

# MÉDICAMENTS ANTALGIQUES

02.03.2018

Marine Neeman  
Pharmacienne clinicienne FPH

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- **Principes fondamentaux de l'OMS**
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# RAPPEL: LES PRINCIPES FONDAMENTAUX DE LA PRISE D'ANTALGIQUES SELON L'OMS



By the mouth

→ Préférer la prise per os tant que c'est possible



By the clock

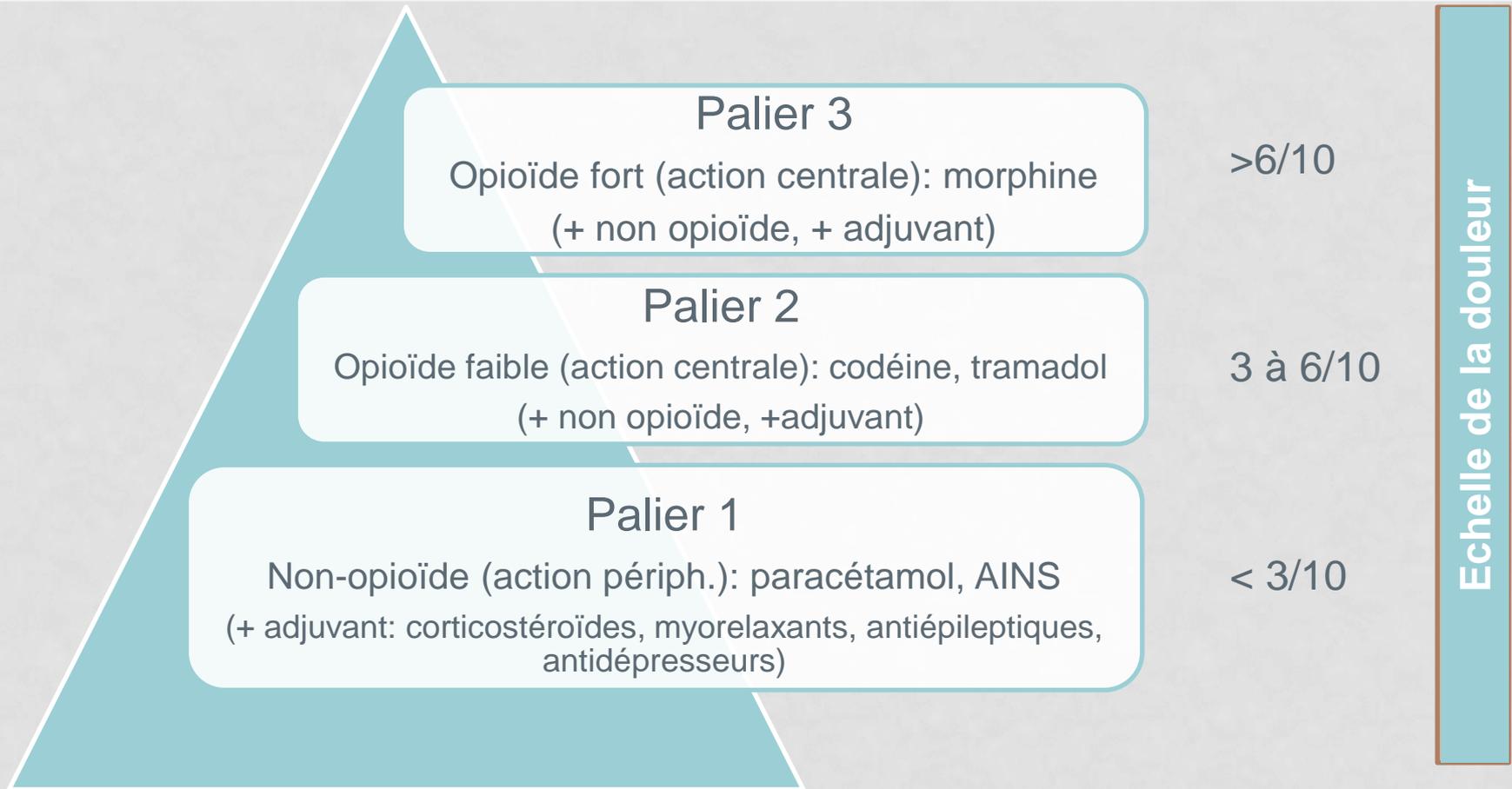
→ Prendre l'antalgie à horaire fixe, le but est de prévenir la douleur par une administration régulière



By the individual

→ Personnalisation du traitement pour chaque patient

# RAPPEL: LES PALIERS DE L'OMS CHEZ LES ADULTES



→ Il n'est pas nécessaire de passer par un palier 2 avant d'initier un palier 3  
→ Laisser un palier 2 lors de l'instauration d'un palier 3 est un non-sens

# RAPPEL: LES PALIERS DE L'OMS CHEZ EN PÉDIATRIE

## Palier 3

Opioïde fort (action centrale):  
morphine  
(+ non opioïde)

Douleur  
persistante  
modérée à  
sévère

## Palier 1

Non-opioïde (action périph.): paracétamol,  
AINS (ibuprofène)

Douleur  
légère

Echelle de la douleur

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- **Palier I**
  - **Paracétamol**
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# PALIER I – MOLÉCULE DE CHOIX: LE PARACÉTAMOL

- Mécanisme d'action toujours pas complètement maîtrisé mais **bien toléré** et **peu d'interaction**
- Effet synergique avec les AINS et effet «épargnant» d'opiacé lors d'association

Posologie usuelle chez les adultes: 1g 4x/24h ou 500mg 4 à 8x/24h

Dose unitaire: max 1 g

**Apparition de lésions hépatiques à partir de 7g/j chez l'adulte et 140mg/kg chez l'enfant**

Antidote: N-acétylcystéine (Fluimucil®)  
(effet protecteur encore après 16h)

Attention aux préparations composées!

# PARACÉTAMOL - RISQUE D'HÉPATOTOXICITÉ

## Cause d'une fonction hépatique altérée

- Par induction enzymatique
  - anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine)
  - Tabagisme
  - Barbituriques
  - Antituberculeux (rifampicine, isoniazide)
  - Consommation régulière d'alcool au-delà de la quantité recommandée.
- Baisse des réserves de glutathion
  - Jeûne, **malnutrition**, troubles de l'alimentation, adultes de < 50 kg.
  - **Mucoviscidose**
  - Hépatopathies aiguës ou chroniques (cirrhose)
  - Alcoolisme

Adaptation des doses

# PARACÉTAMOL ET AUTRES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Colestyramine (Ipocol<sup>®</sup> Divistyramine ou Quantalan<sup>®</sup>)

Diminution de l'absorption du paracétamol

→ Prendre le paracétamol 2h avant ou 6 h après

Anticoagulants oraux (Sintrom<sup>®</sup>, Marcoumar<sup>®</sup>):

Interaction potentielle **en cas de prise régulière** (pdt > 1 semaine) de > 2g de paracétamol/jour, mécanisme mal connu

→ Cette interaction implique un **suivi de l'INR plus rapproché** en présence d'une introduction de paracétamol > 2g/j au long court ou un arrêt après une prise au long court chez les patients sous ACO, le paracétamol reste l'antalgique de 1<sup>er</sup> choix chez cette catégorie de patients

Imatinib (Glivec<sup>®</sup>)

Basé sur un case report, patient atteint d'une leucémie myéloïde chronique recevant de l'imatinib et prenant régulièrement du paracétamol est mort d'une insuffisance hépatique probablement à cause d'une biodisponibilité accrue du paracétamol. → prudence

# PARACÉTAMOL - PÉDIATRIE

- Pic plasmatique atteint plus rapidement pour les formes liquides ou effervescentes comparé aux comprimés (30 minutes vs 45-60 minutes) → effet plus rapide
- Absorption retardée chez l'enfant de moins de 6 à 8 mois en raison d'une vidange gastrique plus lente → effet plus lent
  - Absorption rectale: biodisponibilité variable et temps jusqu'au pic entre 100 et 300 minutes
- Relation concentrations plasmatiques / effet thérapeutique pas instantanée → délai de 1 à 2h entre Cmax et effet analgésique
- La demi-vie du paracétamol est de 9,6 h chez le nouveau-né, de 4,2 h chez l'enfant et de 2,5 h chez l'adulte

PAEDIATRICA

Vol. 27 No. 2 2016

## Paracétamol

### Posologies:

Per os: 5-15 mg/kg  
Intra-rectal: 15-20 mg/kg  
toutes les 4-6 heures

### Doses maximales:

nouveau-nés: 75 mg/kg/j  
enfants et adolescents: 100 mg/kg/j ou 4 g/j

### Adaptation des doses:

Insuffisance rénale sévère  
allonger intervalle à 8 heures

Insuffisance hépatique sévère: contre-indiqué

### Effets indésirables les plus fréquents:

Eruptions cutanées (urticaire)  
Réactions allergiques

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - **AINS**
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# PALIER 1 – LES AINS

- Si réponse insuffisante au paracétamol, en remplacement ou en association

L'ibuprofène est l'AINS le plus employé non pas parce qu'il est plus efficace (efficacité identique entre AINS) mais parce qu'il est le plus sûr car plus de recul d'utilisation

# PALIER 1 – LES AINS

- L'efficacité clinique des différents AINS en doses équivalentes est comparable. Sur le plan individuel, il peut y avoir cependant de grandes différences. La raison de cette variabilité individuelle est inconnue. Un patient non répondeur à un AINS peut répondre à un AINS d'une autre classe.

Le profil de sécurité des AINS dépend de leur rapport d'affinité pour COX-1 et COX-2.

# AINS ET EFFETS INDÉSIRABLES

## Els de groupe: troubles GI

Mécanisme:

1. Irritation directe

Acide méfénamique –  
Ponstan® ?

2. Irritation systémique  
en inhibant les COX-1 → Baisse  
des prostaglandines  
responsables de la perfusion  
sanguine de la muqueuse GI et  
de la croissance de l'épithélium

Troubles GI

ibuprofène (Brufen®)

diclofénac (Voltarene®)

naproxène

indométhacin

piroxicam

kétoprofène

→ prendre avec repas pour réduire le risque

→ 40% des patients adultes sous ttt chronique développent des symptômes dyspeptiques

# AINS ET EFFETS INDÉSIRABLES

## Effets indésirables de groupe: rénaux

- **Inhibition des COX → Inhibition des prostaglandines rénales :**
  - Vasoconstriction rénale excessive
  - ↓ de la perfusion et ↓ du taux de filtration glomérulaire → peut entraîner une **IRA**
  - Troubles électrolytiques et rétention d'eau
  - Œdèmes, insuffisance cardiaque, hypertension
- **Facteurs de risque pour l'altération de la fonction rénale:**
  - Maladie rénale existante ou maladie avec risque (goutte, diabète)
  - Hypercalcémie,
  - IC
  - Âge: > 65 ans
  - Traitements néphrotoxiques associés : diurétique, IECA, A2A
  - Hypovolémie, déshydratation
  - < 6 mois

+ Déshydratation

# AINS ET EFFETS INDÉSIRABLES

## Effets indésirables de groupe: cardiovasculaires

Données adultes!

- Inhibition de la COX-2 → effets prothrombotiques sur l'endothélium vasculaire. Le risque CV augmente davantage avec les **coxibs** (Celebrex®) (dose-dépendant).
- Le **diclofénac** augmente le risque cv tout comme les coxibs; mêmes CI (cardiopathie coronarienne avérée, artériopathie oblitérante des MI, maladies cérébrovasculaires (antécédents d'AVC), IC (dès NYHA II))
- L'**ibuprofène** à haute dose semble augmenter le risque cv. Les ttt courts à dose faible ( $\leq 1200$  mg/j) ne sont pas associés à un risque cv plus élevé.
- Le **naproxène** (Apranax® et gén) (1'000 mg/j) est la substance la moins cardiotoxique

# AINS ET EFFETS INDÉSIRABLES

## Autres effets indésirables rares

- **Neurologiques** : céphalées, vertiges, irritabilité, troubles auditifs
- **Réactions d'hypersensibilités ou allergiques** : fièvre, angioœdème, urticaire, bronchospasmes, rhinoconjonctivite, réactions cutanées
- **Cutanés** : éruptions, syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, photosensibilisation.
- **Hépatotoxicité** : attention nimésulide (Aulin)

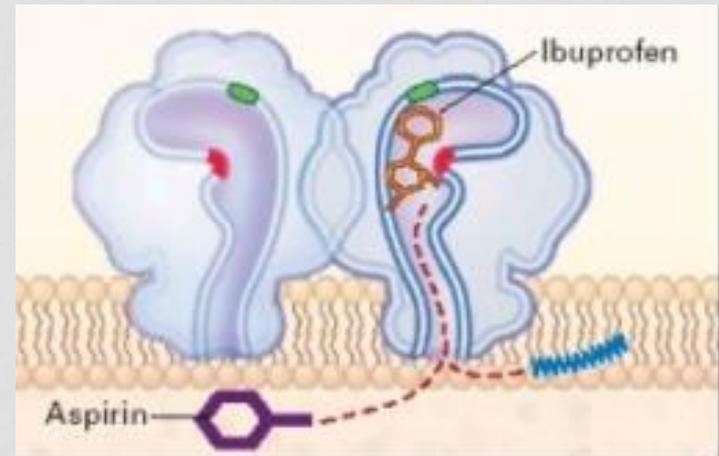
# AINS - INTERACTIONS

↑ risque GI:

- ACO
- ISRS
- AAS
- Corticostéroïdes

↑ risque rénal:

- Lithium
- Méthotrexate
- Digoxine
- Metformine



## Interactions Aspirine/ibuprofène

Fixation irréversible de l'ibuprofène aux COX, empêche l'aas d'atteindre sa cible  
→ administrer aas avant (min. 30 minutes avant)

# IBUPROFÈNE EN PÉDIATRIE

- Absorption orale rapide (30-45 minutes avec la suspension)
- Délai de 3h entre la Cmax et la baisse maximale de température
- $\frac{1}{2}$  vie de 2h
- Effets indésirables:
  - Toxicité rénale (principalement lors d'atteinte rénale préexistante (déshydratation, ou IR)
  - Intolérance aux AINS/aspirine: difficultés respiratoires (triade asthme, sinusite chronique polypose nasale) → 2% de patients asthmatiques de 6 à 18 ans après 1 dose d'ibuprofène

PAEDIATRICA Vol. 27 No. 2 2016

## Ibuprofène (dès l'âge de 6 mois)

### Posologies:

Per os: 5-10 mg/kg toutes les 6-8 heures

Doses maximales: 40-50 mg/kg/j

Pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, mais prudence lors d'atteinte sévère

# AINS EN PÉDIATRIE

## Signaux de pharmacovigilance



Risque augmenté d'infections invasives à streptocoques du Groupe A → AINS «déconseillé» lors de varicelle ou autres infections des tissus mous (risque de fasciite nécrosante)



Augmentation de l'incidence de l'empyème pleural → paracétamol en 1<sup>ère</sup> intention

# ACIDE MÉFÉNAMIQUE

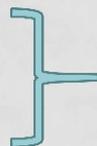
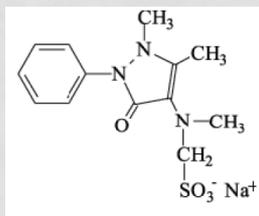


- Pas d'efficacité supérieure aux autres AINS
- A des effets secondaires que n'ont pas les autres AINS: anémie hémolytique
- Gastrotoxicité importante + risque de provoquer une entérite, une colite chez des patients sans prédisposition
- Utilisation à long terme: davantage de lésions du système digestif supérieur et des troubles fonctionnels rénaux

# METAMIZOLE



- Synonymes: **dypirone** (USA, UK), **noramidopyrine** (F), **novaminsulfone**
- Hors commerce aux USA depuis 1977 à cause des Eis



Un dérivé de la pyrazolone = AINS

## Mécanisme d'action

Pas entièrement maîtrisé mais:

Effet **anti-inflammatoire** et **analgésique** par inhibition non-sélective de la cyclooxygénase (COX) et donc la synthèse des prostaglandines et du thromboxane, suspicion d'un effet stimulant **sur les récepteurs cannabinoïdes**

- Effet **spasmolytique** (diminution du seuil d'excitabilité de la musculature lisse)
- Effet **antipyrétique** (action hypothalamique centrale)
- Effet **central et périphérique** (mécanisme mal compris)

# METAMIZOLE



- Indication officielle en CH: «... fortes douleurs et forte fièvre ne répondant pas aux autres mesures...»
- Formulation pédiatrique: gouttes: 1 ml = 20 gouttes = 500mg de métamizole
- Utilisation dès 3 mois (swissmedicinfo), im uniquement jusqu'à 1 an, puis iv/im

## Effets indésirables hématologiques

### Agranulocytose

Raison pour laquelle hors commerce dans de nombreux pays (USA, UK, Suède (retrait), Australie, Japon)

- ✓ **Risque imprévisible (à n'importe quel moment)**
- ✓ Cas mortels observés après traitement intermittent de courte durée (suspicion d'hypersensibilité)
- ✓ après un traitement de longue durée également
- ✓ La prise pendant plus d'1 semaine semble augmenter le risque.

L'incidence des cas d'agranulocytose varie largement selon les sources : de 1 : 1400 en Suède à moins de 1 : 1 000 000 en passant par 1 : 20 000 dans l'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study

# NIMESULIDE



- le nimésulide a été retiré du marché dans de nombreux pays
- Risque d'atteintes hépatiques graves (dont des hépatites fulminantes)
- En Suisse → durée maximale de traitement de 15 jours (1/3 des atteintes hépatiques surviennent dans les 15 premiers jours de la prise de nimésulide)
- Contre-indiqué < 12 ans
- Conclusion: pas plus efficace, + d'effets indésirables → utilisation injustifiée → choisir une alternative

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- **Palier III**
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# OPIOÏDES

- Les opioïdes activent le système d'inhibition de la douleur descendant et répriment les stimuli nociceptifs
- Les récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ ) se trouvent dans le SNC et en périphérie

$\mu$

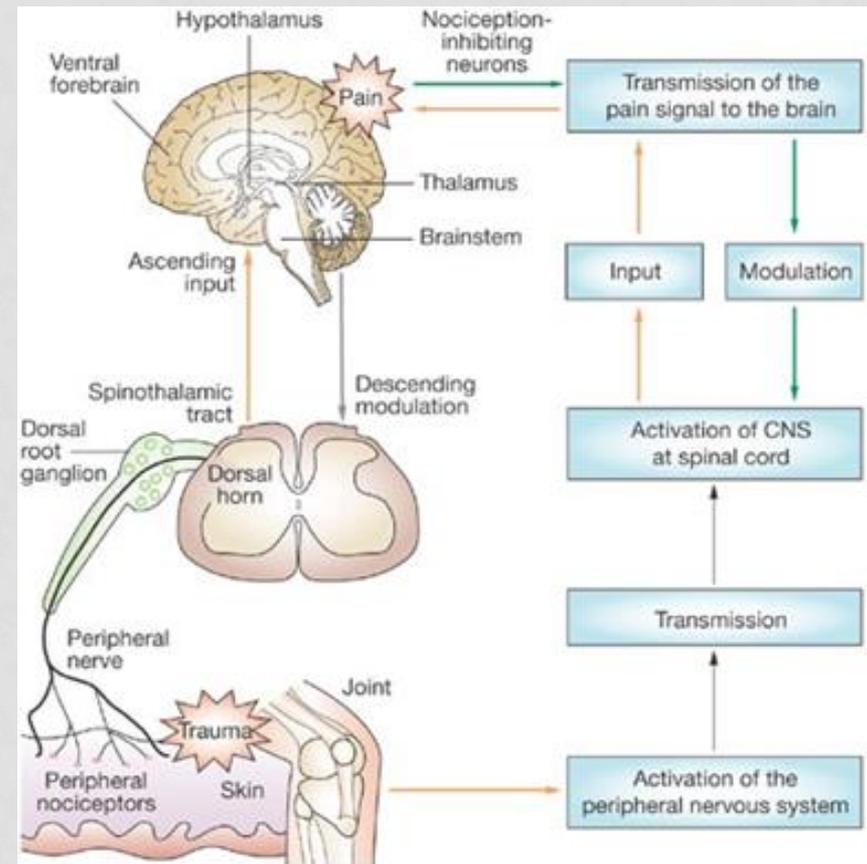
- analgésie, dépression respiratoire, myosis, euphorie, effet antitussif, bradycardie, constipation

$\kappa$

- analgésie, myosis, sédation

$\delta$

- analgésie, dysphorie, hallucinations



# DONNES CHEZ L'ENFANT

**Morphine:** moins de métabolisation en M3G et M6G avant 2-3 mois de vie (qui est plus puissant que la MO) et élimination rénale plus lente ( $T_{1/2}$ : 24-27SA: 13,5 +/- 8h; 28-31SA: 9,2 +/- 2h; 32-35SA: 7 +/- 2,3h; 36-39SA: 7,7 +/- 4,8h et  $T_{1/2}$  idem adulte dès 6 mois)--> la MO doit se donner à plus petite doses et plus espacées chez les prématurés ET risque de ne pas marcher avant 2-3 mois de vie (corrigé)--> on peut augmenter la dose mais risque de dépression respiratoire et de convulsion (sur augmentation du M3G)

**Fentanyl:** Métabolisé normalement par le foie dès la 1ère semaine de vie.

$T_{1/2}$  Préma/NNT: 18 heures (6 -32 heures)

$T_{1/2}$  Enfant: 2-3h

Pharmactuel Vol. 40 Supplément 2 Septembre 2007

**Données adultes!**

	Voie d'administration	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie*
<b>Morphine</b> <b>P= 1*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale (formes LI)</li> <li>• Orale (formes LP)</li> <li>• SC/IM</li> <li>• IV</li> </ul>	30-90 min 1-3 heures 30-60 minutes 5 minutes	4-7 heures 12-24 heures 4-5 heures 4 heures	1,9 ± 0,5 heures (M6G: 4,0 ± 1,5 heures)
<b>Hydromorphone</b> <b>P= 4-8*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale (formes LI)</li> <li>• Orale (formes LP)</li> <li>• SC</li> </ul>	30-60 minutes 3 heures 15 minutes	3-4 heures 12-24 heures 4-5 heures	2,4 ± 0,6 heures
<b>Oxycodone</b> <b>P= 2*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale (formes LI)</li> <li>• Orale (formes LP)</li> </ul>	60 minutes 2-4 heures	3-4 heures 12 heures	2,6 ± 0,5 heures (OM: 1-2 heures)
<b>Fentanyl</b> <b>P= 10*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transdermique</li> <li>• IV</li> </ul>	12-24 heures 5 minutes	72 heures 30-60 minutes	3,7 ± 0,4 heures
<b>Buprénorphine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sublinguale</li> <li>• Transdermique</li> <li>• SC</li> </ul>	60-90 minutes 11-21 heures 30-60 minutes	6-8 heures 72-96 heures 6-8 heures	2,33 ± 0,24 heures
<b>Méthadone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale</li> <li>• SC/IM</li> </ul>	2 heures 10-20 minutes	2-10 heures 2 minutes-24 heures	27 ± 12 heures

IV: intraveineux; IM: intramusculaire; SC: sous-cutané; LI: libération immédiate; LP: libération prolongée; M6G: morphine-6-glucuronide; OM: oxymorphone.

\*Ces demi-vies ne tiennent pas compte des formes galéniques à libération prolongée (appelée demi-vie apparente): morphine: 4,5-15 heures; hydromorphone LP: 8-15 heures; oxycodone LP: 4,5-8 heures; fentanyl transdermique: 20-27 heures; buprénorphine transdermique: 26 heures.

# OPIOÏDES – PRINCIPES DE BASE

- Pas de doses maximum → titration
- Switch → en cas d'effets indésirables non tolérables (nausées, vomissements, sédation, confusion etc.) et efficacité analgésique faible
  - Fentanyl
  - Hydromorphone
  - Méthadone
  - Oxycodone
- Augmentation des doses: 50% par 24h (éventuellement 100% avec monitoring)
- Prescription simultanée de laxatifs (osmotique (Duphalac® /éventuellement stimulant)
- Réserves: 5 – 10% de la dose totale quotidienne. Si toutes les réserves sont prises régulièrement → augmenter la dose de base

## Interactions médicamenteuses communes

Risque ↑ de dépressions respiratoires avec benzodiazépines, barbituriques, anxiolytiques, antipsychotiques, alcool, myorelaxants

# OPIOÏDES

- **Effets secondaires** similaires entre opioïdes mais variables d'une personne à l'autre

## Constipation

Dose-dépendant  
Pas de tolérance

- Hydratation adéquate
- Traitement laxatif d'office (osmotique et/ou irritant)

## Nausées/vomissements

dose-dépendant  
Tolérance en 5 -10 jours

- Tolérance à l'effet émétisant en 1 à 2 semaines
- Anti-émétique

## Sédation

dose-dépendant  
Tolérance en 3 à 6 jours

- Elargir les intervalles de traitement
- Si persistance → rotation d'opioïdes

- **Autres effets**
  - Neurotoxicité, rétention urinaire, prurit, dépression respiratoire, coma

# COMMENT CHOISIR?

- Incidence de nausées/vomissements/constipation sous opiacés:
- Morphine: vomissements >10% // nausées 7-10% // Constipation 9% ou plus
- Buprénorphine: vomissement 5-11% // nausées 6-50% // Constipation 4-14%
- Tramadol: vomissements 3-17% // nausées 13-40% // Constipation 10-46%
- Oxycodone: vomissements 4-6.4% // nausées 10-16% // Constipation 5-13%
- Hydromorphone: vomissements 6-14% // nausée 9-28% // constipation 7-31%

# ADAPTATION DES DOSES

- Insuffisance rénale

**Données adultes!**

**Tableau 2.** Adaptation posologique des différents analgésiques couramment utilisés en fonction de l'insuffisance rénale  
(Modifié selon Aronoff et coll.<sup>4</sup>).

Antalgiques	Dosage habituel (per os)	< 30 ml/min	30-60 ml/min	> 60 ml/min
Codéine	15-120 mg toutes les 4-6 heures	50%	75%	100%
Tramadol	50-100 mg toutes les 4-6 heures max 400 mg/j	50-100 mg toutes les 12 heures max 200 mg/j		100%
Morphine	5-120 mg toutes les 4-6 heures max 1,5 mg/kg/j	50% en dose unique	75%	100%
Oxycodone	2,5-5 mg toutes les 6 heures	50% en dose unique	75%	100%
Méthadone	2,5-10 mg toutes les 6-8 heures	Toutes les 12-24 heures	Toutes les 8-12 heures	100%
Fentanyl	25-50 µg selon patch	100%	100%	100%
Buprénorphine	0,3 mg toutes les 6-8 heures	100%	100%	100%

# ADAPTATION POSOLOGIQUE

## • Insuffisance hépatique

**Données adultes!**

**Tableau 1. Modifications pharmacocinétiques et/ou implications cliniques en cas d'insuffisance hépatique et adaptation thérapeutique des analgésiques d'usage courant**  
(Adapté des réf. 3,9,26).

Analgésiques	Métabolisme normal	Modifications en cas d'insuffisance hépatique et/ou implications cliniques	Adaptations thérapeutiques à envisager
<b>Paracétamol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demi-vie 4 h</li> <li>• Glucuroconjugaison (60%)</li> <li>• Sulfoconjugaison (30%)</li> <li>• Oxydation (5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demi-vie x2</li> <li>• Hépatotoxicité directe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Max 2-3 g par jour</li> </ul>
<b>AINS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucuroconjugaison</li> <li>• Oxydation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatotoxicité directe</li> <li>• Risque de complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre-indiqués</li> </ul>
<b>Morphine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodisponibilité 20-40%</li> <li>• Demi-vie 2-4 h</li> <li>• Glucuroconjugaison</li> <li>• Oxydation (CYP2D6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodisponibilité x2</li> <li>• Demi-vie x2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En IV: doubler l'intervalle</li> <li>• En PO: doubler l'intervalle et diminuer les doses</li> </ul>
<b>Codéine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxydation par CYP3A4 et CYP2D6 (transformation en morphine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transformation en morphine diminuée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablement pas efficace</li> </ul>
<b>Tramadol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodisponibilité 68%</li> <li>• Demi-vie 6 h</li> <li>• Oxydation par CYP2B6, 3A4, 2D6 (formation métabolite actif sur récepteurs mu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentrations x3</li> <li>• Demi-vie x2</li> <li>• Risque d'un syndrome sérotoninergique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablement moins efficace</li> <li>• Réduire les doses</li> <li>• Doubler l'intervalle</li> </ul>
<b>Oxycodone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodisponibilité 60-87%</li> <li>• Demi-vie 3-4 h</li> <li>• Oxydation (3A4, 2D6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentrations x 1,5 à x3</li> <li>• Demi-vie allongée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire les doses</li> <li>• Augmenter l'intervalle</li> </ul>
<b>Hydromorphone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demi-vie 2-3 h</li> <li>• Glucuroconjugaison</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentrations x4</li> <li>• Demi-vie inchangée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En PO: réduire les doses</li> <li>• Augmenter l'intervalle (atteinte hépatique sévère)</li> </ul>
<b>Buprénorphine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucuroconjugaison</li> <li>• Partiellement oxydation par CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de données</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire les doses?</li> <li>• Surveillance étroite</li> </ul>
<b>Fentanyl</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demi-vie (patch): 17-27 h</li> <li>• Oxydation par CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En IV pas de changement</li> <li>• En patch: augmentation des concentrations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En IV: pas de modification</li> <li>• En patch: à éviter</li> </ul>

# MORPHINE

## Métabolite actif:

métabolisée par le foie

- morphine-3-glucuronide (M3G) (55%)
- morphine-6-glucuronide (M6G) (10%) **analgésique**
- normorphine (4%)

→ Tous éliminés par le rein

→ 10% par la bile et les fèces

	i.v.	i.m.	s.c.	Per os Rapide	Per os retard
Effet analgésique max	20 min.	30-60 min.	45-90 min.	1h (jeun)	3h (jeun)
Durée d'action		4-6 heures		4-6h	12h
Demi-vie		2 à 4h → ↑	en cas de cirrhose		
Biodisponibilité	100%	100%	100%	30% (variabilité 15% à 50%) → 1 <sup>er</sup> passage important	

# MORPHINE

- Traitement de 1<sup>er</sup> choix, le plus étudié, le plus avantageux. Aucune revue systématique ne prouve la supériorité des nouveaux opioïdes par rapport à la morphine en terme d'efficacité ou de tolérance.
  - Forte variabilité interindividuelle car premier passage hépatique important
  - Pas de passage par les CYP → aucune interactions pharmacocinétiques
    - Interactions pharmacodynamiques:
  - Morphine et autres dépresseurs du SNC:
  - benzodiazépines, neuroleptiques, autre opioïde, alcool, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques H1, gabapentine, prégabaline
- Augmentation du risque de dépression respiratoire



## Starting dose for opioid-naïve patients:

Oral (immediate-release formulation):

- **infant 1–12 months** – 80–200 mcg/kg every 4 hours;
- **child 1–2 years** – 200–400 mcg/kg every 4 hours;
- **child 2–12 years** – 200–500 mcg/kg every 4 hours; maximum oral starting dose is 5 mg.

# HYDROMORPHONE

- 4-8x plus puissant que la morphine
- Grande solubilité dans l'eau → préparation magistrales très concentrées
- Biodisponibilité orale faible, ev. transmuqueux (lipophilie élevée)
- Glucuroconjugué → peu d'interactions



## **Starting dose for opioid-naive patients:**

*Oral (using immediate-release formulations):*

- child – initially 30–80 mcg/kg per dose (maximum 2 mg per dose) every 3–4 hours.

# OXYCODONE

- Dérivé semi-synthétique de la morphine
- **2x** plus puissant que la morphine
- **Pas d'avantage thérapeutique** démontré sur la morphine orale (pas non plus en terme d'effets indésirables, interactions, mode d'application, etc.)
- Métabolisé par:
  - CYP 3A4:** clarithromycine, ketoconazol, ritonavir [**↑** plasm.]  
Rifampicine, phénytoïne, carbamazépine [**↓** plasm.]
  - CYP 2D6:** paroxétine, quinidine [**↑** plasm.]



## Starting dose for opioid-naive patients:

*Oral (immediate-release formulation):*

- **infant 1–12 months** – 50–125 mcg/kg every 4 hours;
- **child 1–12 years** – 125–200 mcg/kg every 4 hours, max 5 mg.

# MÉTHADONE

- Effets opioïdes + antagoniste du récepteur NMDA
- Durée d'action 3 – 4x supérieure à la morphine
- Grande variabilité inter-individuelle → précautions +++
- Précautions:
  - Allongement intervalle QT
- Interactions médicamenteuses +++ (substrat CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C19, 2D6, PgP), syndrome sérotoninergique



## **Starting dose for opioid-naïve patients:**

*Oral, subcutaneous or intravenous:*

- **child** – initially 100–200 mcg /kg every 4 hours for the first 2–3 doses, then 100–200 mcg /kg every 6–12 hours; maximum of 5 mg per dose initially. Administer IV methadone slowly over 3–5 minutes.

# FENTANYL

- 100x plus puissant que la morphine
- Biodisponibilité orale faible, ev. transmuqueux (lipophilie élevée)
- Interactions médicamenteuses:
  - substrat CYP3A4 → prudence si médicaments inhibiteurs ou inducteurs des CYP
  - Syndrome sérotoninergique

## Utilisation Actiq®:



Placer le bâtonnet entre la joue et la gencive et **frotter** le long des faces internes de la joue et en tournant l'applicateur sur lui-même **pendant 15 min**

## Utilisation Effentora®:

Placer le comprimé entre la gencive et la joue  
Ne pas boire ou manger juste avant et juste après  
**Attendre 14 à 25 min**

biodisponibilité variable +++  
Coût +++



### Starting dose for opioid-naïve patients:

#### IV injection:

- **neonate or infant** – 1–2 mcg/kg per dose slowly over 3–5 minutes; repeated every 2–4 hours;
- **child** – 1–2 mcg/kg per dose, repeated every 30–60 minutes.

# NALBUPHINE

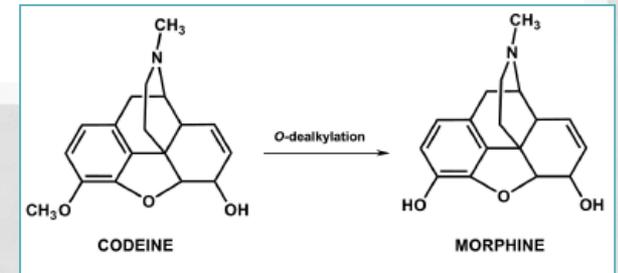
- Analgésique agoniste  $\kappa$  /antagoniste  $\mu$  sur les récepteurs opiacés.
- La dose préconisée chez l'enfant est de 0,1 à 0,2 mg de chlorhydrate de nalbuphine par kg de poids corporel en injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, la dose unitaire maximale étant de 10 mg.
- Effet plafond → dose maximum
- $\frac{1}{2}$  vie d'élimination: 1-5h
- Début d'action: 2-3 minutes (IV)
- Interactions: ne pas associer à d'autres opiacés ! (diminution de l'effet des agonistes purs si association)

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- **Palier II**
  - **Codéine**
  - **Tramadol**
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# CODÉINE

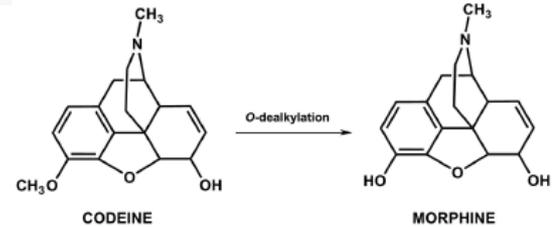
- Prodrogue → métabolisée à 10% en morphine par le CYP2D6 → effet antalgique
- Activité du CYP2D6 absente chez le fœtus, augmente après la naissance mais ne dépasse pas plus de 25% des valeurs adultes chez les enfants en dessous de 5 ans. → Peu d'effets analgésiques + augmentation des effets indésirables
- Chez la population en générale transformation en morphine → chez 10% des patients cette métabolisation ↓ ou ↑, donc ↓ ou ↑ efficacité (production accrue de morphine)
- Effets secondaires sévères principalement chez enfants < 12 ans, même après une dose unique



## FDA Safety Announcement 2017:

- Codéine et tramadol contre-indiqué < 12 ans
- Codéine et tramadol contre-indiqué entre 12 et 18 ans chez les patients obèses, ou syndrome d'apnées obstructives, maladie pulmonaire pour éviter le risque de dépression respiratoire

# CODÉINE



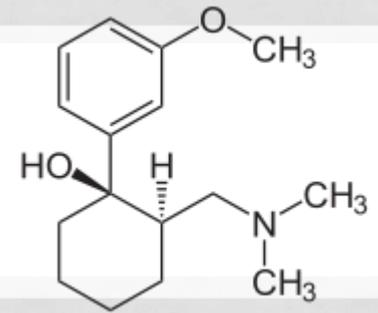
## Effets indésirables

- Nausées fréquentes
- Constipation
- Tremblements
- Convulsions
- Confusion
- Sécheresse buccale
- Dépressions respiratoires

## Interactions:

- Cf. Morphine
- Diminution potentielle de l'effet antalgique avec les inhibiteurs CYP (ex: amiodarone, fluoxétine, aloperidol, risperidone etc.)

# TRAMADOL



- Action opioïdes + noradrénergique/sérotoninergique
- Effets indésirables: pas de dépression respiratoire à dose standard, nausées très intenses, syndrome sérotoninergique
- Surdosage: risque de convulsions (abaissement du seuil épiléptogène), vomissements, troubles de la conscience, dépression respiratoire
- Interactions:
  - Diminution potentielle de l'effet antalgique avec les inhibiteurs CYP (ex: amiodarone, fluoxétine, aloperidol, risperidone etc.)

## **FDA Safety Announcement 2017:**

- Codéine et tramadol contre-indiqué < 12 ans
- Codéine et tramadol contre-indiqué entre 12 et 18 ans chez les patients obèses, ou syndrome d'apnées obstructives, maladie pulmonaire pour éviter le risque de dépression respiratoire

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- **Traitements adjuvants**
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# TRAITEMENTS ADJUVANTS

## Non recommandé

- Corticostéroïdes
- Biphosphonate

## Pas de recommandations

- Antidépresseurs
- Anticonvulsivants
- Kétamine
- Anesthésiques locaux
- Baclofène
- Benzodiazépines

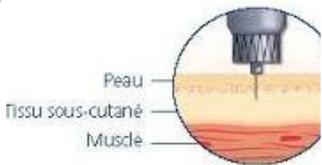
# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- **Voies d'administration**
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# VOIE D'ADMINISTRATION

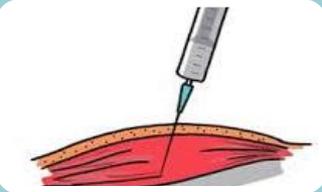


Privilégier la voie orale



La voie sous-cutanée peut être une alternative

- Bolus
- Perfusion continue



Ne pas utiliser la voie intramusculaire

- Douleur +++



PCA (Patient-controlled analgesia)

- Permet une bonne anticipation de la douleur

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- **Switch opioïdes**
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosages
- Aide à la prescription

# SWITCH OPIOÏDES

## Situations justifiant le recours à une rotation :

- Manque d'efficacité
- **El intolerables:** effets neurologiques (p.ex. somnolence, hyperalgésie), effets respiratoires, effets gastro-intestinaux
- **Compliance:** difficultés à avaler les comprimés, difficultés de prise liées à un trouble de la vue ou de la compréhension
- Difficultés pharmacologiques ou galéniques: **interactions**, malabsorption, pose d'une sonde nutritive.
- Prudence: Biodisponibilité du médicament, interactions, élimination rénale, hépatique → **↘ 30 - 50% des doses après conversion**

# CALCUL D'ÉQUIVALENCE

- Tables d'équivalences
- Calculateur de doses équivalentes d'opioïdes
- Application pour smartphone : Opioids Dosage conversion
- Site internet : Palliative Care Guideline
- <http://book.pallcare.info/index.php?op=plugin&src=opiconv>

Palliative Care Guidelines <sup>Plus</sup>

**Menu**

- Home
- About
- eBook
- Printed Edition
- Editorial Board
- Contributing Authors
- Privacy Statement
- Contact

**Index**

- Introduction
- PHYSICAL SYMPTOMS & SIGNS
- PHYSICAL DISEASE
- LAST DAYS OF LIFE
- PSYCHOSOCIAL & SPIRITUAL
- MEDICATION
- PRACTICE NOTES
- PATHWAYS & FRAMEWORKS
- REFERENCE
- Formulary
- Creatinine clearance calculator
- Opioid dose convertor
- SD drug compatibility

**Opioid Dose Calculator**

NB Conversion values may be updated at intervals; see below for values used in this calculator.

**Select Conversion Values:**

"Traditional"  
 "Progressive"

**Convert From:**

Enter total opioid intake in last 24hr:

Morphine PO	50	mg/24h
- Stat. doses -		mg/24h
- Transdermal Patch -		µg/h

**To:**

- Regular opioid -		mg/24h
--------------------	--	--------

4-hourly PRN:  mg q4h

- OR -

Fentanyl TD	13.9	µg/h
-------------	------	------

Consider reducing doses by up to 25-50% to account for incomplete cross-tolerance

- Variabilité interindividuelle
- Pas forcément de tolérance croisée

# CALCUL D'ÉQUIVALENCE

- [www.posologies-pediatriques.ch/](http://www.posologies-pediatriques.ch/)

Tab. 1: Umrechnungsfaktoren und Startdosierungen für die verschiedenen Opiode

Ausgangssubstanz ↓	mg/die	Zielsubstanz ↓														Kispi Startdosis bei opioidnaiven Patienten*							
		Fentanyl i.v.	Fentanyl nasal	Fentanyl TTS	Hydromorphon i.v.	Hydromorphon p.o.	Methadon i.v. (Racemat)	Methadon p.o. (Racemat)	Morphin i.v.	Morphin s.c.	Morphin p.o.	Nalbuphin i.v.	Nalbuphin s.c.	Oxycodon i.v.	Oxycodon s.c.		Oxycodon p.o.	Remifentanyl i.v.	Sufentanyl i.v.	Tramadol p.o.			
Fentanyl i.v.	mg/die			1 <sub>a</sub>					x100 <sub>a</sub>	x100 <sub>a</sub>	x300 <sub>a</sub>												0.5-1.0 mcg/kg/h <sub>a</sub>
Fentanyl nasal	mg/die								x60 <sub>a</sub>														1-2 mcg/kg/dosis <sub>c,d</sub>
Fentanyl TTS	mg/die	1 <sub>a</sub>							x100 <sub>a</sub>	x100 <sub>a</sub>	x300 <sub>a</sub>												0.5-1.0 mcg/kg/h <sub>a</sub>
Hydromorphon** i.v.	mg/die					x3 <sub>a</sub>			x5 <sub>a</sub>	x5 <sub>a</sub>	x20 <sub>b</sub>												0.002-0.01 mg/kg/h <sub>c</sub>
Hydromorphon** p.o.	mg/die				+3 <sub>a</sub>				x1.5 <sub>a</sub>	x1.5 <sub>a</sub>	x4 <sub>b</sub>					x2.5 <sub>b</sub>					x13 <sub>a</sub>		0.2 mg/kg/die <sub>c</sub> (0.03 mg/kg alle 4 h <sub>d,e</sub> )
Methadon <sup>†</sup> i.v. (Racemat)	mg/die							x1.2 <sub>a</sub>	X														0.05-0.1 mg/kg alle 8-12 h <sub>b</sub>
Methadon <sup>†</sup> p.o. (Racemat)	mg/die							+1.2 <sub>a</sub>															0.1 mg/kg alle 4-12 h <sub>n</sub>
Morphin <sup>††</sup> i.v.	mg/die	+100 <sub>a</sub>	+80 <sub>a</sub>	+100 <sub>a</sub>	+5 <sub>a</sub>	+1.5 <sub>a</sub>	X			1 <sub>a</sub>	x3 <sub>a</sub>	x2 <sub>b</sub>	x2 <sub>b</sub>	1 <sub>a</sub>	1 <sub>c</sub>	x3 <sub>b</sub>	+200 <sub>a</sub>	+1000 <sub>a</sub>	x10 <sub>a</sub>				0.01-0.05 mg/kg/h <sub>b</sub> (0.04-0.2 mg/kg alle 4 h)
Morphin s.c.	mg/die	+100 <sub>a</sub>		+100 <sub>a</sub>	+5 <sub>a</sub>	+1.5 <sub>a</sub>			1 <sub>a</sub>		x3 <sub>a</sub>	x2 <sub>b</sub>	x2 <sub>b</sub>									x10 <sub>a</sub>	0.01-0.05 mg/kg/dosis <sub>c</sub>
Morphin p.o.	mg/die	+300 <sub>a</sub>		+300 <sub>a</sub>	+20 <sub>a</sub>	+4 <sub>b</sub>			+3 <sub>a</sub>	+3 <sub>a</sub>		+1.5 <sub>b</sub>	+1.5 <sub>b</sub>			+1.5 <sub>b</sub>						x3 <sub>a</sub>	1 mg/kg/die <sub>c</sub>
Nalbuphin i.v.	mg/die								+2 <sub>b</sub>	+2 <sub>b</sub>	x1.5 <sub>b</sub>			1 <sub>a</sub>									0.02-0.1 mg/kg/h <sub>a,c</sub>
Nalbuphin s.c.	mg/die								+2 <sub>b</sub>	+2 <sub>b</sub>	x1.5 <sub>b</sub>	1 <sub>a</sub>											0.02-0.1 mg/kg/h <sub>a,c</sub>
Oxycodon i.v.	mg/die								1 <sub>a</sub>							1 <sub>a</sub>	x2 <sub>a</sub>						0.02 mg/kg/h <sub>e</sub> 0.05-0.2 mg/kg alle 4-6 h <sub>d</sub>
Oxycodon s.c.	mg/die								1 <sub>a</sub>						1 <sub>a</sub>		x2 <sub>a</sub>						0.02 mg/kg/h <sub>e</sub> 0.05-0.2 mg/kg alle 4-6 h <sub>d</sub>
Oxycodon <sup>+</sup> p.o.	mg/die					+2.5 <sub>b</sub>			+3 <sub>a</sub>		x1.5 <sub>b</sub>			+2 <sub>a</sub>	+2 <sub>a</sub>							x5 <sub>b</sub>	0.5 mg/kg/die <sub>c</sub> (0.1 mg/kg/dosis alle 4 h <sub>d,e</sub> )
Remifentanyl <sup>++</sup> i.v.	mg/die								x200 <sub>a</sub>														0.1-0.75 mcg/kg/min <sub>a,c</sub>
Sufentanyl <sup>+++</sup> i.v.	mg/die	x10 <sub>a</sub>							x1000 <sub>a</sub>														0.1-2 mcg/kg/min <sub>a</sub>
Tramadol p.o.	mg/die					+13 <sub>a</sub>			+10 <sub>a</sub>	+10 <sub>a</sub>	+3 <sub>b</sub>					+5 <sub>b</sub>							0.5-1 mg/kg alle 4 h <sub>c,e</sub>

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- **Sevrage aux opioïdes**
- Surdosages
- Aide à la prescription

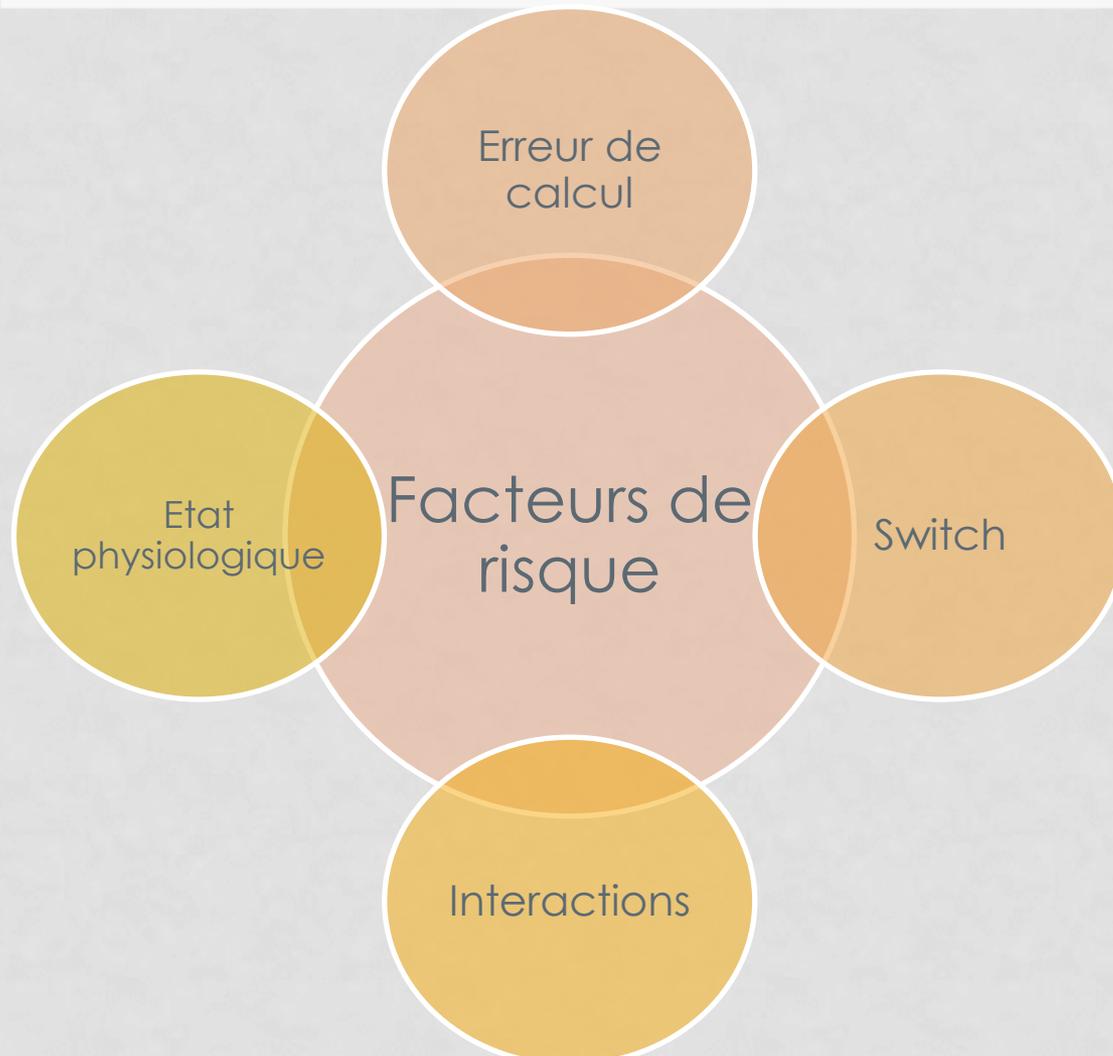
# SEVRAGE AUX OPIOÏDES

- Augmentation du risque avec la **durée** et les **doses** d'opioïdes
- **Symptômes**: irritabilité, anxiété, agitation, tremblements, troubles gastro-intestinaux mais aussi tachypnée, tachycardie, fièvre, hypertension
- → **7 à 14 jours**: diminution progressive de 10 à 20% de la dose chaque 8h (en augmentant l'intervalle progressivement)
- → **long cours**: diminution progressive de 10 à 20% de la dose chaque semaine

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- **Surdosage**
- Aide à la prescription

# SURDOSAGE



- Symptômes: dépression respiratoire, mydriase, coma, etc.
- Antidote: naloxone mais attention, **risque de précipitation du sevrage**
  - Dose initiale: 1 à 10µg/kg à titrer en fonction de la réponse au traitement

# RISQUE DE SURDOSAGE



# PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Principes fondamentaux de l'OMS
- Palier I
  - Paracétamol
  - AINS
- Palier III
- Palier II
  - Codéine
  - Tramadol
- Traitements adjuvants
- Voies d'administration
- Switch opioïdes
- Sevrage aux opioïdes
- Surdosage
- **Aide à la prescription**

# AIDE À LA PRESCRIPTION



- Doser en **poids** et pas en fonction de âge
- La prescription doit correspondre au système de dispensation adéquat
  - Dafalgan sirop: cuillère mesure graduée en kg de poids corporel entre 2 et 16 kg
- Préférer une prescription en **mg** (  à la conversion des doses en ml lors de prescription de sirop)
- Ne pas prescrire en goutte
- Préciser la durée du traitement
- Idéalement mentionner la prescription mg/kg/jour, ainsi un **double contrôle** peut être effectué par la pharmacie ou l'infirmière
- Cave: lors de prescription pour plusieurs enfants au sein d'une famille
- Avertir la pharmacie en cas de médicaments étrangers ou spéciaux, ou de préparations magistrales peu courantes afin de garantir leur approvisionnement dans les délais
- Attention car ibuprofène / dafalgan disponibles sans ordonnance

# CONCLUSION



- Pallier I : paracétamol et ibuprofène sont les molécules de choix
- Aucun autre AINS à part l'ibuprofène n'a été suffisamment étudié pour s'assurer de son efficacité et sécurité en pédiatrie
- Morphine est le traitement de choix pour les douleurs modérées à sévères.

# RÉFÉRENCES

- Jacques Donzé, Brevimed, Bréviaire clinique des médicaments, édition médecine et hygiène, 2017
- <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder> , consultation en ligne, mai 2017
- [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/guide\\_perspainchild/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_perspainchild/en/) , consultation en ligne, mai 2017
- Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 2218-23
- [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
- FDA – Drug Safety Communications – avril 2017
- [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) : NSAIDs: Primary prevention of gastroduodenal toxicity: mai 2017
- Schweiz Monatsschr Zahnmed 2007; 117 (1): 12-18
- Meyler's Side Effects of Drugs 14th Ed. 2006
- Rev Med Suisse 2011; 7: 1400-1406
- Paediatrica - Vol. 19 No. 5 2008
- Rev Med Suisse 2011; 7: 1400-1406
- Paediatrica, Vol 27 N°2 2016
- Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 1380
- Marc Talbert, Le guide de Pharmacoclinique, le moniteur des pharmacies, 2009
- Revue Prescrire 2015; 35 (384):748-750)
- Forum Med Suisse 2006;6:284-290
- Ward R , Rheumatology (Oxford). 2010 May;49 2010 May;49
- Nat Clin Pract Rheumatol doi:10.1038/ncprheum0972
- La Revue Prescrire Février 2014/Tome 34N°364

# AVEZ-VOUS DES QUESTIONS?



Hotline d'assistance  
pharmaceutique

**4214**