

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact avis pharmacologique et pharmaceutique)

N°52, Juillet 2009

Bip : 75 565 60

Utilisation pratique des opioïdes chez l'adulte, la personne âgée et le patient insuffisant rénal (remplace les CAPP-Info 34, 27 et 17)

Objectif : apporter les données pharmacologiques minimales nécessaires au passage d'un opioïde à l'autre chez l'adulte (rotation d'opiacés), avec un accent particulier mis sur le traitement du sujet âgé malade et du patient ayant une insuffisance rénale.

Correspondance : equipe.mobile@hcuge.ch

Date prévue de la prochaine révision : juillet 2011. **Date de dernière révision** : juillet 2009

Responsables de rédaction : Equipe mobile antalgie et soins palliatifs (EMASP) du département de réhabilitation et gériatrie (DRG) et unité de gérontopharmacologie clinique (UGPC).

Pour toute question ou renseignement complémentaire :

EMASP tel 022 305 6204. UGPC tel 022 305 6518.

TABLE DES MATIERES

Dénomination commune internationale (DCI)	Noms de marque	pages
Buprénorphine (sublingual)	Temgesic (cpr)	3-4
Buprénorphine (parentéral)	Temgesic (amp)	5-6
Buprénorphine (transdermique)	Transtec (patch matriciel)	7-8
Fentanyl (transdermique)	Durogesic Matrix (patch matriciel)	9-10
Hydromorphone, chlorhydrate de (oral)	Hydromorphone HCl (solution)	11-12
Hydromorphone, chlorhydrate de (oral, retard)	Palladon (capsules)	13-14
Hydromorphone, chlorhydrate de (parentéral)	Hydromorphone HCl (amp)	15-16
Morphine, chlorhydrate de (oral, solution)	Morphine HCl (solution)	17-18
Morphine, chlorhydrate de (parentéral)	Morphine HCl (amp)	19-20
Morphine, sulfate de (oral, comprimés)	Sevredol (cpr)	21-22
Morphine, sulfate de (oral, retard)	MST Continus (cpr, suspension)	23-24
Oxycodone, chlorhydrate de (oral)	Oxynorm (gttes)	25-26
Oxycodone, chlorhydrate de (oral, retard)	Oxycontin (cpr)	27-28
Tramadol (oral, parentéral, rectal)	Tramal (caps, gttes, supp, cpr ret, amp) Zaldiar (cpr)	29-31
Tableaux des doses équianalgésiques		32
Bibliographie		33-36

METHODE et RECOMMANDATIONS

Méthode : recensement des questions pratiques fréquemment posées à l'EMASP du DRG par les professionnels de l'hôpital des Trois-Chêne, de l'hôpital de Bellerive (ex-CESCO), de l'hôpital de Loëx et/ou du département de psychiatrie des HUG. Recherche de données auprès des fabricants et dans les formulaires de médicaments de la Suisse (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 ^{1-42 43, 44}
- recherches bibliographiques informatisées ciblées PubMed (1966-2009) Micromedex (1974-2009)
- recommandations du réseau douleur <http://reseaudouleur.hug-ge.ch> et de la pharmacie HUG <http://pharmacie.hug-ge.ch/>
- techniques du GRESI <http://soins.hcuge.ch/>

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. 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 échelle visuelle analogique (EVA) ou autre échelle appropriée) toutes les heures pendant quatre heures ou jusqu'à stabilisation de la douleur (voir « choisir le bon outil » http://reseaudouleur.hug-ge.ch/reconnaitre/choisir_bon_outil_schema.html).
- ☞ 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.
- ☞ Lors du passage d'un opiacé tel que la morphine, dont le métabolisme ne dépend pas des cytochromes P450, à un opiacé tel que le fentanyl, dont le métabolisme est catalysé par le CYP 3A4/5, il convient de vérifier s'il y a un inhibiteur ou un inducteur du CYP 3A4/5 dans la co-médication du patient. En effet, le dosage équianalgésique proposé dans les fiches correspond au dosage pour un phénotype ou génotype de métabolisation normale (ni ultrarapide, ni mauvais métaboliseur).

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 (hyperalgésie), 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>

Surdosage en opiacés : Les signes cliniques suivants doivent alerter l'équipe médico-soignante d'un possible surdosage : myoclonies, confusion mentale, dépression du système nerveux central (sommolence, bradypsychisme, coma flasque), hypoventilation, hypotension, bradycardie, hypothermie. Le miosis accompagne en principe la prise d'opiacés, mais n'est pas forcément un signe de surdosage.

Insuffisance rénale et adaptation posologique des médicaments:

Attention : le laboratoire des HUG propose une estimation de la fonction rénale (eGFR) calculée selon la formule MDRD, équation non validée pour les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë, les personnes ayant un poids extrême (obésité, cachexie), les personnes âgées avec de multiples co-morbidités, la femme enceinte et les jeunes âgés de moins de 18 ans.

Pour l'adaptation posologique des médicaments, il convient d'estimer la fonction rénale au moyen de la formule adaptée de Cockcroft qui s'énonce :

$$\frac{[(150 - \text{âge}) \times \text{poids}]/\text{créatininémie}}{1.73}$$
 Age en années, poids en kg, créatininémie en micromol/l, clairance en ml/min.

Enlever 10% à ce résultat chez la femme.

Nous donnons des indications selon le degré de baisse du taux de filtration glomérulaire estimé avec la formule adaptée de Cockcroft (TFG \geq 30ml/min ; TFG entre 10 et 30 ; TFG < 10 et attitude en cas de dialyse).

Prescription des opiacés en présence d'une insuffisance rénale ^{6, 45-59}: Chez le sujet ayant un TFG >30 ml/min et un état général conservé, les règles de prescription des opiacés pour la personne âgée sont applicables. Lorsque le TFG est > à 30ml/min et que le patient est en mauvais état général, une adaptation posologique des opiacés est nécessaire, sauf pour la buprénorphine, éliminée par métabolisation hépatique et excrétion biliaire. De façon générale, l'opiacé de choix en cas d'insuffisance rénale (surtout si le TFG est inférieur à 30ml/min) est la buprénorphine (Temgesic et Transtec).

Prescription des opiacés chez le sujet âgé : En cas de polymorbidité ou de polymédication, adapter la posologie en fonction du risque d'interaction médicament-maladie (effets indésirables) et du risque d'interactions médicamenteuses (sur ou sous-dosages).

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, 5th edition, 2002, Mc GrawHill, New York).

Buprénorphine (sublinguale) 36, 46, 50, 60-63

Nom de spécialité	Temgesic comprimés à 0,2 et 0,4 mg pour administration sublinguale (sécables en deux).
Cinétique	La buprénorphine est métabolisée dans le foie (glucuroconjugaison et CYP3A4) ; ses métabolites passent dans la bile et sont principalement excrétés inchangés dans les selles. Demi-vie d'élimination de la buprénorphine 5h, prolongée chez l'insuffisant hépatique.
Posologie initiale	Chez le patient (adulte jeune ou âgé) en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 0,2 mg 3x/j par voie sublinguale. Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 0,1 mg 3x/j par voie sublinguale.
Intervalle thérapeutique	Toutes les 6 à 8 heures. Début d'action de la formule sublinguale : 60 à 90 minutes après la prise. Pour d'éventuels soins douloureux, l'antalgie sera optimale dès 90 minutes et pendant environ 2h30 (voir document « le bon antalgique au bon moment » http://reseaudouleur.hug-ge.ch)
Dose maximum/ 24h	La dose journalière maximum pourrait être supérieure à 4 mg par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance individuelle au produit. La posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables. 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 (une à deux prises/24h). Au delà de 2mg/24h, 1 réserve = 10% de la dose/24h, max 3x/24h. Si le patient est encore algique après la prise de toutes les réserves, 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).
Titration posologique	Augmentation de la dose (deux méthodes différentes) : soit par paliers d'environ 30% de la dose précédente, soit en additionnant à la dose journalière les doses de réserve prises et en répartissant cette nouvelle dose en 3 ou 4 prises par jour. Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve (environ 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.

<p>Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale</p> <p>Règles empiriques !</p>	<p><u>passage de la morphine à la buprénorphine</u></p> <p>⇒ 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 !</p> <p><u>passage de la buprénorphine à la morphine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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.
<p>Exemples de calcul de dose équianalgésique</p>	<p><u>Morphine po à buprénorphine sublingual :</u> Si 6 x 5 mg de morphine per os = 30 mg / 24 heures Pour calculer la dose équivalente de Temgesic sublingual, on divise la dose de morphine (ici 30 mg) par 75. La dose journalière totale de Temgesic est donc de 0,4 mg par 24 h à répartir en 4 prises par 24 heures (4x 0,1mg/j).</p> <p><u>Buprénorphine sublingual à morphine per os :</u> Si Temgesic 3 x 1,2mg = 3,6mg/24h</p> <p>→ <u>sans effet secondaire</u> ⇒ dose de morphine per os = (3,6mg x 80) = 288mg/24h = 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.</p> <p>→ <u>avec effets secondaires inacceptables</u> ⇒ dose de morphine per os = (3,6mg x 60) = 216mg/24h = 6 x 36 mg/24h po (à arrondir à 6 x 35 mg/24h). 1 réserve = 10% x 210 mg = 21 mg à arrondir à 20 mg, max 3x/24h po.</p>
<p>Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?</p>	<p>Passage de la buprénorphine à la morphine et vice-versa : sans délai d'attente.</p>
<p>Changement de voie d'administration</p>	<p>Le passage du Temgesic sublingual à sous cutané peut nécessiter une réduction de dose de 25 à 50%.</p>
<p>Commentaires</p>	<p>Les comprimés peuvent être coupés en deux et doivent être posés sous la langue, mais ni croqués ni avalés.</p>
<p>Insuffisance rénale : généralités</p>	<p>La buprénorphine est l'opiacé de 1er choix en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 ml/min).</p>
<p>Ajustement en cas d'insuffisance rénale</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'IR.</p>
<p>Ajustement en cas de dialyse</p>	<p>Pas d'ajustement posologique de la buprénorphine dans l'hémodialyse, la dialyse péritonéale ou l'insuffisance rénale terminale pré-dialytique⁵⁰.</p>

Buprénorphine (parentérale) 36, 46, 50, 60-63

Nom de spécialité	Temgesic ampoules 1 ampoule = 1 ml = 0,3 mg de soluté injectable. En cas d'administration parentérale, préférer la voie sous-cutanée (SC).
Cinétique	La buprénorphine est métabolisée dans le foie (glucuroconjugaison et CYP3A4) ; ses métabolites passent dans la bile et sont principalement excrétés inchangés dans les selles. Demi-vie d'élimination de la buprénorphine 5h, prolongée chez l'insuffisant hépatique.
Posologie initiale	Chez le patient (adulte jeune ou âgé) en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 0,15 mg 3x/j SC. Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 0,075 mg 3x/j SC.
Intervalle thérapeutique	Toutes les 6 à 8 heures. Début d'action de la formule parentérale sous-cutanée : 30 minutes après l'injection. Pour d'éventuels soins douloureux, l'antalgie sera optimale dès 45 minutes et pendant environ 2h30. (voir document « le bon antalgique au bon moment » http://reseaudouleur.hug-ge.ch).
Dose maximum/ 24h	La dose journalière maximum pourrait être supérieure à 4 mg par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance individuelle au produit. La posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables. 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 (une à deux prises/24h). Au delà de 2mg/24h, 1 réserve = 10% de la dose/24h, max 3x/24h. Si le patient est encore algique après la prise de toutes les réserves, 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).
Titration posologique	Augmentation de la dose (deux méthodes différentes) : soit par paliers d'environ 30% de la dose précédente, soit en additionnant à la dose journalière les doses de réserve prises et en divisant ce chiffre par 3 (si administré aux 8h) ou 4 (si administré aux 6h) pour obtenir la nouvelle dose. Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve (environ 10% de la nouvelle dose/24heures). <u>Exemple</u> : dose quotidienne 3 x 0,2 mg SC et prise régulière de 2 x 0,1 mg SC en réserve (0,8 mg/24h total SC). <u>Calcul de la nouvelle dose</u> : 0,8 mg / 4 c'est-à-dire 0,2 mg toutes les 6h SC. <u>Ajustement de la réserve</u> : 10 % x 0,8 = 0,08 mg à arrondir à 0,1 mg / 24 h SC, max 3x/24h.

<p>Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine sous-cutanée</p> <p>Règles empiriques !</p>	<p><u>passage de la morphine SC à la buprénorphine SC</u></p> <p>⇒ diviser la dose journalière totale de morphine par 75 et répartir cette posologie de buprénorphine en trois ou quatre injections / 24h. Surveiller l'effet du changement !</p> <p><u>passage de la buprénorphine SC à la morphine SC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ si douleurs contrôlées, mais effets secondaires inacceptables ⇒ multiplier par 60 la dose journalière totale de buprénorphine = posologie de morphine/24h à répartir en 6 injections 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 injections par 24h.
<p>Exemples de calcul de dose équianalgésique</p>	<p><u>Morphine SC à buprénorphine SC</u> :</p> <p>Si 6 x 5 mg de morphine SC = 30 mg / 24 heures</p> <p>Pour calculer la dose équivalente de Temgesic SC, on divise la dose de morphine (ici 30 mg) par 75. La dose de Temgesic SC est donc de 0,4 mg par 24 h ou 4 x 0,1 mg SC.</p> <p><u>Buprénorphine SC à morphine SC</u> :</p> <p>Si Temgesic 3 x 1,2mg = 3,6mg/24h SC</p> <p>→ sans effet secondaire ⇒ dose de morphine SC = 3,6mg x 80 = 288 mg/24h = 6 x 48 mg/24 heures SC (à arrondir à 6 x 50 mg/24h).</p> <p>1 réserve = 10% x 300mg=30 mg, max 3x/24h SC.</p> <p>→ avec effets secondaires inacceptables ⇒ dose de morphine SC = 3,6mg x 60 = 216 mg/24h = 6 x 36 mg/24h SC (à arrondir à 6 x 35 mg/24h).</p> <p>1 réserve = 10% x 210 mg=21 mg à arrondir à 20 mg, max 3x/24h SC.</p>
<p>Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?</p>	<p>Lors du passage de la morphine à la buprénorphine et vice-versa : sans délai d'attente.</p>
<p>Changement de voie d'administration</p>	<p>Le passage du Temgesic sous cutané à sublingual peut nécessiter une augmentation de dose de 25 à 50%.</p>
<p>Commentaires</p>	<p>Utiliser de préférence la voie sous-cutanée (voie intramusculaire cependant possible). Pour les posologies faibles de buprénorphine SC, utiliser une seringue à insuline.</p>
<p>Insuffisance rénale : généralités</p>	<p>La buprénorphine est l'opiacé de 1er choix en cas d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine <30 ml/min).</p>
<p>Ajustement en cas d'insuffisance rénale</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'IR.</p>
<p>Ajustement en cas de dialyse</p>	<p>Pas d'ajustement posologique de la buprénorphine dans l'hémodialyse, la dialyse péritonéale ou l'insuffisance rénale terminale pré-dialytique⁵⁰.</p>

Buprénorphine (transdermique) 35, 36, 46, 50, 60-64

Nom de spécialité	<p>Transtec patch matriciel à 35, 52.5 et 70 µg / heure</p> <p>dose journalière 35 µg / heure = 0.8 mg / 24h 52.5 µg / heure = 1.2 mg / 24h 70 µg / heure = 1.6 mg / 24h</p>
Cinétique	<p>La buprénorphine est métabolisée dans le foie (glucuroconjugaison et CYP3A4) et ses métabolites passent dans la bile et sont principalement excrétés inchangés dans les selles.</p> <p>Longue demi-vie : après le retrait du patch de Transtec en raison de l'accumulation de la buprénorphine dans la peau, les concentrations plasmatiques diminuent régulièrement de 50% en 30 heures environ.</p> <p>L'élimination peut être ralentie chez l'insuffisant hépatique.</p>
Intervalle thérapeutique	<p>Ce médicament retard est introduit après avoir obtenu une antalgie satisfaisante et stable avec de la buprénorphine à courte durée d'action.</p> <p>Changer le patch toutes les 96h (4 jours) ²⁷.</p> <p>Pratiquement, pour certains patients, changer le patch 2 x/semaine à jour fixe peut faciliter l'observance thérapeutique, sans causer de surdosage.</p> <p>Début d'action du patch : lente. Ce n'est qu'après 24h qu'il sera possible d'en apprécier l'effet analgésique. En cas de douleur incidente, penser à administrer les réserves !</p> <p>Chez un patient traité par patchs et subissant un soin douloureux (p ex, pansement) donner une dose de buprénorphine équivalente à la dose de réserve sous forme de comprimé sublingual (au moins 90 minutes avant le soin) ou d'une injection SC (au moins 60 minutes avant le soin), en plus du traitement habituel par patch (voir document « le bon analgésique au bon moment » http://reseaudouleur.hug-ge.ch).</p>
Dose maximum par 24h	<p>Selon le fabricant ne pas dépasser la dose de 2 patchs de 70µg/h (3.2 mg / 24h), posés pour 96 heures.</p>
Réserves	<p>Lorsque la dose/24h est faible (< à 2 mg/24h par ex patch de 35 µg /h), prévoir des réserves de buprénorphine sublinguale ou sous-cutanée (Temgesic) 0,1 à 0,2 mg (une à deux prises/24h). Au delà de 2mg/24h (par ex 2 patchs de 70µg /h), 1 réserve = 10% de la dose/24h, max 3x/24h.</p> <p>Si le patient est encore algique après la prise de toutes les réserves, appeler le médecin pour une nouvelle évaluation et adaptation de l'antalgie.</p> <p>Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve avec toute nouvelle prescription (10% de la nouvelle dose / 24 heures).</p>
Titration posologique	<p>Si l'analgésie est 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 (voir site internet de la Pharmacie des HUG : http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/patchs.pdf). La partie restante peut être conservée durant 72h à condition de laisser en place le film protecteur.</p>
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	<p>Pour passer d'un autre opiacé au Transtec, voir tableau de conversion du fabricant ²⁷ sur internet: http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=fr</p>

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. Si le patient a mal dans l'intervalle, donner les réserves prescrites de buprénorphine à action rapide. Si l'ancien analgésique n'est pas un opiacé (paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdien), le poursuivre pendant 48h.
Changement de voie d'administration	Pour passer du Transtec à la buprénorphine sublinguale, donner la première dose de Temgesic 8 heures après l'ablation du patch. Surveiller l'effet du changement.
Commentaires	La brochure à l'intention des patients « Comment utiliser les patch contre la douleur ? peut être commandée au magasin central des HUG (réf. 411652). En cas d'IRM, une précaution générale veut que l'on enlève tout système transdermique (patch) pendant la durée de l'examen. 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 sur 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. Lorsque la température de la peau augmente (fièvre à 40°C ou chaleur extérieure, par exemple soleil direct, bouillotte etc), l'absorption du médicament peut augmenter. Eviter tout échauffement de la peau où est placé le patch. Disposition du patch usagé (ou lors de la toilette mortuaire) : jeter le patch avec les médicaments à détruire. En cas de douleur non contrôlée, repasser à la buprénorphine à action immédiate (orale ou parentérale), pour ajuster la posologie.
Insuffisance rénale : généralités	La buprénorphine est l'opiacé de 1er choix en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 ml /min). Le fabricant précise que le patch de buprénorphine peut aussi être employé chez l'insuffisant rénal.
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	Aucun ajustement n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
Ajustement en cas de dialyse	Aucun ajustement n'est nécessaire en cas de dialyse ⁴⁶ .

Fentanyl (transdermique) ^{35, 52, 64-82}

Nom de spécialité	Durogesic Matrix patch à 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h.												
Cinétique	Le fentanyl est principalement métabolisé dans le foie (cytochrome P3A4). Les métabolites sont inactifs ²⁷ . Longue demi-vie : après retrait du patch, en raison du dépôt de fentanyl dans la peau, les concentrations sériques de fentanyl diminuent graduellement 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.												
Intervalle thérapeutique	Ce médicament retard est introduit après avoir obtenu une antalgie satisfaisante et stable avec de la morphine à courte durée d'action. Changer le patch toutes les 72 heures (trois jours). Début d'action 4 à 12 heures après l'application du patch. En cas de douleur incidente, penser à administrer les réserves ! Si un supplément d'opiacés est nécessaire en cas de soins douloureux chez un patient sous fentanyl patch, donner une réserve de morphine HCl, PO ou SC, dont l'action est rapide (voir document « le bon antalgique au bon moment : http://reseaudouleur.hug-ge.ch).												
Dose max par 24h	Si dose > 300 µg / heure, envisager un autre type d'opiacé.												
Réserves	Lors de traitements par fentanyl transdermique, prévoir des réserves sous forme de morphine solution ou autre opiacé à courte demi-vie. Selon tableau de conversion du fabricant <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">si patch →</th> <th style="text-align: right; border-bottom: 1px solid black;">réserve de morphine solution, max 3x/24h</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 µg/h →</td> <td style="text-align: right;">5 mg</td> </tr> <tr> <td>25 µg/h →</td> <td style="text-align: right;">10 mg</td> </tr> <tr> <td>50 µg/h →</td> <td style="text-align: right;">20 mg</td> </tr> <tr> <td>75 µg/h →</td> <td style="text-align: right;">25 mg</td> </tr> <tr> <td>100 µg/h →</td> <td style="text-align: right;">35 mg</td> </tr> </tbody> </table> Si le patient est encore algique après la 3 ^{ème} 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).	si patch →	réserve de morphine solution, max 3x/24h	12 µg/h →	5 mg	25 µg/h →	10 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 →	5 mg												
25 µg/h →	10 mg												
50 µg/h →	20 mg												
75 µg/h →	25 mg												
100 µg/h →	35 mg												
Titration posologique	Augmentation possible chaque 3 jours en tenant compte des réserves reçues et en les intégrant à la dose de Durogesic Matrix. Exemple : 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. J2 → si douleurs persistent, augmenter <u>les réserves</u> de 30 % (une réserve = 26 mg (arrondi à 30 mg) de morphine per os ; maximum 3 réserves par 24 heures). J3 → augmenter le fentanyl transdermique (Durogesic Matrix), soit 1 patch à 75 µg par 72 heures avec 3 x 30 mg de morphine per os en réserve par 24 heures.												

Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	<p>Pour choisir le patch de Durogesic Matrix (en µg/h), diviser par 3,6 la dose de morphine par 24 heures (la dose de morphine étant exprimée en mg) voir tableau du fabricant (Compendium sur internet : http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=fr).</p> <p>Lors du passage d'un autre opiacé au fentanyl, vérifier s'il y a des inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4/5 dans la co-médication, car ces derniers agissent sur le métabolisme du fentanyl. En tenir compte lors du choix de la dose équianalgésique initiale et en cas de changement de médication.</p>
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	<p>Passage de la morphine per os 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 per os : 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. Si le patient a mal dans l'intervalle, donner les réserves prescrites de morphine solution.</p>
Commentaires	<p>La brochure à l'intention des patients « Comment utiliser les patch contre la douleur ? peut être commandée au magasin central des HUG (réf. 411652). En principe, possibilité de se doucher, de se baigner ou de nager avec le patch. En cas d'IRM, une précaution générale veut que l'on enlève tout système transdermique (patch) pendant la durée de l'examen.</p> <p>Le patch est de type matriciel (http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/patches.pdf) et peut donc être coupé en deux parties si nécessaire.</p> <p>Les formes génériques de fentanyl transdermique ne sont pas toutes sécables (y être attentif lors de prescription ambulatoire : http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cappinfo50.pdf).</p> <p>Lorsque la température de la peau augmente (fièvre à 40°C ou chaleur extérieure, par exemple soleil direct, bouillotte etc), l'absorption du médicament peut augmenter. Eviter tout échauffement de la peau où est placé le patch.</p> <p>En cas de fièvre, surveiller la survenue de signes de surdosage (myoclonies, bradypsychisme, confusion mentale, somnolence, coma, dépression respiratoire etc). Si nécessaire, adapter la posologie ou repasser à la morphine solution PO ou SC.</p> <p>En cas de douleur non contrôlée, repasser à la morphine solution.</p>
Insuffisance rénale : généralités	<p>Chez les patients en mauvais état général et souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30ml/minute), la demi-vie du fentanyl peut être prolongée⁸³. Le risque d'accumulation est alors élevé.</p> <p>Moins "maniable" que les opiacés à courte durée d'action.</p>
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	<p>Si TFG>30 ml/min → pas d'ajustement nécessaire^{27, 45}.</p> <p>Si TFG entre 10 et 30 ml/min → pas d'ajustement nécessaire, surveiller attentivement l'effet clinique.</p> <p>Si TFG<10 ml/min → le suivi de l'effet pharmacodynamique est nécessaire, en particulier au long cours⁴⁵.</p>
Ajustement en cas de dialyse	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de dialyse. Le fentanyl n'est pas dialysé mais il peut s'adsorber sur certaines membranes de filtres⁴⁵. Dans ce cas, il est recommandé de changer le filtre et si cela n'est pas possible, de changer d'opiacé^{66, 71, 84}.</p>

Hydromorphone, chlorhydrate de (oral) 31, 47, 67, 85-91

Nom de spécialité	Hydromorphone HCl solution à 1 mg /ml (livrée en flacon de 50ml) (Des capsules sont disponibles <u>hors-liste HUG</u> , sur demande justifiée par le médecin prescripteur : Palladon capsules à 1.3 et 2.6 mg).
Cinétique	Fort effet de premier passage hépatique : biodisponibilité orale moyenne d'environ 32% (17–62%). Les concentrations maximales sont atteintes après environ 1 heure avec la forme à libération immédiate. L'hydromorphone est métabolisée dans le foie et principalement éliminée par les reins. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 à 4 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée.
Posologie initiale	Chez l'adulte jeune en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 1,5 mg 6x/j PO. Chez le patient âgé en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 1 mg 6x/j PO. Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 0,5 mg 6x/j PO.
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 ⁹⁰ . Voir document « le bon antalgique au bon moment » : http://reseaudouleur.hug-ge.ch
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).
Réserves	1 réserve = 10 % de la dose totale par 24 heures. Maximum 3 réserves par 24 heures. Si le patient est encore algique après la 3 ^{ème} 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).
Titration posologique	Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des trois réserves.
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	Empiriquement, la dose d'hydromorphone 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.
Exemple de calcul de dose équianalgésique	Si dose de morphine/24h = 600 mg alors la dose d'hydromorphone/ 24h = 600mg/ 5 = 120mg. Diminuer encore de 30 % = 84 mg d'hydromorphone per os / 24h (= 6 x 14mg/j). 1 réserve = 10% x 84 mg = 8,4 mg d'hydromorphone, max 3x/j.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage de la morphine (ou autre opiacé) à hydromorphone et vice-versa : sans délai d'attente. http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm La prescription médicale d'hydromorphone pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info.

Changement de voie d'administration	Pour passer de l'hydromorphone per os à sous cutané, diviser la dose orale par 2 (patient âgé en bon état général) ou par 3 (patient âgé en mauvais état général) et 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. Pour un dosage précis de la solution, utiliser les seringues à usage oral disponibles au magasin central des HUG.
Insuffisance rénale : généralités	Peu de données sont disponibles ; les auteurs d'une étude rétrospective en soins palliatifs affirment que son emploi prudent est possible même en cas d'insuffisance rénale, mais que des études pharmacocinétiques de confirmation sont encore nécessaires ⁴⁷ . L'hydromorphone est métabolisée produisant entre autre de l'hydromorphone-3-glucuronide, qui est neuroexcitateur. En cas d'insuffisance rénale ce métabolite peut s'accumuler et a été associé à des nausées, un état confusionnel et possiblement une hyperalgésie ⁹⁰ . En cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique, un surdosage peut se produire. En cas d'insuffisance rénale modérée, commencer à faible dose. En cas d'insuffisance rénale avancée, augmenter l'intervalle thérapeutique. Surveiller étroitement l'effet dans les deux groupes ⁴⁵ .
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	Si TFG entre 30 et 90ml/min → peut être utilisée selon calcul de la dose équianalgésique ci-dessus. Si TFG entre 10 et 30 ml/min → à éviter (cumul du métabolite neuro-excitateur), privilégier l'utilisation de la buprénorphine. Si TFG < 10 ml/min → contre-indiqué , privilégier l'utilisation de la buprénorphine.
Ajustement en cas de dialyse	Comme pour la morphine, une augmentation des métabolites de l'hydromorphone pourrait se produire entre les séances d'hémodialyse (« effet rebond »). Il y a peu de données quant à son emploi en dialyse, à utiliser avec prudence. La molécule mère serait partiellement éliminée par la dialyse, mais on ne dispose d'aucune information sur le devenir des métabolites en dialyse, qui pourraient s'accumuler ⁴⁵ .

Hydromorphone, chlorhydrate de (oral, retard) ^{31, 47, 67, 85-91}

Nom de spécialité	<p>Palladon retard capsules à 4, 8, 16 mg et à 24 mg. Hors-liste HUG, sur demande justifiée du prescripteur.</p> <p>Les capsules peuvent être ouvertes mais les microgranules de la forme retard ne doivent pas être écrasés.</p> <p>http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/tab_couper_eccraser.pdf.</p>
Cinétique	<p>Fort effet de premier passage hépatique : biodisponibilité orale moyenne d'environ 32% (17–62%). Les concentrations maximales sont atteintes après environ 3 heures avec la forme à libération retardée. L'hydromorphone est métabolisée dans le foie et principalement éliminée par les reins. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 à 4 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée.</p>
Intervalle thérapeutique	<p>Ce médicament retard est introduit après avoir obtenu une antalgie satisfaisante et stable avec de l'hydromorphone à courte durée d'action.</p> <p>Toutes les 8 heures aux HUG (toutes les 12h selon fabricant). Début d'action relativement lent (pic des concentrations plasmatiques 3h après la prise).</p> <p>Si un supplément d'opiacés est nécessaire en cas de soins douloureux chez un patient recevant de l'hydromorphone retard (Palladon retard), donner une réserve d'hydromorphone orale ou parentérale dont l'action est rapide (environ 45 minutes pour la solution orale et environ 30 minutes pour la forme parentérale, voir document « le bon antalgique au bon moment : http://reseaudouleur.hug-ge.ch).</p> <p>Durée d'action de l'hydromorphone retard entre 12 à 24h selon les préparations ⁹⁰.</p>
Dose maximum par 24h	<p>Pas de dose maximum par 24 heures.</p> <p>Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).</p>
Réserves	<p>1 réserve = 10 % de la dose totale par 24 heures.</p> <p>maximum 3 réserves par 24 heures sous forme d'hydromorphone solution pour assurer une absorption rapide et obtenir promptement un effet.</p> <p>Si le patient est encore algique après la 3^{ème} réserve, appeler le médecin pour une nouvelle évaluation et adaptation de l'antalgie.</p> <p>Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve avec toute nouvelle prescription (10% de la nouvelle dose / 24 heures).</p> <p>Exemple :</p> <p>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).</p>

Titration posologique	<p>En cas de douleur non contrôlée, repasser à l'hydromorphone à courte durée d'action pour ajuster la posologie.</p> <p>Le passage d'un traitement d'hydromorphone retard à l'hydromorphone à libération immédiate (solution orale ou capsules) ne requiert en principe pas d'adaptation posologique. Donner la première dose d'hydromorphone à libération immédiate à l'heure et à la place du comprimé d'hydromorphone retard (Palladon Retard). Poursuivre le traitement aux 4 heures. Surveiller la réponse clinique.</p> <p>Si le patient est gêné par le réveil nécessaire pour la prise de 2h du matin de l'hydromorphone à courte durée d'action, donner à 22h la dose prévue d'hydromorphone solution avec en plus un cpr d'hydromorphone retard (Palladon retard) de posologie équivalente, puis à 6h donner la dose d'hydromorphone solution.</p>
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine orale	<p>Dose d'hydromorphone retard / 24h = dose de morphine solution /24h divisée par 5. Par prudence, diminuer encore cette valeur de 30%, et titrer cliniquement.</p> <p>http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo.html La prescription médicale d'hydromorphone pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info.</p>
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit?	<p>Si une rotation d'opiacés est nécessaire chez un patient traité par un opiacé retard, il convient de repasser à une forme à libération immédiate. Donner la première dose du nouvel opiacé (par exemple morphine solution) à l'heure et à la place du comprimé d'hydromorphone retard. Surveiller la réponse clinique.</p>
Changement de voie d'administration	<p>Pour passer de l'hydromorphone PO à la forme sous-cutanée, diviser la dose orale journalière par 2 (patient en bon état général) ou par 3 (patient en mauvais état général).</p>
Commentaires	<p>En cas de douleur non contrôlée, repasser à l'hydromorphone solution pour ajuster la posologie.</p>
Insuffisance rénale : généralités	<p>Peu de données sont disponibles ; les auteurs d'une étude rétrospective en soins palliatifs affirment que son emploi prudent est possible même en cas d'insuffisance rénale, mais que des études pharmacocinétiques de confirmation sont encore nécessaires⁴⁷. L'hydromorphone est métabolisée produisant entre autre de l'hydromorphone-3-glucuronide, qui est neuroexcitateur. En cas d'IR ce métabolite peut s'accumuler et a été associé à des nausées, un état confusionnel et possiblement une hyperalgésie⁹⁰. En cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique, un surdosage peut se produire : réduire les posologies⁴⁵.</p>
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	<p>Si TFG entre 30 et 90ml/min → peut être utilisée selon calcul de la dose équianalgésique ci-dessus</p> <p>Si TFG entre 10 et 30 ml/min → à éviter (cumul du métabolite neuro-excitateur), privilégier l'utilisation de la buprénorphine</p> <p>Si TFG<10 ml/min → contre-indiqué, privilégier l'utilisation de la buprénorphine</p>
Ajustement en cas de dialyse	<p>Comme pour la morphine, une augmentation des métabolites de l'hydromorphone pourrait se produire entre les séances d'hémodialyse (« effet rebond »). A employer avec prudence⁴⁷. La molécule mère serait partiellement éliminée par la dialyse, mais on ne dispose d'aucune information sur le devenir des métabolites en dialyse, qui pourraient s'accumuler⁴⁵.</p>

Hydromorphone, chlorhydrate de (parentéral) ^{31, 47, 67, 85-91}

Nom de spécialité	Hydromorphone ampoules injectables à 2, 5 et 20 mg par ml. Lors de traitements parentéraux, privilégier la voie sous-cutanée.
Cinétique	L'hydromorphone est métabolisée dans le foie et principalement éliminée par les reins. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 à 4 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée.
Posologie initiale	Chez l'adulte jeune en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 0,75mg 6x/j SC. Chez le patient âgé en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 0,50 mg 6x/j SC. Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 0,25 mg 6x/j SC.
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. Voir document « le bon antalgique au bon moment » : http://reseaudouleur.hug-ge.ch .
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).
Réserves	1 réserve = 10 % de la dose totale par 24 heures. Maximum 3 réserves par 24 heures. Si le patient est encore algique après la 3 ^{ème} 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).
Titration posologique	Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des trois réserves.
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine	La dose de 5 mg SC de morphine est équianalgésique à 1 mg SC d'hydromorphone environ. Surveiller l'effet du changement.
Exemples	<u>Morphine SC à hydromorphone SC</u> Si 6 x 5 mg de morphine SC = 30mg/24h : diviser la dose de morphine (ici 30mg) par 5. La dose d'hydromorphone est donc de 6mg/24h ou 6x1mg/24h SC. <u>Hydromorphone SC à morphine SC</u> Si 6 x 1,5mg d'hydromorphone SC = 9 mg/24h : multiplier la dose d'hydromorphone (ici 9mg) par 5. La dose de morphine est de 45mg/24h ou 6 x 7,5 mg/ 24h SC.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage de la morphine (ou autre opiacé) à l'hydromorphone et vice-versa : sans délai d'attente.

Changement de voie d'administration	<p>Pour passer de l'hydromorphone PO à la forme sous-cutanée, diviser la dose orale par 2 (patient en bon état général) ou par 3 (patient en mauvais état général).</p> <p>Pour passer de l'hydromorphone SC à PO multiplier la dose SC par 2, en raison de l'effet de premier passage hépatique lors de la prise orale. Surveiller l'effet du changement !</p>
Commentaires	<p>Peut être administrée en sous-cutané continu ou discontinu (voir technique de soins GRESI (http://soins.hcuge.ch/)).</p> <p>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.</p>
Insuffisance rénale : généralités	<p>Peu de données sont disponibles; les auteurs d'une étude rétrospective en soins palliatifs affirment que son emploi prudent est possible même en cas d'insuffisance rénale, mais que des études pharmacocinétiques de confirmation sont encore nécessaires⁴⁷. L'hydromorphone est métabolisée produisant entre autre de l'hydromorphone-3-glucuronide, qui est neuroexcitateur. En cas d'IR ce métabolite s'accumule et a été associé à des nausées, un état confusionnel et possiblement une hyperalgésie⁹⁰. En cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique, un surdosage peut se produire : réduire les posologies⁴⁵.</p>
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	<p>Si TFG entre 30 et 90ml/min → l'hydromorphone parentérale peut être utilisée selon calcul de la dose équianalgésique ci-dessus.</p> <p>Si TFG entre 10 et 30 ml/min → à éviter (cumul du métabolite neuro-excitateur), privilégier l'utilisation de la buprénorphine.</p> <p>Si TFG < 10 ml/min → contre-indiqué, privilégier l'utilisation de la buprénorphine.</p>
Ajustement en cas de dialyse	<p>Comme pour la morphine, une augmentation des métabolites de l'hydromorphone pourrait se produire entre les séances d'hémodialyse (« effet rebond »). A employer avec prudence. La molécule mère serait partiellement éliminée par la dialyse, mais on ne dispose d'aucune information sur le devenir des métabolites en dialyse, qui pourraient s'accumuler⁴⁵.</p>

Morphine, chlorhydrate de *(solution orale)

2, 31, 49, 51, 53, 54, 63, 66, 67, 74, 84, 87, 88, 92-106

Nom de spécialité	<p>Morphine HCl solution à : 0,1% = 1 mg/ml 1% = 10 mg/ml 2% = 20 mg/ml</p> <p>Doses unitaires 2.5 / 5 / 10 / 20 / 30 / 50 mg (à utiliser de préférence aux flacons) ; sont livrées par douzaine.</p> <p>La solution est livrée en flacons de 30, 100 ou 200 ml</p> <p>La morphine solution est destinée aux patients ayant des difficultés à avaler les comprimés ou porteurs de sonde entérale. Des comprimés de morphine sulfate (Sevredol) sont disponibles aux HUG depuis 2009 (voir document Morphine pour la voie orale aux HUG http://pharmacie.hug-ge.ch/).</p> <p>En pratique l'équidose des préparations de morphine chlorhydrate aux préparations de morphine sulfate est de 1 :1 (malgré la différence de sels) http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/morphine.pdf Aucune conversion n'est nécessaire entre la morphine chlorhydrate (morphine solution) et la morphine sulfate (Sevredol) (1mg = 1mg).</p>
Cinétique	<p>Métabolisée dans le foie en morphine-3-glucuronide (55%), morphine-6-glucuronide (M-6-G, 10%, action analgésique et dépresseur du SNC) et normorphine (4%), qui sont tous éliminés par le rein, avec la morphine inchangée restante. Le M-6-G est dix fois plus puissant que la morphine, tant pour l'effet antalgique que pour la dépression respiratoire^{6, 48}.</p> <p>Demi-vie de la morphine 1 à 5 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée.</p>
Posologie initiale	<p>Chez l'adulte jeune en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 10 mg 6x/j PO.</p> <p>Chez le patient âgé en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 5 mg 6x/j PO.</p> <p>Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 2,5 mg 6x/j PO.</p>
Intervalle thérapeutique	<p>Toutes les 4 heures.</p> <p>Début d'action 30 minutes après la prise. L'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 45 minutes et pendant environ 2h30. Voir document « le bon antalgique au bon moment »: http://reseaudouleur.hug-ge.ch.</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 (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).</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/24heures.</p> <p>Si le patient est encore algique après la 3^{ème} réserve, appeler le médecin pour une nouvelle évaluation et adaptation de l'antalgie.</p> <p>Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve avec toute nouvelle prescription (10% de la nouvelle dose / 24 heures).</p>

Titration posologique	<p>Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des trois réserves.</p> <p>Si un patient traité par morphine solution aux 4 heures, est gêné par le réveil nécessaire pour la prise de 2h du matin, donner à 22h la dose prévue de morphine solution avec en plus un comprimé de MST de posologie équivalente, puis à 6h du matin poursuivre le traitement avec la morphine solution. Alternativement, certains centres doublent la dose de morphine solution de 22h, suppriment la dose de 2h du matin et reprennent à dose habituelle dès 6h, évitant la prescription de MST.</p>
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	<p>Passage des antalgiques non morphiniques ou des opiacés à libération immédiate à la morphine solution PO: instauration sans délai d'attente.</p> <p>Surveiller l'effet du changement !</p>
Changement de voie d'administration	<p>La voie orale est à privilégier.</p> <p>Pour passer de la morphine PO à la forme SC, diviser la dose orale par 2 (patient en bon état général) ou par 3 (patient en mauvais état général) et titrer cliniquement.</p> <p>Pour passer de la morphine PO à IV, diviser la dose orale par 3 et titrer cliniquement.</p>
Commentaires	<p>Lors du passage du fentanyl à la morphine, vérifier s'il y a des inducteurs ou inhibiteurs dans la co-médication, car ces derniers n'agiront pas sur le métabolisme de la morphine. En tenir compte lors du choix de la dose équianalgésique initiale et lors de la titration des doses.</p> <p>Pour améliorer le goût, la morphine solution peut être mélangée à du sirop.</p>
Insuffisance rénale : généralités	<p>Le M-6-G s'accumule en cas d'insuffisance rénale. En cas de 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.</p>
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	<p>Si TFG>30 ml/min et patient en bon état général→ dose initiale 6 x 5mg per os par 24h en surveillant l'état clinique et en titrant selon les besoins.</p> <p>Si TFG>30 ml/min et patient en mauvais état général→ dose initiale 4 à 6 x 2,5mg per os par 24h en surveillant l'état clinique et en titrant selon les besoins.</p> <p>Si TFG entre 10 et 30 ml/min→ à éviter, privilégier l'utilisation de la buprénorphine</p> <p>Si TFG<10 ml/min→ contre-indiqué, privilégier l'utilisation de la buprénorphine</p>
Ajustement en cas de dialyse	<p>A éviter, privilégier l'utilisation de la buprénorphine.</p> <p>On a mesuré dans certains cas une augmentation des concentrations des métabolites (M-3-G et M-6-G) de la morphine entre les séances d'hémodialyse (« effet rebond »), conduisant dans certains cas à des effets indésirables graves⁵⁰.</p> <p>Si la morphine est malgré tout utilisée, titrer pendant et après la session de dialyse. En principe, il n'y a pas besoin de supplément de morphine après une hémodialyse (il n'y a pas de données disponibles à ce sujet pour la dialyse péritonéale)^{6, 45}.</p>

* <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> La prescription médicale de morphine pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info.

Morphine, chlorhydrate (parentéral) *

2, 31, 51, 53, 54, 63, 66, 67, 74, 84, 86-88, 92-106

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 sous-cutanée (SC) est la voie parentérale de premier choix ; la voie intraveineuse (IV) est choisie en 2^e intention, par exemple, dans certaines situations, si le patient est porteur d'une voie centrale ou d'un dispositif implanté.</p> <p>Pour accéder aux recommandations pratiques pour une bonne utilisation de la morphine intra-veineuse, voir site du Réseau douleur HUG http://reseaudouleur.hug-ge.ch</p> <p>En pratique l'équidose des préparations de morphine chlorhydrate aux préparations de morphine sulfate est de 1 :1 (malgré la différence de sels) http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/morphine.pdf</p>
Cinétique	<p>Métabolisée dans le foie en morphine-3-glucuronide (55%), morphine-6-glucuronide (M-6-G, 10%, action analgésique et dépresseur du SNC) et normorphine (4%), qui sont tous éliminés par le rein, avec la morphine inchangée restante. Le M-6-G est dix fois plus puissant que la morphine, tant pour l'effet antalgique que pour la dépression respiratoire^{6, 48}.</p> <p>Demi-vie de la morphine 1 à 5 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée.</p>
Posologie initiale	<p>Chez l'adulte jeune en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 5 mg 6x/j SC.</p> <p>Chez le patient âgé en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 2,5 mg 6x/j SC.</p> <p>Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 1,5 mg 6x/j SC.</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. Voir document « le bon antalgique au bon moment » : http://reseaudouleur.hug-ge.ch.</p>
Dose maximum par 24h	<p>Pas de dose maximum par 24 heures.</p> <p>Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).</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.</p> <p>Si le patient est encore algique après la 3^{ème} 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>

Titration posologique	Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des trois réserves.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage de la morphine SC à buprénorphine ou hydromorphone SC (et vice versa): sans délai d'attente.
Changement de voie d'administration	Le passage de la morphine SC 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 ! Pour passer de la morphine PO à la forme SC , diviser la dose orale par 2 (patient en bon état général) ou par 3 (patient en mauvais état général). Pour passer de la morphine PO à la forme IV , diviser la dose orale par 3 et titrer cliniquement.
Commentaires	Peut être administrée en sous-cutané continu ou discontinu (voir technique de soins GRESI sur http://soins.hcuge.ch/techniques_soins/techniques/injections_perfusions/admin_morphine_intra.html). 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 > 10 mg). Pour l'administration péridurale, voir technique de soins GRESI sur http://soins.hcuge.ch/techniques_soins/techniques/injections_perfusions/peridurale_cadre_intra.html .
Insuffisance rénale : généralités	La morphine est métabolisée dans le foie en morphine-3-glucuronide et en morphine-6-glucuronide (M-6-G) qui s'accumulent en cas d'IR. Le M-6-G est dix fois plus puissant que la morphine, tant pour l'effet antalgique que pour la dépression respiratoire ^{6,48} .
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	Si TFG>30 ml/min et patient en bon état général → dose initiale 6x 2,5mg/24h SC en surveillant l'état clinique et en titrant selon les besoins. Si TFG>30 ml/min et patient en mauvais état général → dose initiale 6 x 1,25mg/24h SC en surveillant l'état clinique et en titrant selon les besoins Si TFG entre 10 et 30 ml/min → à éviter , privilégier l'utilisation de la buprénorphine SC Si TFG<10 ml/min → contre-indiqué , privilégier l'utilisation de la buprénorphine SC
Ajustement en cas de dialyse	A éviter, privilégier l'utilisation de la buprénorphine SC. On a mesuré dans certains cas une augmentation des concentrations des métabolites (M-3-G et M-6-G) de la morphine entre les séances d'hémodialyse (« effet rebond »), conduisant dans certains cas à des effets indésirables graves. Si la morphine est malgré tout utilisée, titrer pendant et après la session de dialyse. En principe, il n'y a pas besoin de supplément de morphine après une hémodialyse (il n'y a pas de données disponibles à ce sujet pour la dialyse péritonéale) ⁶ .

* <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo.html>. La prescription médicale de morphine pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info.

Morphine, sulfate de *(comprimés)

2, 31, 49, 51, 53, 54, 63, 66, 67, 74, 84, 87, 88, 92-106

Nom de spécialité	<p>Sevredol comprimés à : 10 mg 20 mg</p> <p>Les comprimés sont sécables en deux. Ils peuvent remplacer les doses unitaires de morphine HCl solution.</p> <p>En pratique l'équidose des préparations de morphine chlorhydrate aux préparations de morphine sulfate est de 1 :1 (malgré la différence de sels) http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/morphine.pdf.</p>
Cinétique	<p>Métabolisée dans le foie en morphine-3-glucuronide (55%), morphine-6-glucuronide (M-6-G, 10%, action analgésique et dépresseur du SNC) et normorphine (4%), qui sont tous éliminés par le rein, avec la morphine inchangée restante. Le M-6-G est dix fois plus puissant que la morphine, tant pour l'effet antalgique que pour la dépression respiratoire^{6, 48}.</p> <p>Demi-vie de la morphine 1 à 5 heures ; élimination ralentie chez l'insuffisant rénal et la personne âgée.</p>
Posologie initiale	<p>Chez l'adulte jeune en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 10mg 6x/j PO.</p> <p>Chez le patient âgé en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 5mg 6x/j PO.</p> <p>Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 2,5 mg 6x/j PO (avec de la morphine solution).</p>
Intervalle thérapeutique	<p>Toutes les 4 heures</p> <p>Début d'action 30 minutes après la prise. L'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 45 minutes et pendant environ 2h30. Voir document « le bon antalgique au bon moment »: http://reseaudouleur.hug-ge.ch.</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 (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).</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/24heures.</p> <p>Si le patient est encore algique après la 3^{ème} réserve, appeler le médecin pour une nouvelle évaluation et adaptation de l'antalgie.</p> <p>Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve avec toute nouvelle prescription (10% de la nouvelle dose / 24 heures).</p>
Titration posologique	<p>Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des trois réserves.</p> <p>Si un patient traité par morphine comprimés aux 4 heures, est gêné par le réveil nécessaire pour la prise de 2h du matin, donner à 22h la dose prévue de morphine avec en plus un comprimé de MST de posologie équivalente, puis à 6h du matin poursuivre le traitement avec la morphine comprimés (Sevredol). Alternativement, certains centres doublent la dose de morphine de 22h, suppriment la dose de 2h du matin et reprennent à dose habituelle dès 6h, évitant la prescription de MST.</p>

Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage des antalgiques non morphiniques ou des opiacés à libération immédiate à la morphine comprimés PO : instauration sans délai d'attente. Surveiller l'effet du changement !
Changement de voie d'administration	La voie orale est à privilégier. Pour passer de la morphine PO à la forme SC, diviser la dose orale par 2 (patient en bon état général) ou par 3 (patient en mauvais état général). Pour passer de la morphine PO à la forme IV, diviser la dose orale par 3 et titrer cliniquement. Pour passer de la morphine SC à PO, multiplier la dose SC par 2 en raison de l'effet de premier passage hépatique lors de la prise orale. Surveiller l'effet du changement !
Commentaires	Passage de la buprénorphine, de la codéine, du fentanyl ou du tramadol à la morphine : ceux-ci sont métabolisés par les CYP450. Vérifier s'il y a des inducteurs ou inhibiteurs dans la co-médication, car ces derniers n'agiront pas sur le métabolisme de la morphine. En tenir compte lors du choix de la dose équianalgésique initiale et lors de la titration des doses. Si le patient a de la peine à avaler les comprimés, la morphine HCl solution peut remplacer les comprimés.
Insuffisance rénale : généralités	Le M-6-G s'accumule en cas d'insuffisance rénale. En cas de clairance de la créatinine <30ml/min, privilégier l'utilisation de la buprénorphine ou commencer à dose réduite (morphine solution 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. Les comprimés de morphine peuvent remplacer la solution dès posologie de 5mg par prise.
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	Si TFG>30 ml/min et patient en bon état général → dose initiale 6 x 5mg per os par 24 h en surveillant l'état clinique et en titrant selon les besoins. Si TFG>30 ml/min et patient en mauvais état général→ dose initiale morphine solution 4 à 6 x 2,5mg per os par 24 h en surveillant l'état clinique et en titrant selon les besoins. Si TFG entre 10 et 30 ml/min→ à éviter , privilégier l'utilisation de la buprénorphine Si TFG<10 ml/min→ contre-indiqué , privilégier l'utilisation de la buprénorphine
Ajustement en cas de dialyse	A éviter, privilégier l'utilisation de la buprénorphine. On a mesuré dans certains cas une augmentation des concentrations des métabolites (M-3-G et M-6-G) de la morphine entre les séances d'hémodialyse (« effet rebond »), conduisant dans certains cas à des effets indésirables graves ⁵⁰ . Si la morphine est malgré tout utilisée, titrer pendant et après la session de dialyse. En principe, il n'y a pas besoin de supplément de morphine après une hémodialyse (il n'y a pas de données disponibles à ce sujet pour la dialyse péritonéale) ^{6, 45} .

* <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> La prescription médicale de morphine pour le traitement de la douleur en gériatrie. CAPP-Info.

Morphine, sulfate de (orale, forme retard)

2, 31, 51, 53, 54, 63, 66, 67, 74, 84, 87, 88, 92-106 ;

Nom de spécialité	<p>MST Continus comprimés retard à 10, 30, 60, 100 et 200 mg. Les comprimés ne sont pas sécables.</p> <p>MST Continus suspension retard à 20, 30 et 60 mg par sachet.</p> <p>En pratique l'équidose des préparations de morphine chlorhydrate aux préparations de morphine sulfate est de 1 :1 (malgré la différence de sels)</p> <p>http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/morphine.pdf.</p>
Cinétique	Les systèmes retard permettent une libération contrôlée et différée de la morphine (concentration plasmatique maximale à 4 heures).
Intervalle thérapeutique	<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><i>Contrairement aux recommandations du fabricant (Compendium : toutes les 12h) et suivant notre expérience hospitalière de plusieurs années, nous proposons de prescrire le MST toutes les 8 heures.</i></p> <p>Si un supplément d'opiacés est nécessaire en cas de soins douloureux chez un patient sous MST, donner une réserve de morphine à action rapide, PO ou SC (voir document « le bon antalgique au bon moment »: http://reseaudouleur.hug-ge.ch).</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 (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).</p>
Réserves	<p>Principe général : 1 réserve = 10% de la dose de MST par 24 heures à administrer sous forme de morphine d'action immédiate (en solution ou cpr), max 3x/ 24 h.</p> <p>Si le patient est encore algique après la 3^{ème} réserve, appeler le médecin pour une nouvelle évaluation, et adaptation de l'antalgie.</p> <p>Ne pas oublier d'adapter les doses de réserve avec toute nouvelle prescription (10% de la nouvelle dose / 24 heures).</p> <p>Exemple :</p> <p>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 d'action immédiate (en solution ou cpr), max 3x/24h.</p> <p>Les réserves se donnent sous forme de solution ou de comprimés de morphine orale à action immédiate pour assurer une absorption rapide et obtenir promptement un effet.</p>
Titration posologique	En cas de douleur non contrôlée, repasser à la morphine d'action immédiate (en solution ou cpr) pour ajuster la posologie.
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	Dose de MST par 24 heures = dose de morphine orale à action immédiate (en solution ou cpr) par 24 heures.

Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Si une rotation d'opiacés est nécessaire chez un patient traité par un opiacé retard, il convient de repasser à une forme à libération immédiate. Donner la première dose du nouvel opiacé (par exemple hydromorphone ou oxycodone à libération immédiate) à l'heure et à la place du comprimé de MST retard. Surveiller la réponse clinique.
Changements de de voie d'administration	La voie orale est à privilégier. Pour calculer la dose journalière équivalente lors du passage du MST per os à la morphine SC, diviser la dose orale journalière de MST par 2 (patient en bon état général) ou par 3 (patient en mauvais état général). Surveiller l'effet du changement !
Commentaire	Le passage d'un traitement de MST comprimés oraux à la suspension orale de MST ne requiert en principe pas d'adaptation posologique. En pratique, surveiller la réponse clinique. Les comprimés retard sont à avaler entiers avec un peu de liquide. En cas de douleur non contrôlée, repasser à la morphine à libération immédiate (solution ou comprimés) pour ajuster la posologie
Insuffisance rénale : généralités	La morphine est métabolisée dans le foie en morphine-3-glucuronide (M3G) et en morphine-6-glucuronide (M-6-G), qui s'accumulent en cas d'IR. Le M-6-G est dix fois plus puissant que la morphine, tant pour l'effet antalgique que pour la dépression respiratoire ⁴⁸ . De façon générale, les formulations retard peuvent avoir un effet encore plus prolongé chez l'insuffisant rénal. Ceci n'est pas toujours souhaitable et doit être évalué de cas en cas.
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	Si TFG>30 ml/min→ Dose de MST par 24 heures = dose de morphine à action immédiate (solution ou cpr) par 24 heures. Diviser la dose totale en 3 prises/24h. Surveiller l'état clinique et titrer selon besoin. Si TFG entre 10 et 30 ml/min→ à éviter , privilégier l'utilisation de la buprénorphine Si TFG<10 ml/min→ contre-indiqué , privilégier l'utilisation de la buprénorphine.
Ajustement en cas de dialyse	On a mesuré dans certains cas une augmentation des concentrations des métabolites (M-3-G et M-6-G) de la morphine entre les séances d'hémodialyse (« effet rebond »), conduisant dans certains cas à des effets indésirables graves ⁵⁰ . Si le MST était malgré tout utilisé, titrer pendant et après la session de dialyse.

Oxycodone, chlorhydrate (oral) 52, 99, 100, 107-117

Nom de la spécialité	Oxynorm gouttes de 10 mg/ml (1 mg = 0,1ml). Flacons de 30 ml avec pipette doseuse qui permet un dosage par paliers de 0,1ml (=1mg chlorhydrate d'oxycodone). Les gouttes peuvent être prises avec un jus de fruits et de l'eau. Pas d'influence avec la prise alimentaire.
Cinétique	L'oxycodone est métabolisée dans le foie (CYP 2D6 et 3A4) en plusieurs métabolites, dont l'oxymorphone, active mais présente en concentrations limitées. Les patients ayant un déficit en CYP2D6 peuvent présenter un défaut de réponse aux doses usuelles d'oxycodone ^{83, 114} . Demi-vie 4 à 5 h ; ralentie chez la personne âgée et l'insuffisant rénal et hépatique. C _{max} supérieures de 50% et concentrations plasmatiques 60 à 200% plus élevées que chez l'adulte jeune ^{27, 100, 111} .
Posologie initiale	Chez l'adulte jeune en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 5mg 6x/j PO Chez le patient âgé en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 1mg 6x/j PO. Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 1mg 4x/j PO.
Intervalle thérapeutique	Toutes les 4 à 6 heures. Début d'action 60 minutes après la prise. L'antalgie sera optimale pour d'éventuels soins douloureux dès 90 minutes ⁹⁹ et pendant environ 7 heures ¹¹³ . Voir document «le bon antalgique au bon moment » : http://reseaudouleur.hug-ge.ch .
Commentaire	La durée de l'effet antalgique dépend de la voie d'administration (IV<PO<rectal) et de la forme galénique (libération rapide < forme retard) ¹¹⁰ .
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).
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 3ème 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).
Exemples de calcul des réserves	Si 4 x 1mg d'oxycodone par 24h (= 4 mg/24h), la réserve serait de 10% de 4 mg, c'est-à-dire 0,4 mg, ce qui n'est <u>pas possible pratiquement</u> , même arrondi à 0,5mg en raison de la pipette doseuse. Prévoir plutôt une réserve de 1 mg (maximum 2 prises/24h). Si 4 x 2mg d'oxycodone par 24h (=8mg/24h), la réserve serait de 10% de 8mg, c'est-à-dire 0,8mg, à arrondir à 1mg, maximum 3 x/24h.
Titration posologique	Augmentation par palier de 30% de la dose de 24 heures, après utilisation des trois réserves. <i>NB : Aux doses faibles (en-dessous de 3mg 4x/j PO), la valeur d'augmentation sera supérieure à 30% (en raison de la concentration de la solution et des limites de la pipette doseuse). Pour l'oxycodone à faible dose l'augmentation des doses se fait de mg en mg à chaque prise.</i> Exemple : Si 4 x2mg d'oxycodone PO /24h, passer à 4 x 3mg d'oxycodone PO / 24h. L'augmentation de 10% de la réserve d'oxycodone est à arrondir au mg le plus proche. Ici dose totale par 24h = 12mg → 10% de 12mg = 1,2mg → arrondir à 1mg maximum 3x/24h.

Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine orale	5mg oxycodone = 10mg de morphine orale. En pratique, il est recommandé de commencer avec une dose inférieure à celle calculée. Les comédications peuvent altérer ce rapport équianalgésique.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Lors du passage de la morphine (ou autre opiacé) à l'oxycodone, instauration sans délai d'attente et vice versa.
Commentaire	En cas de comédications, la métabolisation de l'oxycodone en oxymorphone (faible activité antalgique ¹⁰⁷ via le CYP 2D6 et en noroxycodone via le CYP3A4 peut être inhibée ou induite, modifiant l'effet antalgique global. Exemples d'inhibiteurs du CYP 2D6 : métoprolol, halopéridol, quétiapine, clomipramine, citalopram, venlafaxine. Chez l'homme, la prise d'un inhibiteur du 2D6 ou le fait d'être mauvais métaboliseur 2D6 diminue les besoins en oxycodone. Lors du choix de la dose équianalgésique initiale et lors de la titration des doses, vérifiez s'il y a des inducteurs ou inhibiteurs dans la co-médication. Ces derniers n'agissant pas sur le métabolisme de la morphine (qui est glucuroconjuguee), peuvent influencer l'effet du changement de molécule.
Insuffisance rénale : généralités	L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés essentiellement par voie urinaire et ils s'accumulent en cas d'IR. En cas d'insuffisance rénale, la réduction de dose peut être difficile à réaliser avec l'Oxynorm gouttes (limites de la pipette doseuse). Certains auteurs préconisent d'utiliser la forme retard, mieux étudiée. En cas d'IR, le pic des concentrations plasmatiques de la forme retard est augmenté de 50%, tandis que la demi-vie d'élimination est peu prolongée (une heure en moyenne). Ceci s'est surtout traduit par une sédation augmentée.
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	Si TFG entre 30 et 90 ml/min → commencer à 4x1mg et 1mg en réserve (max 3 réserves/24h), augmenter progressivement et titrer selon effet antalgique obtenu et tolérance Si TFG entre 10 et 30 ml/min → peu pratique Si TFG < 10 ml/min → contre-indiqué
Ajustement en cas de dialyse	Les données sur la cinétique de l'oxycodone et de ses métabolites lors de dialyse sont encore peu nombreuses ^{36, 52, 117} . Il a été recommandé d'éviter son emploi en dialyse ³⁶ . Dans un rapport de cas publié, une diminution plasmatique de l'oxycodone, noroxycodone et oxymorphone a été observée en post hémodialyse, sans différence entre la pré-dialyse et la post-dialyse pour l'EVA ⁵² . L'oxycodone et ses métabolites sont donc éliminés lors de l'hémodialyse. Un cas de surdosage en oxycodone (avec léthargie, dépression respiratoire et hypotension) a néanmoins été observé chez un patient hémodialysé ayant reçu plusieurs doses d'oxycodone ¹¹⁷ .

Oxycodone (orale, forme retard) ^{52, 99, 100, 107-117}

Nom de la spécialité	Oxycontin comprimés retard à 5, 10, 20, 40, et 80 mg. Ne pas partager ou croquer les comprimés.
Cinétique	Le système retard permet une libération contrôlée et différée de l'oxycodone (les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après environ 3 h seulement, par rapport à 1–1,5 h dans le cas des préparations à libération normale). L'oxycodone est métabolisée dans le foie (CYP 2D6 et 3A4) en plusieurs métabolites, dont l'oxymorphone, active mais présente en concentrations limitées. Les patients ayant un déficit en CYP2D6 peuvent présenter un défaut de réponse aux doses usuelles d'oxycodone ^{27, 83, 114} . La demi-vie d'élimination de l'oxycodone retard est de 8h ¹⁰⁸ .
Intervalle thérapeutique	Ce médicament retard est introduit après avoir obtenu une antalgie satisfaisante et stable avec de l'oxycodone à courte durée d'action (forme à action immédiate, Oxynorm). Les comprimés retard d'Oxycontin sont pris toutes les 12h PO. Début d'action 45 minutes après la prise. Pic de l'antalgie 2 à 4h après la prise (pic des concentrations plasmatiques (t_{max}) = 3h en moyenne). Durée d'action 10 à 12h. Demi-vie 4,5 h ^{27, 108, 113} . Si un supplément d'opiacés est nécessaire en cas de soins douloureux chez un patient sous forme retard d'oxycodone (Oxycontin), donner une réserve de chlorhydrate d'oxycodone (Oxynorm) PO, dont l'action est rapide. Voir document « le bon antalgique au bon moment » : http://reseaudouleur.hug-ge.ch .
Commentaire	Voir aussi la fiche sur la forme non retard d'oxycodone. Elimination ralentie chez la personne âgée, en particulier si insuffisance rénale et hépatique. Métabolisation en noroxycodone catalysée par le CYP 3A4 et en oxymorphone (faible activité antalgique) ¹⁰⁷ par le CYP 2D6 ¹⁰⁹ . Cave interactions médicamenteuses en particulier avec inhibiteurs du CYP 2D6 tels que métoprolol, halopéridol, quétiapine, clomipramine, citalopram, venlafaxine entre autres.
Dose maximum par 24h	Pas de dose maximum par 24 heures. Réglage selon intensité de la douleur et / ou tolérance au produit (la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur au prix d'effets indésirables nuls à supportables).
Réserves	1 réserve = 10% de la dose d'Oxycontin par 24 heures à administrer sous forme d'oxycodone à libération rapide (Oxynorm) en gouttes. Habituellement maximum 3 réserves/24h. Si le patient est encore algique après la 3 ^e 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). Exemple : Si Oxycontin retard 2 x 40 mg/j c'est-à-dire 80 mg/24h, alors une réserve égale 10% x 80 mg soit 8mg maximum 3 x /24h.
Titration posologique	En cas de douleurs non contrôlées malgré la prise des trois réserves / 24h, l'ajustement de l'antalgie d'un patient prenant de l'oxycodone retard (Oxycontin), peut nécessiter le retour transitoire à la forme non retard, l'Oxynorm solution (à juger de cas en cas).

Calcul de la dose équianalgésique avec morphine orale	Dose d'Oxycontin par 24 heures = dose d'Oxynorm gouttes par 24heures 5mg d'oxycodone = 10 mg de morphine orale. En pratique, il est recommandé de commencer avec une dose inférieure à celle calculée. Cette dose est augmentée progressivement en cas d'analgésie insuffisante.
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Si une rotation d'opiacés est nécessaire chez un patient traité par un opiacé retard, il convient de repasser à une forme à libération immédiate. Donner la première dose du nouvel opiacé (par exemple morphine solution) à l'heure et à la place du comprimé d'oxycodone retard. Surveiller la réponse clinique.
Commentaires	Les comprimés retard sont à avaler entiers avec un peu de liquide.
Insuffisance rénale : généralités	L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés essentiellement par voie urinaire et ils s'accumulent en cas d'IR. En cas d'IR, la prise de 20 mg d'oxycodone retard a résulté en une concentration plasmatique augmentée de 50% pour l'oxycodone et de 20% pour le métabolite noroxycodone par rapport aux concentrations obtenues chez les patients sans IR ¹⁰⁸ .
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	Si TFG>30 ml/min→ switch possible à l'Oxycontin à partir d'une posologie de 10mg/24h forme à libération immédiate (Oxynorm), augmenter progressivement et titrer selon effet antalgique obtenu et tolérance Si TFG entre 10 et 30 ml/min → risque d'accumulation, à doser prudemment Si TFG<10 ml/min → contre-indiqué (si pas de dialyse)
Ajustement en cas de dialyse	Manque de données.

Tramadol (oral, parentéral, rectal) ¹¹⁸⁻¹²⁹

Nom de spécialité	<p>Tramal capsules à 50 mg.</p> <p>Tramal solution (« gouttes ») (en flacon de 10 ml) : 1 ml correspond à 40 gouttes = 100 mg (voir Commentaires ci-dessous)</p> <p>Tramal solution en flacon doseur (pompe de dosage, flacon de 50 ml) 1 pression = 0,125ml = 5 gouttes = 12,5 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 intramusculaire ou sous-cutanée.</p> <p>En cas d'administration parentérale, privilégier la voie S/C</p> <p>Tramal suppositoires à 100 mg (hors liste HUG)</p> <p>Zaldiar comprimés : 1 comprimé contient 37,5 mg de tramadol et 325 mg de paracétamol (hors liste HUG).</p>
Cinétique	<p>Le tramadol est métabolisé dans le foie en de nombreux métabolites, dont l'O-desméthyltramadol.</p> <p>Demi-vie d'élimination du tramadol 6h, prolongée chez le patient âgé et chez l'insuffisant hépatique (13-22h) ou rénal (11-20h).</p>
Précautions d'emploi	<p>Le tramadol a essentiellement une activité monoaminergique (parfois utile dans les douleurs neurogènes). Son métabolite, l'O-desméthyltramadol, possède le gros de l'activité opioïde (celui-ci est plus puissant que le tramadol d'un facteur de 2 à 4 sur la composante nociceptive des douleurs).</p> <p>Interactions : les inhibiteurs des CYP 2D6 (amiodarone, certains antidépresseurs et neuroleptiques, métoclopramide) peuvent augmenter l'action sérotoninergique (risque de syndrome sérotoninergique) du tramadol et diminuer son effet opioïde (d'où perte d'activité antinociceptive).</p> <p>Associés au tramadol, les médicaments sérotoninergiques (antidépresseurs SSRI, linézolide, moclobémide, sélégéline, sibutramine, triptans <i>etc</i>) peuvent également causer un syndrome sérotoninergique.</p> <p>Diagnostic du syndrome sérotoninergique : au moins trois symptômes parmi diarrhées, état confusionnel, agitation, fièvre, myoclonies, tremblements, hypersudation, hyperréflexie.</p> <p>Ce syndrome peut conduire à un delirium, des convulsions et au décès.</p>
Posologie initiale	<p>Chez l'adulte jeune en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 50mg 3 à 4x/j PO.</p> <p>Chez le patient âgé en bon état général, naïf aux opiacés, commencer par 25mg 3 à 4x/j PO.</p> <p>Chez le patient âgé en mauvais état général, naïf aux opiacés, commencer par 12,5 mg 3 à 4x/j PO.</p>
Intervalle thérapeutique	<p>Tramal capsules, gouttes ou suppositoires : toutes les 6 heures.</p> <p>Tramal comprimés retard : toutes les 12 heures.</p> <p>Le tramadol retard est introduit après avoir obtenu une antalgie satisfaisante et stable avec le tramadol à courte durée d'action.</p> <p>Début d'action: 45 minutes après la prise.</p> <p>Pour d'éventuels soins douloureux, l'antalgie sera optimale dès 60 minutes et pendant environ 2h30 (voir document « le bon antalgique au bon moment » http://reseaudouleur.hug-ge.ch).</p>

Dose maximum par 24h	Chez l'adulte jeune, 400mg par 24heures (y compris les réserves). Chez le patient âgé polymorbide, 200 mg par 24 heures (y compris les réserves).
Réserves	<i>Contrairement aux recommandations du fabricant, et suivant notre expérience clinique de plusieurs années, 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 ⇒ une réserve sera d'environ 10mg, maximum 3 x/24h.</i> Si le patient est encore algique après la 3 ^{ème} 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).
Titration posologique	Chez l'adulte âgé, le recours à la formulation en solution 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. 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 toutes les 6 h, passer à 4 x 37,5 mg puis si nécessaire, à 4 x 50 mg etc...
Calcul de la dose équianalgésique avec la morphine solution orale	200mg de tramadol PO = environ 20mg de morphine PO Attention aux interactions médicamenteuses dues à la co-médication (le tramadol est métabolisé par les CYP 2B6, 3A4 et 2D6 ; la morphine n'est pas métabolisée par les CYP450).
Quand donner la dernière dose du produit initial et la première dose du nouveau produit ?	Passage du tramadol à la morphine (et vice-versa): instauration sans délai d'attente. Surveiller l'effet du changement !
Changement de voie d'administration	Pour le passage du tramadol PO au tramadol SC , pas d'adaptation posologique. 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	<p>Opiacé faible, utile lors de douleurs de type mixte, nociceptives et neurogènes, d'intensité modérée à forte.</p> <p>Prescrire les solutions en mg et les prélever en ml plutôt qu'en gouttes. En effet, on observe une grande variabilité dans le volume d'une goutte, selon le niveau de remplissage du flacon ou son inclinaison, rendant le volume prélevé imprécis ; le magasin central met à disposition des seringues à usage oral pour faciliter le prélèvement.</p> <p>(voir http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo30.pdf et http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/cpte_gouttes.pdf)</p> <p>Lors du retour à domicile, penser au flacon doseur (avec pompe de dosage) plus précis et plus facile à manipuler.</p>
Insuffisance rénale : généralités	<p>Le métabolite principal du tramadol (le O-desméthyltramadol) est plus puissant que le tramadol d'un facteur de 2 à 4. Sa demi-vie d'élimination en l'absence d'insuffisance rénale est de 8 heures environ et approximativement identique à celle du tramadol.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale, il peut s'accumuler²⁷.</p>
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	<p>Si TFG entre 30 et 90ml/min→ La durée d'action peut être prolongée : on augmentera individuellement les intervalles entre les doses en fonction de la réapparition de la douleur. Dose maximale = 200 mg/24h</p> <p>Si TFG entre 10 et 30 ml/min→ maximum 100 mg toutes les 24h</p> <p>Si TFG<10 ml/min→ contre-indiqué si pas de dialyse.</p> <p>En cas de surdosage, risque de convulsions.</p>
Ajustement en cas de dialyse	<p>Selon le fabricant, dû à son grand volume de distribution, le tramadol n'est éliminé que très lentement du sérum par hémodialyse ou hémofiltration. C'est pourquoi, en règle générale, une nouvelle administration n'est pas nécessaire pour le maintien de l'analgésie chez les patients dialysés. Certains auteurs (Micromedex) proposent un intervalle de 12h entre les prises et une dose maximum de 200mg/j en cas d'hémodialyse.</p>

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 échelle visuelle analogique (EVA) ou autre échelle appropriée) toutes les heures pendant quatre heures ou jusqu'à stabilisation de la douleur (voir « choisir le bon outil » http://reseaudouleur.hug-ge.ch/reconnaitre/choisir_bon_outil_schema.html). Lors du passage d'un opiacé tel que la morphine, dont le métabolisme ne dépend pas des cytochromes P450, à un opiacé tel que le fentanyl, dont le métabolisme est catalysé par le CYP 3A4/5, il convient de vérifier s'il y a un inhibiteur ou un inducteur du CYP 3A4/5 dans la co-médication du patient. En effet, le dosage équianalgésique proposé dans les fiches correspond au dosage pour un phénotype ou génotype de métabolisation normale (ni ultrarapide, ni mauvais métaboliseur).

Doses équianalgésiques indicatives proposées pour l'adulte

Attention, les doses proposées ne tiennent pas compte de :

- Interactions pharmacocinétiques (CYP 3A4 et 2D6 notamment)
- Interactions pharmacodynamiques (p ex sédation, morphine et benzodiazépines)
- Présence d'une insuffisance rénale ou hépatique
- Génotypes exceptionnels (métabolisation lente ou ultra-rapide)

Opiacés par voie orale (PO) ou sublinguale (SL)

Médicament	Equidoses
Buprénorphine	0.15mg SL (<i>à arrondir à 0.1mg, pour raison de disponibilité galénique</i>)
Hydromorphone	2mg PO
Morphine	10mg PO
Oxycodone	5 mg PO
Tramadol	100mg PO

Opiacés par voie SC

Médicament	Equidoses
Buprénorphine	0.07mg SC (<i>arrondir à 0.06 mg et employer une seringue à insuline</i>)
Hydromorphone	1mg SC
Morphine	5mg SC
Oxycodone	--
Tramadol	100mg SC *

* La biodisponibilité orale du tramadol est de 75 à 95%. Pour le passage du tramadol PO au tramadol SC, pas d'adaptation posologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Doyle D, Hanks GWC, Cherny NI, Calman K, Saunders C. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
2. Hanks GW, Conno F, Cherny N. Morphine and Alternative Opioids in Cancer Pain : the EAPC Recommendations. *Brit J Cancer*. 2001;84:587-593.
3. Hazzard W, Blass J, Halter J, Ouslander J, Tinetti M. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
4. Mac Mahon SB, Koltzenburg M. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier / Churchill Livingstone; 2006.
5. Sweetman SC, ed. *Martindale, the Complete Drug Reference*. 35 ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.
6. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME. *Drug prescribing in renal failure, dosing guidelines*. 5th ed. Philadelphia, PA, : American College of Physicians; 2007.
7. Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman & Gilman's Pharmaceutical Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: Mc Graw Hill; 2006.
8. Stein C. *Opioids in Pain Control, Basic and Clinical Aspects*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
9. Neuenschwander H. *Médecine palliative : un manuel à l'intention du corps médical*. 2ème ed. Berne: Ligue Suisse contre le Cancer 2007.
10. Loeser J, Bonica J. *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
11. Foley KM. Opioids. *Neurologic Clinics*. 1993;11:503-523.
12. Inturrisi CE. Narcotic Drugs. *Medical Clinics of North America*. 1982;66:1061-1071.
13. Ronson A, Cherny N, Catane R. Le traitement de la douleur en oncologie. *Med Hyg*. 2000;58:1181-1185.
14. Aeschlimann A, Buettner U, Desmeules J, De Stoutz N, Eychmüller S, Limacher F, Müller P, Pance-Perisa T, Pautex S, Ridolfi Lüthy A, Sturzenegger M, Uchtenhagen A. Recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques, 1ère partie. *Schweiz Med Forum*. 2005;5(48):1203-1209.
15. Aeschlimann A, Buettner U, Desmeules J, De Stoutz N, Eychmüller S, Limacher F, Müller P, Pance-Perisa T, Pautex S, Ridolfi Lüthy A, Sturzenegger M, Uchtenhagen A. Recommandations pour l'opiothérapie des douleurs chroniques, 2ème partie. *Schweiz Med Forum*. 2005;5(48):1228-1233.
16. Desmeules J, Piguet V, Allaz A-F. Quelles nouveautés parmi les opioïdes en antalgie? *Med Hyg*. 1997;55:810-818.
17. Anonyme. Micromedex Healthcare Series : Narcotic analgesics : equianalgesic doses and pharmacokinetic comparison. Thomson Healthcare; 1974-2008.
18. Anonyme. Médicaments pour le traitement de la douleur. *The Medical Letter, édition française*. 2000;22:85-90.
19. Anonyme. Principles of Pain Control in Palliative Care for Adults. Guidance Prepared by the Working Group of the Ethical Issues in Medicine Committee of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians*. 2000;34(4):326-328.
20. Anonyme. The management of chronic pain in patients with breast cancer. *Can Med Assoc J*. 1998;158(Suppl 3):S71-81.
21. anonyme. Oxford League Table of Analgesics in Acute Pain. *Bandolier*. Available at: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>. Accessed 21.11.2008, 2008.
22. Shapiro BA, Warren J, Egol AB. 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.
23. Vallerand AH. The Use of Long Acting Opioids in Chronic Pain Management. *Nurse Clin North Am*. 2003;38:435-445.
24. Brant JM. Opioid Equianalgesic Conversion : the Right Dose. *Clin J Oncol Nurse*. 2001;5:163-165.
25. Murphy M, Carmichael AJ. Transdermal Drug-Delivery Systems and Skin Sensitivity Reactions. Incidence and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:361-368.
26. Booth. Oxford Pain Internet Site. Bandolier 2008.
27. Anonyme. Compendium suisse des médicaments. In: Morant J, ed: Documed SA, Basel, Switzerland; 2008
28. Escher M, Dayer P. Rotation d'opioïdes : une alternative dans la prise en charge de la douleur cancéreuse. *Med Hyg*. 2001;58:831-833.
29. De Stoutz N, Bruera E, Suarez-Almazor N. Opioid Rotations for Toxicity Reduction in Terminal Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:378-384.
30. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M. Changing Patterns of Agitated Impaired Mental Status in Patients with Advanced Cancer : Association with Cognitive Monitoring, Hydration, and Opioid Rotation. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:287-291.
31. Bruera E, Pereira J, Wanatabe S. Opioid Rotation in Patients with Cancer Pain : a Retrospective Comparison of Dose Ratios Between Methadone, Hydromorphone and Morphine. *Cancer*. 1996;78:852-857.
32. MacDonald N, Der L, Allen S, Champion P. Opioid Hyperexcitability, the Application of Alternate Opioid Therapy. *Pain*. 1993;53:353-355.
33. Olson AK, Sjogren P. Neurotoxicité des opioïdes. *Europ J Palliative Care*. 1996;3:139-142.

<http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo.html> et <http://www.pharmacoclin.ch>

34. Quigley C. Opioid Switching to Improve Pain Relief and Drug Tolerability (Cochrane Review). John Wiley and Sons, Ltd.; 2004.
35. Skaer T. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. . *Drugs* 2004 64 2629-2638
36. Twycross RG, . Opioid analgesics in cancer pain : Current practice and controversies. *Cancer Surveys* 1988;7 30-53.
37. Wilder-Smith O. Opioid use in the elderly. *Eur J Pain*. 2005;9(2):137-140.
38. Kalso E. Improving opioid effectiveness : from ideas to evidence. *Eur J Pain*. 2005;9(2):131-135.
39. Stamer U, Bayerer B, Stüber F. Genetics and variability in opioid response. *Eur J Pain*. 2005;9(2):101-104.
40. Escher M, Dayer P. Les bases pharmacologiques de la rotation d'opioïdes. *Med Hyg*. 2001;59:829-832.
41. Laval G, Sang B, Villard M. *Soins palliatifs - Les principales thérapeutiques en soins palliatifs chez l'adulte et la personne âgée*. 3e édition ed: Sauramps Médical 2006.
42. Mazzocato C. Opioïdes dans le traitement des douleurs dues aux maladies chroniques évolutives. *palliative-ch*. 2009;01(printemps):4-7.
43. Lugo R, Satterfield K, Kern S. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19(4):13-24.
44. Furlan V, Hafi A, Dessalles M, Bouchez J, Charpentier B. Methadone is poorly removed by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(1):254-255.
45. Dean M. Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients. *J Pain & Symptom Manage*. 2004;28(November):497-504.
46. Filitz J, Griessinger N, Sittl R. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients ted with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2006 10(Nov (8)):743-748.
47. Lee MA, Leng MEF, Tiernan EJJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine *Palliat Med* 2001;15(Jan (1)):26-34
48. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005 89 649-687.
49. R. Osborne, S. Joel, Grebenik K. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54 158-167.
50. Böger RH. Renal impairment : a challenge for opioid treatment ? The role of buprenorphine. *Palliative Medicine*. 2006 20:s17-s23.
51. Hanna MH. Morphine-6-glucuronide disposition in renal impairment. *Br J Anaesth* 1993 70 511-514.
52. Lee M, Leng M, Cooper R. Measurements of plasma oxycodone, noroxycodone and oxymorphone levels in a patient with bilateral nephrectomy who is undergoing haemodialysis *Palliative Medicine*. 2005;19:259-260.
53. Osborne RJ, Joel SP, Slevin ML. Morphine intoxication in renal failure : the role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J*. 1986;292:1548-1549.
54. Portenoy RK, Thaler HT, Inturrisi CE. 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;51 422-431.
55. Innis J. Pain assessment and management for a dialysis patient with diabetic peripheral neuropathy. *CANNT J*. 2006;16(2):12-17, 20-16; quiz 18-19, 27-18.
56. Daines PA. Pain management at the end of life in a patient with renal failure. *CANNT J*. 2004;14(2):20-23, 26-29; quiz 24-25, 30-21.
57. Kurella M, Bennett W, Chertow G. Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(2):217-228.
58. Hanes S, Franklin M, Kuhl D, Headley A. Prolonged opioid antagonism with naloxone in chronic renal failure. *Pharmacotherapy*. 1999
59. Bourquin V, Pétignat P-A, Besson M, Piguët V. Analgésie et insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*. 2008 4(175):2118-2223.
60. Anonyme. Buprénorphine. *The Medical Letter, édit française*. 1986 8(13):67-68.
61. Bullingham RES, McQuay HJ, Moore RA. Clinical pharmacokinetics of narcotic agonist-antagonist drugs. . *Clin Pharmacokin* 1983 8:332-343.
62. Bullingham RES, McQuay HJ, Porter EJB. Sublingual buprenorphine used post-operatively : ten hour plasma drug concentration analysis. . *Brit J Clin Pharmacol* 1982 13 665-673.
63. 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):227-229.
64. Sittl R, Likar R, Poulsen Nautrup B. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain : results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005;27:225-237.
65. Anonyme. Fentanyl en dispositif transdermique. Durogésic. *La Revue Prescrire*. 1998 18 (184):331-334.
66. Bastani B, Jamal JA. Removal of morphine but not fentanyl during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2804.
67. Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G. 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.
68. Flannagan L, Butts J, Anderson W. Fentanyl patches left on dead bodies - a potential source of drug for abusers. . *J Forensic Sci*. 1996;41 320-321.

<http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo.html> et <http://www.pharmacoclin.ch>

69. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer J.L. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of post-operative pain : pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989 37 193-198.
70. Higgs C, Vella-Brincat J. Withdrawal with transdermal fentanyl. *J Symptom Manag.* 1995 10:4-5.
71. Joh J, Sila MK, Bastani B. Nondialyzability of fentanyl with high efficiency and high flux membranes. *Anesth Analg.* 1998;86:447.
72. Kornick C, Santiago-Palma J, Moryl N. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Safety.* 2003;26:951-973.
73. Liappas IA, Dimopoulos NP, Mellos E. Oral transmucosal abuse of transdermal fentanyl. *J Psychopharmacol.* 2004 18 277-280.
74. Mc Namara P. Opioid Switching From Morphine to Transdermal Fentanyl for Toxicity or Addiction in Palliative Care. *Palliative Med.* 2002;16:425-434.
75. Portenoy RK, Southam MA, S.K. G. Transdermal Fentanyl for Cancer Pain, Repeated Dose Pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 1993 78 36-43.
76. Spencer I. Traitement opioïde transdermique de la douleur cancéreuse. *Europ J Palliative Care.* 1996 3:147-149.
77. 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;25:178-181.
78. Wakefield B, Johnson J, 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.
79. Zech D, Lehman K, Grond S. Du nouveau dans le traitement de la douleur cancéreuse chronique : fentanyl transdermique. *Europ J Palliative Care.* 1994 1:26-30.
80. Zenz M, Donner B, Strumpf M. Withdrawal symptoms during therapy with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manag.* 1994 9:54-55.
81. Hawa L. Table de conversion équianalgique pour le fentanyl transdermique. *Eur J Palliative Care.* 1998;5(3):77.
82. Koehntop D, Rodman J. Fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 1997;17(4):746-752.
83. Anonyme. Micromedex Healthcare series : narcotic analgesics comparative review. Thompson Healthcare; 1974-2008.
84. Jamal JA, Joh J, Bastani B. Removal of morphine with the new high efficiency and high flux membranes during hemofiltration and hemodialfiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1535-1537.
85. Anonyme. Hydromorphone, pas mieux que la morphine *La Revue Prescrire.* 2000 20(206):327-329.
86. Bruera E, Sloan P, Mount B. 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;14:1713-1717
87. Miller M, McCarthy N, O'Boyle C, Kearney M. Continuous subcutaneous infusion of morphine vs. hydromorphone: a controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 1999 18(1):9-16.
88. Moriarty M. 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.
89. Moulin D, Kreeft J, Murray-Parsons N, Bouquillon A. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet.* 1991;337 (8739):465-468.
90. Murray A, Hagen N. Hydromorphone. *J Pain & Symptom Manage.* 2005;29(May):S57-S66.
91. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
92. Anonyme. Morphine in cancer pain : modes of administration. *Brit Med J.* 1996 312 823-826.
93. Anonyme. Micromedex Healthcare series: Morphine. Thomson Healthcare; 1974-2008.
94. Faura CC, Moore A, J.F. H. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effects in cancer pain. *J Pain and Symptom Manag* 1996;11:95-102.
95. Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM. 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.
96. Klepstad P, Dale O, Kaasa S, Zahlsen K, Aamo T, Fayers P, Borchgrevink PC. Influences on serum concentrations of morphine, M6G and M3G during routine clinical drug monitoring: a prospective survey in 300 adult cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 47(6):725-731.
97. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. 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.
98. Owen JA, Sitar DS, Berger L. Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34:364-368.
99. Staahl C. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine and oxycodone concentrations and analgesic effect in a multimodal experimental pain model. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:619-631.
100. Villesen HH, Banning AM, Petersen RH, Weinelt S, Poulsen JB, Hansen SH, Christrup LL. Pharmacokinetics of morphine and oxycodone following intravenous administration in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(5):961-967
101. White PF. Subcutaneous-PCA: an alternative to IV-PCA for post-operative pain management. *Clin J Pain.* 1990;6:297-300.

<http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo.html> et <http://www.pharmacoclin.ch>

102. Wilkinson T, Robinson B, Begg E, Duffull S, Ravenscroft P, Schneider J. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992;31(3):251-254.
103. Penson R, Joel S, Bakshi K, Clark S, Langford R, Slevin M. Randomized placebo-controlled trial of the activity of the morphine glucuronides. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:667-666.
104. Osborne R, Joel S, Grebenik K. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:158-167.
105. Paul D, Standifer K, Inturissi C, Pasternak G. Pharmacological characterization of morphine-6-beta-glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J Pharmacology & Experimental Therapeutics.* 1989;251(2):477-483.
106. Pauli-Magnus C, Hofmann U, Mikus G, Kuhlmann U, Mettang T. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides following intravenous administration of morphine in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(4):903-909.
107. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59:52-61.
108. Kalso E. Oxycodone. *J Pain & Symptom Manage.* 2005;29(May):S47-S56.
109. Lalovic B, Phillips B, Risler LL, Howald W, Shen DD. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2004 32(4):447-454.
110. Leow KP, Cramond T, Smith MT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg.* 1995;80(2):296-302.
111. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Neuvonen M, Neuvonen P, Olkkola K. Plasma concentrations of oral oxycodone are greatly increased in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2008 84(4):462-467.
112. Pöyhä R, Seppälä T, Olkkola K, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* . 1992;33(6):617-621.
113. Sunshine A, Olson N, Colon A, Rivera J, Kaiko R, Fitzmartin R, Reder R, Goldenheim P. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1996 36(7):595-603.
114. Lurcott G. The effects of the genetic absence and inhibition of CYP2D6 on the metabolism of codeine and its derivatives, hydrocodone and oxycodone. *Anesth Prog* 1999;45:154-156.
115. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Plasma Concentrations of Oral Oxycodone Are Greatly Increased in the Elderly. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2008;84(4):462-467
116. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes A, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):175-192.
117. Foral P, Ineck J, Nystrom K. Oxycodone accumulation in a hemodialysis patient. *South Med J.* 2007;100 (2):212-214.
118. Anonyme. Tramadol voie orale. *La Revue Prescrire.* 1997 17(177):639-642.
119. Anonyme. Tramadol injectable. *La Revue Prescrire.* 1997 17(177):651.
120. Anonyme. Le tramadol - un nouvel analgésique oral. *The Medical Letter, édit française.* 1986 8(13):67-68.
121. anonyme. Paracetamol plus tramadol for acute pain. Available at: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/paratram.html> Accessed 21.11.08, 2008.
122. Dühmke R, Cornblath D, Hollingshead J. Tramadol for neuropathic pain. *John Wiley & Sons, Ltd.* 2006. Accessed 21.11.2008, 2008.
123. Edwards JE. 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 23:121-130.
124. Edwards JE. 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 23:121-130.
125. Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996 101 (suppl 1A):47S-53S.
126. McQuay., Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2003;28(Suppl):19S-22S.
127. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain.* 1997 69(3):287-294.
128. Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Safety.* 1996;15:8-29.
129. Izzedine H, Launay-Vacher V, Abbara C, Aymard G, Bassilios N, Deray G. Pharmacokinetics of tramadol in a hemodialysis patient. *Nephron.* 2002;92(3):755-756.

Remerciements

Ce document est le fruit d'une concertation permanente entre de nombreux professionnels des HUG. Ce travail a été initié en 2001 suite à la proposition de Mme B Merelli, infirmière alors au « CESCO » (Hôpital de Bellerive).

Le comité de rédaction remercie la Dre S Pautex et les infirmières de l'équipe mobile antalgie et soins palliatifs du département de réhabilitation et gériatrie pour leur participation active aux remises à jour successives.

Nous remercions le Dr C Luthy et les représentants du réseau douleur HUG, ainsi que les Drs M Besson et V Piguet, du centre multidisciplinaire de la douleur, pour leurs suggestions éditoriales.

Nous remercions le Prof. P-Y Martin et le Dr P Saudan, du service de néphrologie HUG de nous avoir encouragés à ajouter les informations concernant l'emploi des opioïdes chez l'insuffisant rénal.