/min : administrer 75% de la dose - GFR < 30 mL/min : à éviter (38)(48)

Médicament	Particularités	Interactions médicamenteuses Guide PIC des IAM	Dose maximale adulte	Insuffisance rénale (IR)
Fentanyl	Risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4 (augmentation de l'effet dépresseur respiratoire par réduction de son métabolisme hépatique) (39) Les comprimés buccaux de fentanyl (Actiq®, Effentora®) ne sont pas le traitement de réserve de choix chez les patients sous fentanyl transdermique (Durogesic®, cf. p. 18). (45)	Inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4 Médic. sérotoninergiques (antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSN, IMAO, …): risque de syndrome sérotoninergique Métoprolol: risque de bradycardie	na	env. 10% fentanyl excrété inchangé dans les urines, faible risque en cas d'IR, titrer la dose - GFR 10-50 mL/min: 75% dose initiale de fentanyl TTS - GFR < 10 mL/min: 50% dose initiale de fentanyl TTS (49)
Hydromorphone	5x plus puissant que la morphine Sa pharmacologie est semblable à celle de la morphine, mais l'hydromorphone est beaucoup plus soluble.	Médic. sérotoninergiques (antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSN, IMAO, …): risque de syndrome sérotoninergique	na	Manque de données et données contradictoires mais a priori pas d'adaptation nécessaire (5) Si GFR < 20 mL/min, réduire les doses à la dose minimale efficace. (38)

Médicament	Particularités	Interactions médicamenteuses Guide PIC des IAM	Dose maximale adulte	Insuffisance rénale (IR)
Méthadone	Peu de toxicité centrale (myoclonie) Antagoniste NMDA	Médic. prolongeant QT Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4	na	GFR < 10 ml/min: 50-75% dose (49)
Morphine	**Opioïde de référence** (le mieux étudié et le plus économique) Aucune RCT ou revue systématique ne prouve la supériorité des nouveaux opioïdes par rapport à la morphine en terme d'efficacité ou de tolérance (la prescription toujours plus fréquente de ces nouvelles substances est le résultat de campagnes de marketing intensives). (17) (25) Métabolisée en morphine-6-glucuronide (M6G, 10x plus puissant que morphine) et en morphine-3-glucuronide (M3G, inactif)	Très peu sujette aux interactions médicamenteuses	na	Risque d'accumulation important, en particulier du métabolite M6G qui est fortement dépresseur du SNC GFR < 60 mL/min: dose initiale réduite, titrer avec prudence à dose minimale efficace (48)

Médicament	Particularités	Interactions médicamenteuses Guide PIC des IAM	Dose maximale adulte	Insuffisance rénale (IR)
Oxycodone	Targin® est une forme d'oxycodone retard combinée à la naloxone. La présence de cet antagoniste des opiacés implique une dose maximale journalière à ne pas dépasser.	Inducteurs et inhibiteurs des CYP 2D6 et 3A4	Targin®: 160 mg oxycodone + 80 mg naloxone /j	Manque de données, mais risque d'accumulation - GFR < 30 mL/min: dose initiale réduite, titrer avec prudence à dose minimale efficace (41) - GFR < 10 mL/min: à éviter (48)
Tapentadol	Agoniste mu et inhibition de la recapture de la noradrénaline	Médic. sérotoninergiques (antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSN, IMAO, …): risque de syndrome sérotoninergique Linézolide	*cpr à libération immédiate*: 700 mg/j à J1, puis 600 mg/j *cpr retard* : 500 mg/j (41)	Officiellement non recommandé en cas d'IR sévère, car non étudié. Pas d'adaptation si GFR ≥ 30 mL/min (42)

Médicament	Particularités	Interactions médicamenteuses Guide PIC des IAM	Dose maximale adulte	Insuffisance rénale (IR)
Tramadol	Le tramadol inhibe le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine en plus de son effet sur les récepteurs aux opiacés (agoniste partiel mu). Effet opioïde via un métabolite produit par le CYP2D6 qui est soumis à un polymorphisme génétique (cf. codéine). Le tramadol abaisse le seuil épileptogène.	Inducteurs et inhibiteurs des CYP 2D6 et 3A4 Médic. sérotoninergiques (antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSN, IMAO, …): risque de syndrome sérotoninergique	*po* 400 mg/j *parent* 600 mg/j *> 75 ans, po*: 300 mg/j *Si IR, po:* 100-200 mg/j (6) (37)	Risque d'accumulation - GFR 15-59 mL/min: q 12h entre les prises, max. 200 mg/j - GFR < 15 mL/min : q 12h entre les prises, max. 100 mg/j (6)

	Voie d'administration	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie*
Morphine	• Orale (formes LI) • Orale (formes LP) • SC/IM • IV	30-90 min 1-3 heures 30-60 minutes 5 minutes	4-7 heures 12-24 heures 4-5 heures 4 heures	1,9 ± 0,5 heures (M6G: 4,0 ± 1,5 heures)
Hydromorphone	• Orale (formes LI) • Orale (formes LP) • SC	30-60 minutes 3 heures 15 minutes	3-4 heures 12-24 heures 4-5 heures	2,4 ± 0,6 heures
Oxycodone	• Orale (formes LI) • Orale (formes LP)	60 minutes 2-4 heures	3-4 heures 12 heures	2,6 ± 0,5 heures (OM: 1-2 heures)
Fentanyl	• Transdermique • IV	12-24 heures 5 minutes	72 heures 30-60 minutes	3,7 ± 0,4 heures
Buprénorphine	• Sublinguale • Transdermique • SC	60-90 minutes 11-21 heures 30-60 minutes	6-8 heures 72-96 heures 6-8 heures	2,33 ± 0,24 heures
Méthadone	• Orale • SC/IM	2 heures 10-20 minutes	2-10 heures 2 minutes-24 heures	27 ± 12 heures

IV: intraveineux; IM: intramusculaire; SC: sous-cutané; LI: libération immédiate; LP: libération prolongée; M6G: morphine-6-glucuronide; OM: oxymorphone.
*Ces demi-vies ne tiennent pas compte des formes galéniques à libération prolongée (appelée demi-vie apparente): morphine: 4,5-15 heures; hydromorphone LP: 8-15 heures; oxycodone LP: 4,5-8 heures; fentanyl transdermique: 20-27 heures; buprénorphine transdermique: 26 heures.

Tableau reproduit avec l'autorisation de L. Roulet *et al.* (44)

Doses équianalgésiques entre opioïdes

Opioïde	Voie orale *po* [mg]	Voie parentérale *iv ou sc* [mg]	Facteur conversion de *po* → parent.	Remarques
MORPHINE	**10**	**4**	÷ 2,5	Dose morphine *po* = dose morphine par voie rectale
Buprénorphine	0,2 SL [46]	0,12 [46]		cf. tableau Transtec©
Codéine	80	40	÷ 2	forme injectable non disponible en Suisse
Fentanyl	na	0,06		0,06 mg = 60 microgr.; dose fentanyl *iv* = dose fentanyl transdermique; cf. tableau Durogesic©
Hydromorphone	2	0,8	÷ 2,5	
Méthadone	variable	variable		*Kreutzwiser et al, CNS Drugs, 2020, 34 : 827-39*
Oxycodone	8	4	÷ 2	
Péthidine	na	40 [46]		
Tapentadol	40	na		
Tramadol	50	40	÷ 1,2	

Les doses équianalgésiques entre opioïdes sont sujettes à une variabilité interindividuelle. Les valeurs présentées ici sont donc approximatives et sont celles retenues par Mc Pherson (45)(sauf autre référence mentionnée). La morphine est l'opiacé de référence dont l'effet analgésique est comparé à celui des autres opioïdes.

Comment lire le tableau ? Les doses équianalgésiques se lisent en colonne entre les différents opioïdes pour la même voie d'administration, en ligne pour comparer les voies d'administration d'un même opioïde, ou en croisant deux opioïdes et les voies d'administration. *Exemples*:

- Une dose de 10 mg de morphine *po* équivaut à env. 2 mg d'hydromorphone *po*.
- Une dose de 10 mg de morphine *po* équivaut à env. 4 mg de morphine *sc*.
- Une dose de 4 mg d'oxycodone *iv* équivaut à env. 50 mg de tramadol *po*.

Dispositifs transdermiques de fentanyl

Recommandations d'utilisation des patchs de fentanyl (Durogesic Matrix® ou patch générique) :

- Vérifier les interactions médicamenteuses avec le fentanyl avant d'initier le traitement.
- **Débuter le traitement par patch uniquement chez un patient tolérant aux opiacés (Tt ≥ 1 semaine) et équilibré avec un autre opiacé.** (45) *Pour la conversion, cf. table p. suivante.*
- Début de l'effet : 12 h après la 1ère application.
- Prévoir des réserves de morphine. *NB*: Actiq® ou Effentora® non considérés comme réserves de choix (45)
- Changer le patch de Durogesic Matrix© q 72 h.
- Effet du fentanyl persistant encore 12 h après le retrait du patch.
- Ne pas exposer le patch de Durogesic Matrix© à des sources de chaleur (bouillottes, bain de soleil, sauna, lampe chauffante, …) au risque d'augmenter l'absorption de fentanyl.
- Ne pas écrire sur le patch au risque de l'abîmer et d'altérer la libération du fentanyl.
- Une fois retiré, une large proportion de principe actif reste dans le patch. La dose résiduelle de fentanyl est potentiellement létale. Lors de l'élimination du patch, veillez à ce qu'il ne puisse pas être récupéré.

Bon usage des patchs

Le fentanyl transdermique (FTD) est 75 à 100 fois plus puissant que la morphine. Le facteur de conversion de la morphine *po* journalière (mg/j) au fentanyl transdermique (microgr./h) est de 2:1 ou 2,5:1 selon la référence retenue. Les caractéristiques du patient sont également à considérer lors du choix de la dose de FTD (>75 ans; si douleur bien contrôlée, arrondi de la dose de FTD vers le bas; interactions médicamenteuses; IR; …). (45)

Le **tableau** ci-contre sert à guider le prescripteur pour **passer d'un opiacé** sous lequel les douleurs du patient sont contrôlées **vers le FTD, et non l'inverse** !

Lors de switch de FTD vers un autre opiacé, il s'agit d'abord de déterminer l'équivalent journalier de morphine orale. Le facteur de conversion généralement appliqué est 1:2 (p.ex. Durogesic© 25 microgr./h ≅ morphine *po* 50 mg/j). (45)

Tableau de conversion d'un opioïde vers Durogesic Matrix© (41)

1- calculer les besoins/24h de l'opioïde initial, y compris les réserves
2- transformer en dose équivalente de morphine orale/24 h selon tableau d'équianalgésie p.17
3- chercher l'équivalent de fentanyl patch dans le tableau.

Morphine *po* [mg/j]	Durogesic Matrix® [microgr./h]	Réserves Morphine *po* [mg]
< 45	12	5
45 - 89	25	10
90 - 149	50	15-25
150 - 209	75	25-35
210 - 269	100	35-45
270 - 329	125 *	45-55
330 - 389	150 *	50-65
390 - 449	175 *	65-75
q 60 en +	25 microgr./h en +	q 10 en +

* pas de patch à ces dosages → coller 2 patchs

Dispositifs transdermiques de buprénorphine (Transtec®)

Recommandations d'utilisation des patchs de buprénorphine (BTD) :

- Vérifier les interactions médicamenteuses avec la buprénorphine avant d'initier le traitement.
- Début de l'effet : 24 h après la 1ère application; poursuivre le traitement antérieur pendant 12 h, puis prescrire un traitement de réserve pour les 12 h suivantes.
- Prévoir des réserves de buprénorphine.
- Changer le patch de Transtec© q 96 h. *NB:* dans d'autres pays, il existe des BTD à changer 1x/sem (ex. Butrans©)
- Effet de la buprénorphine persistant encore 24 h après le retrait du patch.
- Ne pas exposer le patch de Transtec© à des sources de chaleur (bouillottes, bain de soleil, sauna, lampe chauffante, …) au risque d'augmenter l'absorption de la buprénorphine.
- Ne pas écrire sur le patch au risque de l'abîmer et d'altérer la libération de la buprénorphine.

Le facteur de conversion de la morphine *po* journalière (mg/j) à la buprénorphine transdermique (mg/j) est entre 75:1 et 115:1. (41)

Tableau de conversion d'un opioïde vers Transtec© (47)

Morphine *po* [mg/j]	Fentanyl TTS [microgr./]	Buprénorphine SL [mg/j]	Transtec© [microgr./h]	Réserves Buprénorphine SL [mg]
30		0,4	35	
60	25	0,8	35	0,2
90		1,2	52,5	
120	50	1,6	70	0,4

[Bon usage des patchs]

Abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
Amp : ampoule
BTD : buprénorphine transdermique
Cps : Capsule
Cpr : comprimé
CV : cardio-vasculaire
CYP : cytochrome
eff. : effervescent
FTD : fentanyl transdermique
GFR : glomerular filtration rate
GI : gastro-intestinal
gran : granulés
HL : médicament hors liste
IAM : interactions médicamenteuses
IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
IR : insuffisance rénale
IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
***iv*:** voie intraveineuse
na : non applicable
NNT : *number needed to treat*
OMS : organisation mondiale de la santé
OR : o*dds ratio*
Parent.: parentérale
***po* :** per os
q: chaque, ex. q 6 h, chaque 6 heures
RCT : *randomized controlled trial*
***sc*:** voie sous-cutanée
SL: voie sublinguale
SNC: système nerveux central
sol.: solution
Tt : traitement
TTS : transdermal therapeutic system (patch)

Références

1. WHO's cancer pain ladder for adults. [cité 28.12.2020]. Disponible sur: https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/.
2. Les antalgiques opioïdes dit faibles. Rev Prescrire, 2015, 35(385):831-8.
3. Tom L et al. Single dose oral paracetamol for postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 4:CD004602.
4. Watkins et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. JAMA, 2006, 296(1):87-93.

5. Premiers choix Prescrire: douleur nociceptive d'intensité modérée chez un adulte. Rev Prescrire, 2017, 37(401):199-203.
6. Site GPR http://sitegpr.com/fr/. [cité 28.12.2020].
7. Mariano ER et al. Management of acute perioperative pain, UpToDate, 2017 [cité 15.11.2017].
8. Innaurato et al. Analgesia in patients with hepatic impairment. Rev Med Suisse, 2015, 11(480):1380, 1382-4.
9. Monographie Acetaminophen (paracetamol), Lexi-Drugs, 15.11.2017.
10. Mahé I et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Haematologica, 2006, 91(12):1621-7.
11. Zhang Q et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(3):309-14.
12. https://pharmavista.ch/, [cité 15 nov 2017].
13. https://www.nice.org.uk/guidance/ktt13/resources/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-pdf-58757951055301. [cité 15 nov 2017].
14. Solomon DH et al. Nonselective NSAIDs: Adverse cardiovascular effects. UpToDate . [cité 15 nov 2017].
15. Chou R et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. J Pain Off J Am Pain Soc., 2016, 17(2):131-57.
16. Randy L. NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure). UpToDate [cité 15 nov 2017].
17. Espinosa NF et al. Use of NSAIDs in traumatology. Rev Med Suisse, 2014, 10(436):1390-4.
18. Massó González EL et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. Arthritis Rheum. 2010, 62(6):1592-601.
19. Lanas A et al. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017, 390(10094):613-24.
20. Schuster B. Acid suppression drugs : Evidence, Tips & Pearls. [cité 28.12.2020] https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/GI-PPI-Therapy-NoHand-HEADER.pdf.
21. Derry CJ et al. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013, (6):CD010210.
22. Rahme E et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. Am J Gastroenterol. 2008;103(4):872-82.
23. Hinz B et al. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2007;21(10):2343-51.
24. Ibáñez L et al. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol. 2005;60(11):821-9.
25. Konijnenbelt-Peters J et al. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Pain Pract Off J World Inst Pain. 2017;17(3):402-8.
26. Andrade S et al. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. J Clin Pharm Ther. 2016;41(5):459-77.
27. Livio F et al. Chap. 2 : Pharmacologie orthopédique. In: Manuel Pratique de Chirurgie Orthopédique. Elsevier Masson; 2014: p. 35-70.

28. Saussele T et al. Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. Clin Pharmacol Ther. 2007;82(3):265-74.
29. Oxycodone + naloxone. Rev Prescrire. 2012;32(344):412-3.
30. Portenoy RK et al. Prevention and management of side effects in patients receiving opioids for chronic pain. UptoDate. [cité 24 août 2018].
31. Antalgie dans les services médicaux et chirugicaux adultes : aide-mémoire pour les professionnels, HUG. [cité 29.12.2020]. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/reseau_douleur_/antalgie_new_a6_9.pdf.
32. Helander EM et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(1):3.
33. Pergolizzi JV et al. Continuous multimechanistic postoperative analgesia: a rationale for transitioning from intravenous acetaminophen and opioids to oral formulations. Pain Pract Off J World Inst Pain. 2012;12(2):159-73.
34. McDaid C et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. Health Technol Assess Winch Engl. 2010;14(17):1.
35. https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23775.
36. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/risques-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-pour-le-traiteme.html, 29.12.2020
37. Tramadol, monographie Lexi-Drugs, consultée le 28.12.2020
38. C. Ashley *et al*. The Renal Drug Handbook, 4th ed., ed. Radcliffe publishing, 2014
39. Thesaurus des interactions ANSM. [cité 29.12.2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#paragraph_1798
40. Utilisation pratique des opioïdes chez l'adulte, le patient âgé et le patient insuffisant rénal. CAPP info-52, 2009. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo52.pdf.
41. www.swissmedicinfo.ch
42. Tapentadol, monographie Lexi-Drugs, consultée le 28.12.2020.
43. Berna C. et al. Traiter efficacement la douleur incidente chez l'adulte. Rev Med Suisse. 2013;9:1360-5.
44. Roulet L et al. Rotation des opioïdes : de la théorie à la pratique. Rev Med Suisse. 2011;7:1400-6 .
45. Mc Pherson ML, Demystifying opioid conversion calculations, 2nd ed, ed. ASHP, 2018.
46. Tableau des opiacés, liste des médicaments de la PIC, éd. oct. 2016, p.29-34
47. App Orthodose©, cabinet médical le Roseau, Bruxelles, consultée le 29.12.2020
48. Seyffart G. Seyffart's directory of drug dosage in kidney disease, ed. Dustri Verlag Dr Karl feistle, 2011
49. App Lexi-Drugs, ed. Wolters Kluwer, v 5.9.2, consulté le 29.12.2020

Copyright©Pharmacie interhospitalière de la Côte, 2024