

# CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP  
(Contact Avis Pharmacologique et  
Pharmaceutique)

N° 34, Juillet 2005  
Bip : 68 565 60

## Utilisation pratique des opioïdes en gériatrie (mise à jour du Capp-Info 27 d'octobre 2003)

**Objectif** : apporter les données pharmacologiques minimales nécessaires au passage d'un opioïde à l'autre chez le sujet âgé malade.

**Initiante du projet** : Mme Brigitte Merelli, infirmière

**Méthode** : recensement des questions pratiques fréquemment posées à l'équipe mobile antalgie et soins palliatifs du département de gériatrie (EMASP) par les infirmier(e)s et médecins travaillant à l'Hôpital de gériatrie, au Centre de soins continus et en Psychiatrie gériatrique. Recherche de données auprès des fabricants et dans les formulaires de médicaments suisses (Compendium) et des Etats-Unis (PDR). Corroboration de ces données avec les :

- textes de référence de gériatrie, de douleur et soins palliatifs et de pharmacologie
- recherches bibliographiques informatisées ciblées PubMed (1966-2005) Micromedex (1974-2005).
- recommandations du Réseau douleur des HUG  
[http://intranot/QuickPlace/douleur/Main.nsf/h\\_Toc/95afa07463cc47d5c1256ff100448051/?OpenDocument](http://intranot/QuickPlace/douleur/Main.nsf/h_Toc/95afa07463cc47d5c1256ff100448051/?OpenDocument)
- techniques du GRESI <http://intranot/dsi/TechSoins.nsf/html/4CZJBZ?OpenDocument&Start=1&Count=30&Expand=3>

**Doses équianalgésiques** : les doses proposées comme étant équianalgésiques à la morphine varient d'une publication à l'autre. Ce synopsis n'est proposé qu'à titre indicatif. En pratique, la réponse clinique de chaque patient doit être étroitement surveillée et c'est ce critère qui permettra de titrer la posologie. Comme il n'y a pas de tolérance croisée complète entre ces médicaments, il est en général nécessaire de commencer avec une dose équianalgésique faible et d'augmenter la posologie en fonction de la demi-vie du nouvel opiacé et de la réponse au traitement. Après un changement de posologie, il faut respecter un laps de temps équivalent à 4 à 5 demi-vies pour atteindre un nouvel état d'équilibre des concentrations plasmatiques. En raison de la variabilité individuelle de réponse, lors d'un changement de dosage ou de voie d'administration, le patient doit impérativement être évalué (au moyen d'une EVA ou autre échelle appropriée) toutes les heures pendant quatre heures ou jusqu'à stabilisation de la douleur.

**Méthadone** : nous proposons d'éviter la méthadone (Méthadone, Kétalgine) chez le malade âgé en raison du risque élevé de cumulation et de surdosage. Ce médicament ne sera donc pas traité ici.

**Sevrage des opiacés** : l'arrêt d'un opiacé doit se faire progressivement, en fonction des doses et de la durée du traitement préalable. Il est important de reconnaître les signes de sevrage qui peuvent apparaître lors d'une diminution trop rapide du traitement. **Signes de sevrage** : impatience motrice, irritabilité, sensibilité augmentée à la douleur, crampes abdominales, diarrhées, nausées, douleurs musculaires, dysphorie, insomnie, anxiété, dilatation pupillaire, sudations, piloérection, tachycardie. Pour le score de sevrage voir <http://intranot/dsi/gresi.nsf/html/4D8HR8?OpenDocument&style=Gresi>

**Prescription des opiacés en présence d'une insuffisance rénale** : l'opiacé de choix en cas d'insuffisance rénale (clairance Créatinine <30ml/min) est la buprénorphine (Temgesic et Transtec).

**Prescription des opiacés en présence d'une atteinte hépatique** : il n'est pas possible de prédire la demi-vie d'un médicament en présence d'une hépatopathie. **Cirrhose hépatique** : il est d'usage de diminuer de 25% les doses de médicaments principalement métabolisés au niveau hépatique lorsque le score de Child-Pugh est de 8 à 9 (Child B), et de 50% en cas de Child C. (Réf : J Dipiro and coll. Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach, 5<sup>th</sup> edition, 2002, Mc GrawHill, New York)

**Correspondance** : [equipe-mobile@hcuge.ch](mailto:equipe-mobile@hcuge.ch)

**Date prévue de la prochaine révision** : janvier 2008. **Date de dernière révision** : 11.04.06.

**Responsables de rédaction** : Mmes B. Merelli, E. Cabotte, L. Déramé, D. Ducloux, H. Guisado, V. Moret, Drs. S. Pautex et N. Vogt.  
**Pour toute question ou renseignement complémentaire** : EMASP bip 68 56204 ou tel 305 56204.

**chlorhydrate de morphine \* (oral)**

Nom de spécialité	Morphine HCl solution à : 0,1% = 1 mg/ml 1% = 10 mg/ml 2% = 20 mg/ml  La solution est livrée en flacons de 30, 100 ou 200 ml Doses unitaires 2.5 / 5 / 10 / 20 / 30 / 50 mg
Intervalle thérapeutique	Toutes les 4 heures  Début d'action 30 minutes après la prise, l'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 45 minutes et pendant environ 2h30. <a href="http://intranot/QuickPlace/douleur/Main.nsf/h_5FD78841CB4BEF44C1256B4B003E94CF/8fdb0055c38284cec1256b50005a048b?OpenDocument">http://intranot/QuickPlace/douleur/Main.nsf/h_5FD78841CB4BEF44C1256B4B003E94CF/8fdb0055c38284cec1256b50005a048b?OpenDocument</a>  Demi-vie de la morphine 1 à 5 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance individuelle au produit.
Réserves	Principe général : 10 % de la dose quotidienne à répéter toutes les heures si le patient est algique entre les prises régulières, maximum 3x/24heures.  Si le patient est encore algique après la 3 <sup>ème</sup> réserve, appeler le médecin pour une nouvelle évaluation et adaptation de l'antalgie.  Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve avec toute nouvelle prescription (10% de la nouvelle dose / 24 heures).
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage des antalgiques non morphiniques, de la codéine ou du tramadol à la morphine : instauration sans délai d'attente. Surveiller l'effet du changement !  Passage de la buprénorphine à la morphine: donner la première dose de morphine à l'horaire prévu de la buprénorphine et enchaîner toutes les 4h, pour autant que le patient puisse supporter cette pause sans antalgique fort. En pratique, des intervalles plus courts entre la dernière dose de buprénorphine et l'introduction de la morphine n'ont pas eu de conséquence clinique néfaste. Surveiller l'effet du changement !
Ajustements posologiques	Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des réserves.
Changement de voie d'administration	La voie orale est à privilégier. Pour passer de la morphine PO à la forme S/C, diviser la dose orale par 2. Pour passer de la morphine PO à la forme IV, diviser la dose orale par 3 et titrer cliniquement. Pour passer de la morphine S/C à PO, multiplier la dose S/C par 2 en raison de l'effet de premier passage hépatique lors de la prise orale. Surveiller l'effet du changement !
Commentaires	Pour améliorer le goût, la morphine solution peut être mélangée à du sirop. En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30ml/min), privilégier l'utilisation de la buprénorphine ou commencer à dose réduite (morphine 4 à 6 x 2,5 mg per os par 24 heures) en surveillant l'état clinique (signes de surdosage : myoclonies, hallucinations, confusion, dépression respiratoire), et en titrant selon les besoins.
Exemple d'ajustement posologique	si 6 x 30 mg morphine /24h = 180 mg / 24h 1 réserve = 10% x 180 mg = 18 mg (à arrondir à 20 mg) maximum : 3 réserves de 20 mg /24h Augmentation : 30% x 180 mg = 54 mg (à arrondir à 60 mg) 180 + 60 = 240 mg = 6 x 40 mg/24h. Réserve = 10 % x 240 mg = 24 mg (à arrondir à 25 mg), max 3x/j

\* <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> La prescription médicale de morphine pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info no 12, juin 2001.

**chlorhydrate de morphine (parentéral) \***

Nom de spécialité	<p>Morphine HCl ampoules injectables:</p> <p>0,1% = 1 mg/ml 1% = 10 mg/ml 2% = 20 mg/ml</p> <p>La voie <b>sous-cutanée (S/C)</b> est la voie parentérale de premier choix ; la voie IV est choisie en 2<sup>e</sup> intention, après la voie S/C, par exemple, dans certaines situations, si le patient possède une voie centrale. Pour accéder aux recommandations pratiques pour une bonne utilisation de la morphine intraveineuse en cas de douleur chronique voir site du Réseau Hug douleur <a href="http://intranot/QuickPlace/douleur/Main.nsf/h_5FD78841CB4BEF44C1256B4B003E94CF/1D11454AB99C410CC1256B4B0046FDB7/?OpenDocument">http://intranot/QuickPlace/douleur/Main.nsf/h_5FD78841CB4BEF44C1256B4B003E94CF/1D11454AB99C410CC1256B4B0046FDB7/?OpenDocument</a></p>
Intervalle thérapeutique	<p>Toutes les 4 heures. Début d'action 20 à 30 minutes après l'injection, l'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 45 minutes et pendant environ 2h30.</p> <p>Demi-vie de la morphine 1 à 5 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée</p>
Dose maximum par 24h	<p>Pas de dose maximum par 24 heures.</p> <p>Réglage selon intensité de la douleur et /ou tolérance individuelle au produit.</p>
Réserves	<p>Principe général : 10 % de la dose quotidienne à répéter toutes les heures si le patient est algique entre les prises régulières, maximum 3x / 24 h. Si le patient est encore algique après la 3<sup>ème</sup> réserve, appeler le médecin pour une nouvelle évaluation, et adaptation de l'antalgie.</p> <p>Ne pas oublier d'adapter les doses de réserves avec toute nouvelle prescription (10% de la nouvelle dose / 24 heures).</p>
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	<p>Passage de la morphine per os à sous cutané : pas d'interruption.</p> <p>En raison de la variabilité individuelle de réponse, lors d'un changement de dosage ou de voie d'administration, le patient doit impérativement être évalué (EVA ou autre échelle appropriée) toutes les heures pendant quatre heures ou jusqu'à stabilisation de la douleur.</p>
Ajustements posologiques	<p>Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des réserves.</p>
Changement de voie d'administration	<p>Le passage de la morphine S/C à PO nécessite une augmentation de la dose (doubler la dose) en raison de l'effet de premier passage hépatique lors de la prise orale. Surveiller l'effet du changement !</p> <p>Pour passer de la morphine PO à la forme S/C, diviser la dose orale par 2.</p> <p>Pour passer de la morphine PO à la forme IV, diviser la dose orale par 3 et titrer cliniquement.</p>
Commentaires	<p>Peut être administrée en sous-cutané continu ou discontinu (voir technique de soins GRESI sur <a href="http://intranot/dsi/TechSoins.nsf/html/674CPP?OpenDocument&amp;style=Pratique_des_soins">http://intranot/dsi/TechSoins.nsf/html/674CPP?OpenDocument&amp;style=Pratique_des_soins</a>)</p> <p>Lors d'une administration IV, celle-ci doit être administrée en perfusion continue au moyen d'un pousse-seringue ou d'une pompe CADD avec valve anti-reflux. Administrer les réserves en bolus IV lents si la dose est inférieure à 10 mg (ad perfusion de 15 minutes si &gt; 10 mg).</p> <p>Pour la l'administration péridurale, voir technique de soins GRESI sur <a href="http://intranot/dsi/TechSoins.nsf/html/5A5JTP?OpenDocument&amp;style=Pratique_des_soins">http://intranot/dsi/TechSoins.nsf/html/5A5JTP?OpenDocument&amp;style=Pratique_des_soins</a></p> <p>Pour l'administration par un cathéter péridural tunnelisé avec boîtier totalement implantable voir technique de soins GRESI sur <a href="http://intranot/dsi/TechSoins.nsf/html/5NTJR4?OpenDocument&amp;style=Pratique_des_soins">http://intranot/dsi/TechSoins.nsf/html/5NTJR4?OpenDocument&amp;style=Pratique_des_soins</a></p>
Exemple	<p>Si traitement de 6 x 30 mg morphine per os = 180 mg / 24 h dose équianalgésique sous cutanée : diviser 180 mg par 2 = 90 mg soit prescrire 6x15 mg morphine en sous cutané. 1 réserve = 10% x 90 mg =9 mg (à arrondir à 10 mg). Chez un patient très âgé, frêle ou insuffisant rénal diviser plutôt par 3 (180mg /3 = 60mg donc 6 x 10 mg/24h SC. 1 réserve = 10% de 60 mg =6 mg (à arrondir à 5 mg), max 3x/24h</p>

\* <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> La prescription médicale de morphine pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info no 12, juin 2001.

## sulfate de morphine (forme retard orale et rectale) \*

Nom de spécialité	MST Continus comprimés retard à 10, 30, 60, 100 et 200 mg. Les comprimés ne sont pas sécables. MST Continus suspension retard à 20, 30 et 60 mg par sachet. (Hors-liste HUG, sur demande justifiée par le médecin prescripteur : MST Continus suppositoires retard à 30, 60, 100 et 200 mg)
Intervalle thérapeutique	En général à l'hôpital, le MST se donne toutes les 8 heures (Compendium : toutes les 12h). Ce médicament retard est introduit après avoir obtenu une antalgie satisfaisante et stable avec de la morphine solution à courte durée d'action. Demi-vie de la morphine 1 à 5 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée.
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et /ou tolérance individuelle au produit.
Réserves	1 réserve = 10% de la dose de MST par 24 heures à administrer sous forme de morphine solution. Habituellement maximum 3 réserves. Si le patient est encore algique après la 3 <sup>ème</sup> réserve, appeler le médecin pour une nouvelle évaluation, et adaptation de l'antalgie. Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve avec toute nouvelle prescription (10% de la nouvelle dose / 24 heures).
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	Dose de MST par 24 heures = dose de morphine solution par 24 heures.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage de la morphine solution ou de la morphine parentérale au MST : donner la première dose de MST en même temps que la dernière dose de morphine solution ou de morphine parentérale. Passage du MST à la morphine solution : donner la 1 <sup>ère</sup> dose de morphine solution à l'horaire prévu du MST et enchaîner toutes les 4 heures ensuite.
Ajustements posologiques	En cas de douleur non contrôlée, repasser à la morphine solution pour ajuster la posologie. Si le patient est gêné par le réveil de la prise de 2h du matin, donner à 22h la dose prévue de morphine solution avec en plus un cpr de MST de posologie équivalente, puis à 6h donner la morphine solution.
Changement de voie d'administration	Le passage d'un traitement de MST comprimés oraux à la suspension orale ou aux suppositoires par voie rectale ne requiert en principe pas d'adaptation posologique. En pratique, surveiller la réponse clinique.
Commentaires	Les réserves se donnent sous forme de solution de morphine orale pour assurer une absorption rapide et obtenir promptement un effet.
Exemple	Si 3 x 30 mg MST (c'est à dire 90 mg par 24 h), alors une réserve = 10% x 90 mg = 9 mg (à arrondir à 10 mg de morphine solution), max 3x/24h.

\* <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> La prescription médicale de morphine pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info no 12, juin 2001.

## tramadol (oral, parentéral, rectal)

Nom de spécialité	<p>Tramal capsules à 50 mg.</p> <p>Tramal gouttes (en flacon de 10 ml) : 1 ml correspond à 40 gouttes = 100 mg.</p> <p>Tramal gouttes en flacon doseur (pompe de dosage, flacon de 50 ml)</p> <p style="padding-left: 40px;">1 pression = 0,125ml = 5 gouttes = 12,5 mg</p> <p>Tramal suppositoires à 100 mg.</p> <p>Tramal Retard, comprimés à 100, 150 et 200 mg.</p> <p>Tramal ampoules, 1 ampoule = 2 ml = 100 mg de soluté injectable par voie intra-musculaire ou sous-cutanée. En cas d'administration parentérale en gériatrie, privilégier la voie S/C.</p> <p>Zaldiar comprimés : 1 comprimé contient 37,5 mg de tramadol et 325 mg de paracétamol</p>
Intervalle thérapeutique	<p>Tramal capsules, gouttes ou suppositoires : toutes les 6 heures.</p> <p>Tramal comprimés retard : toutes les 12 heures.</p> <p>Début d'action des formules non-retard : 45 minutes après la prise, l'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 60 minutes et pendant environ 2h30.</p> <p><a href="http://intranot/QuickPlace/douleur/Main.nsf/h_5FD78841CB4BEF44C1256B4B003E94CF/8fdb0055c38284ce1256b50005a048b/?OpenDocument">http://intranot/QuickPlace/douleur/Main.nsf/h_5FD78841CB4BEF44C1256B4B003E94CF/8fdb0055c38284ce1256b50005a048b/?OpenDocument</a></p> <p>Demi-vie d'élimination du tramadol, 6h. L'élimination est ralentie chez le patient âgé et chez l'insuffisant hépatique (13-22h) ou rénal (11-20h). Interactions : les inhibiteurs des CYP 2D6 (amiodarone, certains antidépresseurs et neuroleptiques, métopropramide) peuvent augmenter l'action sérotoninergique du tramadol (et diminuer son effet opioïde). CAVE syndrome sérotoninergique et / ou perte d'activité antinociceptive.</p>
Dose max par 24h	200 mg par 24 heures (y compris les réserves) chez le patient âgé polymorbide.
Réserves	<i>Contrairement aux recommandations du fabricant, et suivant notre expérience clinique de plusieurs années,</i> nous proposons que les réserves de tramadol soient proportionnelles à la dose journalière totale, soit environ 10% de celle-ci. Si tramadol 4 x 25 mg/j = 100mg/24h $\Rightarrow$ une réserve sera d'environ 10mg (4 à 5 gouttes). Prescrire trois réserves par 24h.
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	Lors du passage du tramadol à la morphine, on commence par la morphine solution 6 x 5 mg par 24 heures. Surveiller l'effet du changement !
Quand donner la dernière dose du produit initial?	Passage du tramadol à la morphine : instauration sans délai d'attente. Surveiller l'effet du changement !
Ajustements posologiques	Chez l'adulte âgé, le recours à la formulation en gouttes permet d'ajuster finement la posologie aux besoins et à la tolérance individuelle du patient. Tout changement de dosage impose une évaluation horaire de l'effet antalgique et de la tolérance. Lors du retour à domicile, penser au flacon doseur (avec pompe de dosage). Le tramadol retard est introduit après avoir obtenu une antalgie satisfaisante et stable avec le tramadol à courte durée d'action.
Changement de voie	Pour le passage du tramadol per os au tramadol sous cutané garder la même dose. On évitera d'administrer le tramadol par voie IV, en raison du risque de complications cardio-vasculaires aiguës, en particulier si l'injection IV est rapide.
Commentaires	Opiacé faible, utile lors de douleurs de type mixte, nociceptives et neurogènes, d'intensité modérée à forte. En raison de l'action monoaminergique du tramadol, il ne devrait pas être administré avec les médicaments sérotoninergiques (antidépresseurs SSRI ou IMAO, mirtazapine, néfazodone, clomipramine, linézolide, millepertuis, tryptophane, L-dopa, buspirone, antipsychotiques atypiques...) Attention au risque de syndrome sérotoninergique (au moins trois symptômes parmi diarrhées, état confusionnel, agitation, fièvre, myoclonies, tremblements, hypersudation, hyperréflexie). Ce syndrome peut conduire à un delirium, des convulsions et au décès.
Exemple	Après un changement de dosage, 24h (4 demi-vies) sont nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Augmenter le dosage selon paliers suivants : si la dose initiale est de 25 mg (10 gouttes) toutes les 6 h, passer à 4 x 37,5 mg (15 gouttes), puis si nécessaire, à 4 x 50 mg (20 gouttes) etc...

## buprénorphine (sublingual, parentéral)

Nom de spécialité	Temgesic comprimés à 0,2 et 0,4 mg pour administration sublinguale. Temgesic ampoules 1 ampoule = 1 ml = 0,3 mg de soluté injectable par voie intra musculaire ou sous cutanée. En cas d'administration parentérale en gériatrie, préférer la voie sous-cutanée.
Intervalle thérapeutique	Toutes les 6 à 8 heures. Début d'action de la formule sublinguale : 60 à 90 minutes après la prise, l'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 90 minutes et pendant environ 2h30. Début d'action de la formule parentérale sous-cutanée : 30 minutes après l'injection, l'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 45 minutes et pendant environ 2h30. Demi-vie d'élimination de la buprénorphine : 5h. L'élimination peut être ralentie chez l'insuffisant hépatique.
Dose maximum/ 24h	La dose journalière maximum pourrait être supérieure à 4 mg par 24 heures et est à rechercher de manière individualisée en se basant sur des échelles validées (EVA, ESAS). La titration au-delà de 4mg/j implique une surveillance clinique renforcée dont le résultat doit être inscrit dans les notes de suite.
Réserves	Lorsque la dose/24h est faible (< à 2 mg/24h), prévoir des réserves de 0,1 à 0,2 mg/24h (une à deux prises). Au delà de 2mg/24h, 1 réserve = 10% de la dose/24h, max 3x/24h
Ajustement posologique	<b>Augmentation de la dose: par paliers d'environ 30% de la dose précédente ou</b> Additionner à la dose journalière les doses de réserve prises et diviser ce chiffre par 3 (si administré aux 8h) ou 4 (si administré aux 6h) pour obtenir la nouvelle dose. <b>Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve</b> (env 10% de la nouvelle dose/24heures). <u>Exemple</u> : dose quotidienne 3 x 0,2 mg et prise régulière de 2 x 0,1 mg en réserve (0,8 mg/24h total). <u>Calcul de la nouvelle dose</u> : 0,8 mg / 4 c'est-à-dire 0,2 mg toutes les 6h (on passe ici de trois prises par jour à 4 prises en raison des dosages de comprimés disponibles). <u>Ajustement de la réserve</u> : 10 % x 0,8 = 0,08 mg à arrondir à 0,1 mg / 24 h, max 3x/24h
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale <b>Règles empiriques !</b>	<b>passage de la morphine à la buprénorphine</b> ⇒ diviser la dose journalière totale de morphine orale par 75 et répartir cette posologie de buprénorphine en trois ou quatre prises / 24h (surveiller l'effet du changement !) <b>passage de la buprénorphine à la morphine</b> ➤ si douleurs contrôlées, mais effets secondaires inacceptables ⇒ multiplier par 60 la dose journalière totale de buprénorphine = posologie de morphine/24h à répartir en 6 prises par 24h. ➤ si douleurs incontrôlées et pas d'effet secondaire ⇒ multiplier par 80 la dose journalière totale de buprénorphine = posologie de morphine/24h, à répartir en 6 prises par 24h.
Exemples	<b>Morphine à buprénorphine:</b> Si 6 x 5 mg de morphine per os = 30 mg / 24 heures ⇒ dose de Temgesic sublingual = 30 mg divisé par 75 = 0,4 mg par 24 h ou 4 x 0,1 mg. <b>Buprénorphine à morphine:</b> Si Temgesic 3 x 1,2mg sl = 3,6mg/24h sl ➔ <b>sans effet secondaire</b> ⇒ dose de morphine per os = (3,6mg x 80) ÷ 6 = 6 x 48 mg/24 heures per os (à arrondir à 6 x 50 mg/24h). 1 réserve = 10% x 300mg=30 mg, max 3x/24h po. ➔ <b>avec effets secondaires inacceptables</b> ⇒ dose de morphine per os = (3,6mg x 60) ÷ 6 = 6 x 36 mg/24h po (à arrondir à 6 x 40 mg/24h). 1 réserve = 10% x 240 mg=24 mg à arrondir à 25 mg, max 3x/24h po.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	<b>Lors du passage de la morphine à la buprénorphine:</b> donner la première dose de buprénorphine quatre heures après la dernière dose de morphine. <b>Lors du passage de la buprénorphine à la morphine:</b> donner la première dose de morphine à l'horaire prévu de la buprénorphine et enchaîner toutes les 4h, pour autant que le patient puisse supporter cette pause sans antalgique fort. En pratique, des intervalles plus courts entre la dernière dose de buprénorphine et l'introduction de la morphine n'ont pas eu de conséquence clinique néfaste.
Changement de voie d'administration	Le passage du Temgesic sublingual à sous cutané peut nécessiter une réduction de dose de 25%.
Commentaires	Les comprimés peuvent être séqués et doivent être posés sous la langue, mais ni croqués ni avalés. La buprénorphine est l'opiacé de 1er choix en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 ml /min).

## Buprénorphine (transdermique)

Nom de spécialité	Transtec patch matriciel à 35, 52.5 et 70 µg / heure dose journalière 35 µg / heure = 0.8 mg / 24h 52.5 µg / heure = 1.2 mg / 24h 70 µg / heure = 1.6 mg / 24h
Intervalle thérapeutique	Changer le patch toutes les 72h. Début d'action du patch: lente. Ce n'est qu'après 24h qu'il sera possible d'en apprécier l'effet analgésique. Après le retrait du patch Transtec les concentrations plasmatiques de buprénorphine diminuent régulièrement avec une demi-vie d'élimination d'environ 30h. L'élimination peut être ralentie chez l'insuffisant hépatique.
Dose maximum par 24h	Selon le fabricant ne pas dépasser la dose de 2 patchs de 70µg/h (3.2 mg / 24h), posés pour 72 heures.
Réserves	Lorsque la dose/24h est faible (< à 2 mg/24h par ex patch de 35 µg /h), prévoir des réserves de 0,1 à 0,2 mg/24h (une à deux prises). Au delà de 2mg/24h (par ex 2 patchs de 70µg /h), 1 réserve = 10% de la dose/24h, max 3x/24h
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	Pour passer d'un autre opiacé au Transtec, voir tableau de conversion du fabricant (Compendium sur internet: <a href="http://www.documed.ch/franz/">http://www.documed.ch/franz/</a> )
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Coller le patch de Transtec en même temps que l'on administre la dernière dose de l'opiacé précédent. En cas de douleur dans les 24 premières heures après la pose du patch, penser à donner les réserves prescrites. Si l'ancien analgésique n'est pas un opiacé (paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdien), le poursuivre pendant deux jours.
Ajustements posologiques	Si analgésie insuffisante malgré l'utilisation des réserves, on augmentera la posologie en passant au patch dont la dose est immédiatement supérieure. Pour mieux moduler les doses, il est possible d'appliquer plusieurs patch en même temps et aussi de couper le patch en deux (Systèmes transdermiques <a href="http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm">http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm</a> CAPP-Info no 18, avril 2002) La partie restante peut être conservée durant 72h à condition de laisser en place le film protecteur.
Changement de voie d'administration	Pour passer du Transtec à la buprénorphine sublinguale, donner la première dose de Temgesic lors de l'ablation du patch.
Commentaires	En cas de douleur non contrôlée, repasser à la buprénorphine comprimés, pour ajuster la posologie. La peau doit être saine ; éviter le rasage. Réactions cutanées possibles. Pratiquer une rotation de l'emplacement du patch (6 jours au moins doivent s'écouler avant de remettre un patch à un site déjà utilisé). En principe, possibilité de se doucher, de se baigner ou de nager avec le patch. Toutefois, vérifier la bonne adhésion du patch en présence d'humidité, par exemple en cas de sudation ou d'incontinence. Disposition du patch usagé: jeter le patch avec les médicaments à détruire. Disposition du patch lors de la toilette mortuaire: jeter le patch avec les médicaments à détruire.

## chlorhydrate de morphine \* (oral)

Nom de spécialité	Hydromorphone HCl solution à 1 mg /ml (livrée en flacon de 50ml) (Des capsules sont disponibles hors-liste HUG, sur demande justifiée par le médecin prescripteur : Palladon capsules à 1,3 et 2,6 mg)
Intervalle thérapeutique	Toutes les 4 heures. Début d'action 30 minutes après la prise, l'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 45 minutes et pendant environ 3 à 5h. Demi-vie de l'hydromorphone 2h30; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée.
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit.
Réserves	1 réserve = 10 % de la dose totale par 24 heures. maximum 3 réserves par 24 heures.
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	Empiriquement, la dose d'hydromorphone à courte durée d'action par 24 heures = environ 5 fois moins que la dose de morphine par 24 heures (diviser la dose de morphine par 5). Par prudence, diminuer encore cette valeur de 30%, et titrer cliniquement.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage morphine à hydromorphone : pas d'interruption.
Ajustements posologiques	Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des réserves.
Changement de voie d'administration	Pour passer de l'hydromorphone per os à sous cutané, diviser la dose orale par 2. Surveiller l'effet du changement !
Commentaire	L'hydromorphone est beaucoup plus onéreuse que la morphine. Elle s'emploie en deuxième intention, par exemple lors des rotations d'opiacés.
Exemple	si dose de morphine/24h = 600 mg $\Rightarrow$ dose d'hydromorphone/ 24h = 600mg/ 5 = 120mg. Diminuer encore de 30 % = 84 mg d'hydromorphone per os. 1 réserve = 10% x 84 mg = 8,4 mg d'hydromorphone, max 3x/j

\* <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> La prescription médicale d'hydromorphone pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info no 16, mars 2001.



**chlorhydrate de morphine (parentéral) \***

Nom de spécialité	Hydromorphone ampoules injectables à 2, 5 et 20 mg par ml. En gériatrie, lors de traitements parentéraux, privilégier la voie sous-cutanée.
Intervalle thérapeutique	Toutes les 4 heures. Début d'action 15 minutes après injection, l'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 30 minutes et pendant environ 3 à 5h. Demi-vie de l'hydromorphone 2h30 ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit.
Réserves	1 réserve = 10 % de la dose totale par 24 heures. maximum 3 réserves par 24 heures.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage morphine à hydromorphone: pas d'interruption. En raison de la variabilité individuelle de réponse, lors d'un changement de dosage ou de voie d'administration, le patient doit impérativement être évalué (EVA ou autre échelle appropriée) toutes les heures pendant quatre heures ou jusqu'à stabilisation de la douleur.
Ajustements posologiques	Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des réserves.
Changement de voie d'administration	Pour passer de l'hydromorphone S/C à PO multiplier la dose S/C par 2, en raison de l'effet de premier passage hépatique lors de la prise orale. Surveiller l'effet du changement ! Pour passer de l'hydromorphone PO à la forme sous-cutanée, diviser la dose orale par 2.
Commentaires	Peut être administrée en sous-cutané continu ou discontinu (voir technique de soins GRESI <a href="http://w3.hcuge.ch/~dsi/intranet_02/Soins_Infirmiers.htm">http://w3.hcuge.ch/~dsi/intranet_02/Soins_Infirmiers.htm</a> ). Plus onéreux que la morphine, l'hydromorphone injectable présente néanmoins l'avantage d'être plus hydrosoluble, ce qui permet de la diluer dans un volume liquide moindre.
Exemple	Si traitement de 6 x 14 mg d'hydromorphone solution per os = 84 mg/24h, la dose équianalgésique sous-cutanée sera de 84mg divisé par 2 = 42 mg/24h ou 6 x 7 mg/24h. 1 réserve = 10% x 42 mg = 4,2mg, max 3x/24h. Chez un patient très âgé, frêle ou insuffisant rénal, diviser plutôt par 3 (84mg/3 = 28 mg/24h, donc 6 x 4,7 mg/mg). 1 réserve = 10% de 28mg = 2,8mg, max 3x/mg

\* <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> La prescription médicale d'hydromorphone pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info no 16, mars 2001.

**chlorhydrate de morphine (forme retard, orale) \***

Nom de spécialité	Palladon retard capsules à 4, 8, 16 mg et, hors-liste HUG, sur demande justifiée du prescripteur, à 24 mg.
Intervalle thérapeutique	Toutes les 8 heures.
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit.
Réserves	1 réserve = 10 % de la dose totale par 24 heures. maximum 3 réserves par 24 heures sous forme d'hydromorphone solution.
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	Dose d'hydromorphone retard / 24h = dose de morphine solution /24h divisée par 5. Par prudence, diminuer encore cette valeur de 30%, et titrer cliniquement.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit?	Donner la première dose d'hydromorphone retard en même temps que la dernière dose de morphine ou d'hydromorphone à courte durée d'action (capsules de Palladon ou solution d'hydromorphone)
Ajustements posologiques	En cas de douleur non contrôlée, repasser à l'hydromorphone à courte durée d'action pour ajuster la posologie. Dose d'hydromorphone retard (Palladon) = dose d'hydromorphone à courte durée d'action. Si le patient est gêné par le réveil de la prise de 2h du matin de l'hydromorphone à courte durée d'action, remplacer à 22h les doses de 22h et 2h par une capsule d'hydromorphone retard (de posologie équivalente à 2 doses d'hydromorphone à courte durée d'action)
Changement de voie d'administration	Le passage d'un traitement d'hydromorphone retard à l'hydromorphone à courte durée d'action (solution orale ou capsules) ne requiert en principe pas d'adaptation posologique. En pratique, surveiller la réponse clinique.
Commentaires	En cas de douleur non contrôlée, repasser à l'hydromorphone solution pour ajuster la posologie. Les réserves se donnent sous forme de solution d'hydromorphone orale pour assurer une absorption rapide et obtenir promptement un effet. Pas de possibilité de partager les capsules.
Exemple	Si 3 x 8 mg Palladon retard (c'est à dire 24 mg par 24 h), alors 1 réserve = 10% x 24 mg = 2,4 mg (c'est à dire 2,4ml de solution d'hydromorphone à 1mg/ml ou à arrondir à 1 capsule de Palladon 2,6mg).

\* <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> La prescription médicale d'hydromorphone pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info no 16, mars 2001.

## Fentanyl (transdermique)

Nom de spécialité	Durogesic Matrix patch à 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h.												
Intervalle thérapeutique	<p>Changer le patch toutes les 72 heures. Début d'action 4 à 12 heures après l'application du patch. En cas de soins douloureux dans les premières 8 heures, prévoir une antalgie complémentaire (morphine).</p> <p>Ce médicament retard est introduit après avoir obtenu une antalgie satisfaisante et stable avec de la morphine solution à courte durée d'action.</p> <p>Après retrait du patch, en raison du dépôt de fentanyl dans la peau, les concentrations sériques de fentanyl diminuent continuellement d'environ 50% en l'espace de 17h (fourchette 13-22h). Elimination ralentie chez l'insuffisant rénal, la personne âgée, et en cas d'atteinte hépatique ou de cachexie.</p>												
Dose max par 24h	Si dose > 300 µg / heure, envisager un autre type d'opiacé.												
Réserves	<p>Lors de traitements par fentanyl transdermique, prévoir des réserves sous forme de morphine solution ou autre opiacé à courte demi-vie.</p> <p>Selon tableau de conversion du fabricant</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">si patch →</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">réserve de morphine solution, max 3x/24h</td> </tr> <tr> <td>12 µg/h →</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>25 µg/h →</td> <td>13 mg</td> </tr> <tr> <td>50 µg/h →</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>75 µg/h →</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>100 µg/h →</td> <td>35 mg</td> </tr> </table>	si patch →	réserve de morphine solution, max 3x/24h	12 µg/h →	6 mg	25 µg/h →	13 mg	50 µg/h →	20 mg	75 µg/h →	25 mg	100 µg/h →	35 mg
si patch →	réserve de morphine solution, max 3x/24h												
12 µg/h →	6 mg												
25 µg/h →	13 mg												
50 µg/h →	20 mg												
75 µg/h →	25 mg												
100 µg/h →	35 mg												
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	Durogesic Matrix = dose de morphine par 24 heures divisée par 3,6 voir tableau du fabricant (Compendium sur internet : <a href="http://www.documed.ch/">http://www.documed.ch/</a> ):												
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	<p>Passage de la morphine po au patch: poser le premier patch de Durogesic Matrix en continuant la morphine orale durant 8 heures, puis titrer selon l'état clinique.</p> <p>Passage Durogesic Matrix à la solution de morphine po : en raison du dépôt cutané résiduel de fentanyl, commencer la morphine solution 6 à 8h après l'ablation du patch et surveiller le patient pour tout signe de surdosage dans les premières heures après le changement de produit.</p>												
Ajustements posologiques	Augmentation possible chaque 3 jours en tenant compte des réserves reçues et en les intégrant à la dose de Durogesic Matrix.												
Commentaires	<p>Longue demi vie, risque élevé d'accumulation en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine &lt;30ml/minute). Moins "maniable" que les opiacés à courte durée d'action. Le patch est de type matriciel (<a href="http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm">http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm</a>) et peut donc être coupé en deux parties si nécessaire.</p> <p>En cas de douleur non contrôlée, repasser à la morphine solution.</p> <p>Disposition du patch usagé: jeter le patch avec les médicaments à détruire.</p> <p>Disposition du patch lors de la toilette mortuaire: jeter le patch avec les médicaments à détruire [ref 76-77].</p>												
Exemple	<p>J1 → dose initiale: 1 patch de 50 µg /72 heures. Prévoir 20 mg de morphine per os en réserve, à répéter au maximum 3 fois par 24 heures.</p> <p>J2 → si douleurs persistent, ↗ les réserves de 30 % (une réserve = 26 mg (arrondi à 30 mg) de morphine per os ; maximum 3 réserves par 24 heures).</p> <p>J3 → ↗ Durogesic Matrix, soit 1 patch à 75 µg par 72 heures avec environ 3 x 30 mg de morphine per os en réserve par 24 heures.</p>												

**Bibliographie****Livres:**

1. K. Parfitt, editor. Martindale, The Complete Drug Reference, 32<sup>nd</sup> ed, Pharmaceutical Press 1999, London. 2. J.G. Hardman et al, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> ed, Mc Graw-Hill 1996, New-York. 3. P.D. Wall, R. Melzack, editors. Textbook of Pain, 4<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, 1999, London.. 4. C. Stein, editor. Opioids in Pain Control, Basic and Clinical Aspects, Cambridge University Press, 1999, Cambridge. 5. D. Doyle, G.W. Hanks, N. McDonald, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2<sup>nd</sup> ed, Oxford Medical Publications, 1993, Oxford. 6. H. Neuenschwander, N. Steiner, F. Stiefel, N. de Stoutz, N. Humbert, T. St. Laurent-Gagnon.. Medecine palliative en un coup d'oeil. Ed Ligue Suisse contre le Cancer 1999. 7. Dans J.N. Campbell, editor, Pain 1996 : an Updated Review. International Association for the Study of Pain Press. Seattle. : p. 239-245. G.W. Hanks. Principles of systemic opioid pharmacotherapy. p. 247-251. C.R. Goh. Routes of Opioid Administration : the role of sublingual/buccal,transdermal,and parenteral infusion therapy. 8. J.J. Bonica. The Management of Pain 2<sup>nd</sup> ed. Lea Febiger Philadelphia 1989. P. 1648-1649, Table 78-2 Pharmacokinetic and pharmacodynamic data of opioid analgesics used for moderate to severe pain. 9. W Hazzard et al. Principles of Geriatrics 3<sup>rd</sup> ed. 1993 Mc Graw Hill, New-York. . P. 326. Table 28-7 Oral and parenteral opioid analgesics for moderate to severe pain.

**Base de données Micromedex Inc (1974-2005)** (peut être consultée au Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG, site Cluse-Roseiraie): 10. Narcotic analgesics : Equianalgesic doses and pharmacokinetic comparison. 11. Narcotic analgesics comparative review. 12. Morphine

**Articles:**

**Rotation d'opioïdes:** 13. M. Escher, P. Dayer Rotation d'opioïdes : une alternative dans la prise en charge de la douleur cancéreuse. Med Hyg 200 ; 58 :831-833. 14. N de Stoutz, E Bruera, M Suarez-Almazor. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 1995 ; 10 :378-384. 15. A.K.Olsen, P. Sjogren. Neurotoxicité des opioïdes. Europ J Palliative Care 1996 : 3 :139-142. 16. E. Bruera, J J. Franco, M. Maltoni et al. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer : association with cognitive monitoring, hydration and opioid rotation. J Pain and Symptom Manage 1995 ; 10 : 287-291. 17. E. Bruera, J Pereira, S Watanabe et al. Opioid rotation in patients with cancer pain : A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. Cancer 1996 : 78 : 852-857. 18. N. MacDonald, L. Der, S. Allan, P. Champion. Opioid hyperexcitability : the application of alternate opioid therapy. Pain 1993 ; 53 : 353-355. 19. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd. 20. Mc Namara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. Palliative Med 2002; 16 : 425-434. (NB à mettre en relation avec la revue de Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. Drugs 2004 : 64 : 2629-2638 sur l'équianalgésie morphine-fentanyl transdermique).

**Articles généraux:**

21. Oxford pain internet site : <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/>  
22. K. M. Foley. Opioids. Neurologic Clinics 1993 ; 11 :503-523. 23. C. E. Inturrisi. Narcotic Drugs. Medical Clinics of North America. 1982 ; 66 :1061-1071. 24. A. Ronson, N. Cherny, R. Catane. Le traitement de la douleur en oncologie. Med Hyg 2000 ; 58 : 1181-1185. 25. J. Desmeules , V Pigué, A. F. Allaz et coll. Quelle nouveauté parmi les opioïdes en antalgie ? Med Hyg 1997 ; 55 : 810-818. 26. Anonyme. Médicaments pour le traitement de la douleur. The Medical Letter, édit franç. 2000 ; 22 :85-90. 27. J R Coll Physicians Lond. 2000 Jul-Aug;34(4):350-2. Comment in: J R Coll Physicians Lond. 2000 Jul-Aug;34(4):325. J R Coll Physicians Lond. 2000 Jul-Aug;34(4):326-8. Principles of pain control in palliative care for adults. Guidance prepared by a Working Group of the Ethical Issues in Medicine Committee of the Royal College of Physicians. Working Group of the Ethical Issues in Medicine Committee of the Royal College of Physicians. 28. Hanks GW, Conno F, Cherny N et Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain : the EAPC recommendations. Brit J Cancer 2001; 84: 587-593. 29. The Steering committee on clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer; Canadian Society for palliative care physicians; Canadian association of radiation oncologists. The management of chronic pain in patients with breast cancer. Can Med Assoc J 1998; 158 Suppl 3 : S71-81. Comments, ibidem 2002; 167 : 154-155. 30. Shapiro BA, Warren J, Egol AB et al Society of critical care medicine. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit : an executive summary. Crit Care Med 1996 ; 24 : 367-369. 31. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. Nurs Clin North Am. 2003; 38 : 435-345. 32. Brant JM. Opioid equianalgesic conversion : the right dose. Clin J Oncol Nurse 2001; 5 : 163-165. 33. Murphy M, Carmichael AJ. Transdermal drug-delivery systems and skin sensitivity reactions. Incidence and management. Am J Clin Dermatol 2000; 1 : 361-368. 34. Pain and it's control : <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/wisdom/C13.html> 35. League table of analgesics : <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>

**Morphine:** 36. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain : modes of administration. Brit Med J. 1996 ; 312 : 823-826. 37. J.A. Owen, D.S. Sitar, L. Berger et al. Age-related morphine kinetics. Clin Pharmacol Ther 1983 ; 34 :364-368. 38. R. J. Osborne, S.P. Joel, M. L. Slevin. Morphine intoxication in renal failure : the role of morphine-6-glucuronide. Br Med J 1986 ; 292 : 1548-1549. 39. R. Osborne, S. Joel, D. Trew, M. Slevin. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration : Demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. Clin Pharmacol Ther 1990 ; 47 :12-19. 40. R. Osborne, S. Joel, K Grebenik et al. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. Clin Pharmacol Ther 1993 ; 54 :158-167. 41. R.K. Portenoy, H.T. Thaler, C.E. Inturrisi et al. The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. Clin Pharmacol Ther 1992 ; 51 :422-31. 42. M.H. Hanna et al. Morphine-6-glucuronide disposition in renal impairment. Br J Anaesth 1993 ; 70 :511-514. 43. C.C. Faura, A. Moore, JF Horga et al. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effects in cancer pain. J Pain and Symptom Manag 1996 ; 11 :95-102. 44. Acta Anaesthesiol Scand. 2003 Jul;47(6):725-31. Influences on serum concentrations of morphine, M6G and M3G during routine clinical drug monitoring: a prospective survey in 300 adult cancer patients. Klepstad P, Dale O, Kaasa S, Zahlsen K, Aamo T, Fayers P, Borchgrevink PC. 45. White PF. Subcutaneous-PCA: an alternative to IV-PCA for post-operative pain management. Clin J Pain 1990; 6 : 297-300. 46. Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G et al. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone or sulfentanyl for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. Pain 1997; 72 : 333-346.

**Morphine à action prolongée:** 47. G.K. Gourlay, D.A Cherry, M.M. Onley et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. Pain 1997 ; 69 : 295-302. 48. Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg

<http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> et <http://www.pharmacoclin.ch>

EJ, Duffull SB, Ravenscroft PJ, Schneider JJ. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992;31(3):251-4.

**Tramadol:** 49. Prescrire Rédaction. Tramadol voie orale. *La Revue Prescrire* 1997 ; 17(177) : 639-642. Tramadol injectable ibidem p.651. 50. Anonyme. Le tramadol – un nouvel analgésique oral. *The Medical Letter*, édit franç 1986 ; 8(13) :67-68. 51. T.P Gibson. Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996 ; 101 (suppl 1A) 47S-53S. 52. L. Radbruch, S. Grond, K.A. Lehmann. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Safety* 1996 ; 15 :8-29. 53. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain.* 1997 Feb;69(3):287-94. 54. Dühmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF. Tramadol for neuropathic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003726.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub2 55. JE Edwards et al. Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002 23:121-30. 56. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/paratram.html> 57. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2003;28:19-22.

**Buprénorphine:** 58. Anonyme. Buprénorphine. *The Medical Letter*, édit franç 1986 ; 8(13) :67-68. 59. R.E.S Bullingham, H.J. McQuay, R.A. Moore. Clinical pharmacokinetics of narcotic agonist-antagonist drugs. *Clin Pharmacokin* 1983 ; 8 : 332-343. 60. R.E.S Bullingham, H.J. McQuay, EJB Porter et al. Sublingual buprenorphine used post-operatively : ten hour plasma drug concentration analysis. *Brit J Clin Pharmacol* 1982 ; 13 : 665-673. 61. R. G. Twycross. Opioid analgesics in cancer pain : Current practice and controversies. *Cancer Surveys* 1988 :7 : 30-53 (cf table 6, p. 44). 62. Gaitini L, Moskovitz B, Katz E, Vaisberg A, Vaida S, Nativ O. Sublingual buprenorphine compared to morphine delivered by a patient-controlled analgesia system as postoperative analgesia after prostatectomy. *Urol Int.* 1996;57(4):227-9.

**Hydromorphone:** 63. Prescrire Rédaction. Hydromorphone, pas mieux que la morphine. *La Revue Prescrire* 2000 ;20(206) :327-329. 64. M. Moriarty et al. A randomised cross-over comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clin Res* 1999 ; 2 : 1-8. 65. Quigley C Hydromorphone for acute and chronic pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Miller MG, McCarthy N, O'Boyle CA, Kearney M. Continuous subcutaneous infusion of morphine vs. hydromorphone: a controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Jul;18(1):9-16. 66. Bruera E, Sloan P, Mount B et al, A randomized, double-blind, double dummy, cross-over trial comparing the safety and efficacy of oral sustained release hydromorphone with immediate release hydromorphone in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1996; 14:1713-7 67. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* 1991; 337 (8739):465-8.

**Fentanyl transdermique :** 68. R. K. Portenoy, M.A. Southam, S.K. Gupta et al. Transdermal Fentanyl for Cancer Pain, Repeated Dose Pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 36-43. 69. G.K. Gourlay, S.R Kowalski, J.L. Plummer et al. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of post-operative pain : pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989 ; 37 : 193-198. 70. D. Zech, K. Lehman, S Grond. Du nouveau dans le traitement de la douleur cancéreuse chronique : fentanyl transdermique. *Europ J Palliative Care* 1994 ; 1 : 26-30. 71. I. Spencer. Traitement opioïde transdermique de la douleur cancéreuse. *Europ J Palliative Care* 1996 ; 3 : 147-149. 72. M. Zenz, B. Donner, M. Strumpf. Withdrawal symptoms during therapy with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manag* 1994 ; 9 : 54-55. 73. C. Higgs, J. Vella-Brincat. Withdrawal with transdermal fentanyl. *J Symptom Manag* 1995 ; 10 : 4-5. 74. Prescrire Rédaction. Fentanyl en dispositif transdermique – Durogésic. *La Revue Prescrire* 1998 ; 18 (184) : 331-334. 75. Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs* 2004 ; 64 : 2629-2638. 76. Tharp AM, Winecker RE, Winston DC. Fatal intravenous fentanyl abuse : four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25: 178-81. 77. Flannagan LM, Butts JD, Anderson WH. Fentanyl patches left on dead bodies – a potential source of drug for abusers. *J Forensic Sci* 1996; 41 : 320-321. 78. Liappas IA, Dimopoulos NP, Mellós E et al. Oral transmucosal abuse of transdermal fentanyl. *J Psychopharmacol.* 2004 ; 18 : 277-280. 79. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N et al. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf* 2003; 26: 951-73. 80. Wakefield B, Johnson JA, Kron-Chalupa J, Paulsen L. A research-based guideline for appropriate use of transdermal fentanyl to treat chronic pain. *Oncol Nurse Forum* 1998; 25 : 1505-1513.