

## Traitement médicamenteux de la douleur: quelques rappels

M. Jordan, K. Walther, V. Jordan-von Gunten, J. Beney, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion,

### Introduction

Le traitement de la douleur, souvent complexe, doit être adapté individuellement aux patients. Le succès du traitement dépend de divers facteurs qui doivent être pris en considération dans le choix de l'analgésique, tels que la biodisponibilité, la pharmacogénétique, la forme galénique, les interactions avec d'autres médicaments et les effets indésirables.

### Des aides à la prescription des antalgiques

Les pharmaciens hospitaliers élaborent et publient des tableaux qui donnent des informations approfondies sur le traitement de la douleur.

Le tableau «**Opiacés: doses équianalgésiques**» (ci-dessous) permet aux utilisateurs de comparer la puissance des différents opiacés et de procéder à des conversions:

Principe actif	Dosage						
Buprénorphine subling. (mg/24 heures)	0.4-0.8	0.8-1.2	1.2-2.0	2.0-2.8	2.8-3.2	-	-
Buprénorphine IM/IV (mg/24 heures)	0.3-0.4	0.9-1.5	1.5-2.1	2.1-2.7	-	-	-
Buprénorphine transderm. (µg/heure)	35	35-52.5	70-87.5	-	-	-	-
Codéine (mg/24 heures)	180-200	-	-	-	-	-	-
Fentanyl transderm. (µg/heure)	12	25	50	75	100	125	150
Hydromorphone orale (mg/24 heures)	4-5	5-12	12-20	20-28	28-36	36-44	44-52
Hydromorphone SC/IM/IV (mg/24 heures)	1.5-2	2-4	4-7	7-9	9-12	12-14	14-17
Morphine orale (mg/24 heures)	30-40	40-90	90-150	150-210	210-270	270-330	330-390
Morphine SC/IM/IV (mg/24 heures)	10-15	15-30	30-50	50-70	70-90	90-110	110-130
Méthadone orale (mg/24 heures)	8-10	10-12	12-19	19-35	-	-	-
Oxycodone orale (mg/24 heures)	15-20	20-45	45-75	75-105	105-135	135-165	165-195
Péthidine SV/IM/IV (mg/24 heures)	75-100	100-225	225-375	-	-	-	-
Tramadol oral (mg/24 h)	150-200	200-400	-	-	-	-	-
Tramadol SC/IM/IV (mg/24 heures)	100-133	133-300	300-400	-	-	-	-

Il est utile dans différentes situations cliniques:

- Calcul de dose lors d'une rotation d'opiacés.
- Passage d'un traitement per os à un traitement par voie sous-cutanée, par exemple en soins palliatifs.
- Calcul de la médication en réserve: -> posologie adéquate de la réserve de morphine per os au cours d'un traitement de base avec des patchs de Fentanyl:

#### Calcul de la médication en réserve.

Patient avec Fentanyl MAT patch à 50 µg/h

Selon le tableau de conversion:

50 µg Fentanyl/h = 90-150 mg Morphine orale/24 h

-> **Nous calculons avec 90 mg/24 h**

Dosage en réserve (1/10 à 1/6 de la dose journalière)

-> **9-15 mg Morphine toutes les 1-2 h**

Les données du tableau sont données à titre indicatif. La posologie doit être adaptée individuellement et contrôlée régulièrement. Lors du passage d'un principe actif à un autre, il vaut mieux commencer avec une dose dans la partie basse de la fourchette indiquée.

### Exemples tirés de la pratique clinique

Les exemples qui suivent sont tirés de la pratique clinique. Ces thèmes sont fréquemment abordés lors de questions posées à la hotline de la pharmacie ou lors des visites interdisciplinaires.

#### Division/broyage de comprimés:

Quand les patients ne peuvent pas avaler les comprimés entiers, la question se pose de savoir si les médicaments peuvent être broyés ou écrasés. Certains tableaux résument ces informations. Attention: les

indications données pour le produit original ne sont pas toujours valables pour les génériques. La présence d'un rainure ne veut pas forcément dire que le comprimé est sécable (rainure décorative). Concrètement, le problème vient de la destruction de la forme galénique (système de libération prolongée) ou de la distribution non homogène du principe actif dans le comprimé. Diviser un comprimé d'opiacé à effet retard peut provoquer un pic de principe actif trop élevé et ainsi des effets secondaires dangereux tels qu'hypotension, vertiges et chutes. Liens utiles sur ce sujet:

[https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/tab\\_couper\\_eccraser.pdf](https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/tab_couper_eccraser.pdf)  
[http://www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/Zermoerserbarkeit\\_Tabletten.pdf](http://www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/Zermoerserbarkeit_Tabletten.pdf)

#### Problématiques liées aux patchs antalgiques:

Les patchs antalgiques ne doivent être coupés qu'exceptionnellement, après avoir vérifié cette possibilité. La moitié restante doit être jetée car la stabilité de l'adhésif n'est pas garantie, et avec elle le taux d'absorption du principe actif. Pour jeter les patchs usagés, il faut les plier en deux et coller la face adhésive sur elle-même. Les patchs antalgiques et leurs déchets doivent être tenus hors de portée des enfants et des patients déments. Des décès après la mastication ou l'ingestion de patchs de fentanyl ont été publiés [1]. Du point de vue pharmacocinétique, il faut signaler que les patchs ne produisent l'effet antalgique souhaité qu'au bout de 24 heures environ. Après le passage à un opioïde transdermique, le traitement antalgique antérieur (à l'exception des opioïdes transdermiques) doit être administré à une dose inchangée pendant les 12 premières heures, puis un traitement de réserve adapté selon les besoins pendant les 12 heures suivantes. Le principe actif forme un dépôt dans la peau. Après le retrait du patch, la libération du principe actif a lieu encore pendant plusieurs heures [2]. Cela peut poser un problème en cas de surdosage.

### Influence des polymorphismes et des facteurs génétiques sur l'effet des opiacés

L'effet analgésique de la codéine dépend de la proportion de la substance qui est métabolisée en morphine via le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Or le CYP2D6 présente un polymorphisme. De ce fait, la métabolisation est ultrarapide chez 5 à 10 % de la population, et ces sujets atteignent des concentrations de morphine toxiques. A l'inverse, chez les métaboliseurs lents (1 à 2 % de la population européenne), la codéine ne produit aucun effet antalgique. Les enfants sont plus sensibles aux opiacés que les adultes. Des dépressions respiratoires fatales ont été décrites et la codéine est donc contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans (y compris dans les préparations antitussives) [3]. Le Tramadol est également transformé en ses métabolites actifs par le CYP2D6 et son efficacité antalgique dépend du phénotype; il ne peut donc pas être utilisé à la place de la codéine.

Outre le CYP2D6, diverses autres variations génétiques potentiellement importantes pour le traitement de la douleur ont été décrites au niveau des récepteurs des opioïdes, des cytochromes, des enzymes (COMT) et des pompes à efflux. Ces variations peuvent affecter la concentration de la morphine, de l'oxycodone, de l'hydrocodone, de la méthadone, de la kétamine et du fentanyl. Ces connaissances sont pour l'instant peu prises en compte dans les recommandations existantes. Il faudrait penser à un phénotype particulier si la douleur persiste malgré un traitement adéquat, en cas d'effets secondaires ou après plus de 4 épisodes d'exacerbation douloureuse par jour [4].

### Références

- 1) Moore PW, Palmer RB, Donovan JW. Fatal fentanyl patch misuse in a hospitalized patient with a postmortem increase in fentanyl blood concentration. J Forensic Sci. 2015 Jan;60(1):243-6. Epub 2014 Jul 17.
- 2) Swissmedicinfo.ch; Monographie Transtec® Fentanyl MAT Sandoz®, ; Zugriff im Januar 2019.
- 3) <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-500-501/Pharmacovigilance>
- 4) Pereira Vieira C M, Fragoso R M, Pereira D, Medeiros R. Pain polymorphism and opioids: An evidence based review. Molecular Medicine reports. September 2018

### Personnes de contact

Marion Jordan  
Karin Walther  
Dr Vera Jordan-von Gunten  
Dr Johnny Beney, PD

marion.jordan@hopitalvs.ch  
karin.walther@hopitalvs.ch  
vera.vongunten@hopitalvs.ch  
johnny.beney@hopitalvs.ch