

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

20 juin 2018

612

DOULEUR

PRESCRIPTION DES OPIOÏDES
CHEZ LES PATIENTS
VULNÉRABLES: LES ENFANTS
ET LES PERSONNES ÂGÉES

RECOMMANDATIONS PRATIQUES?

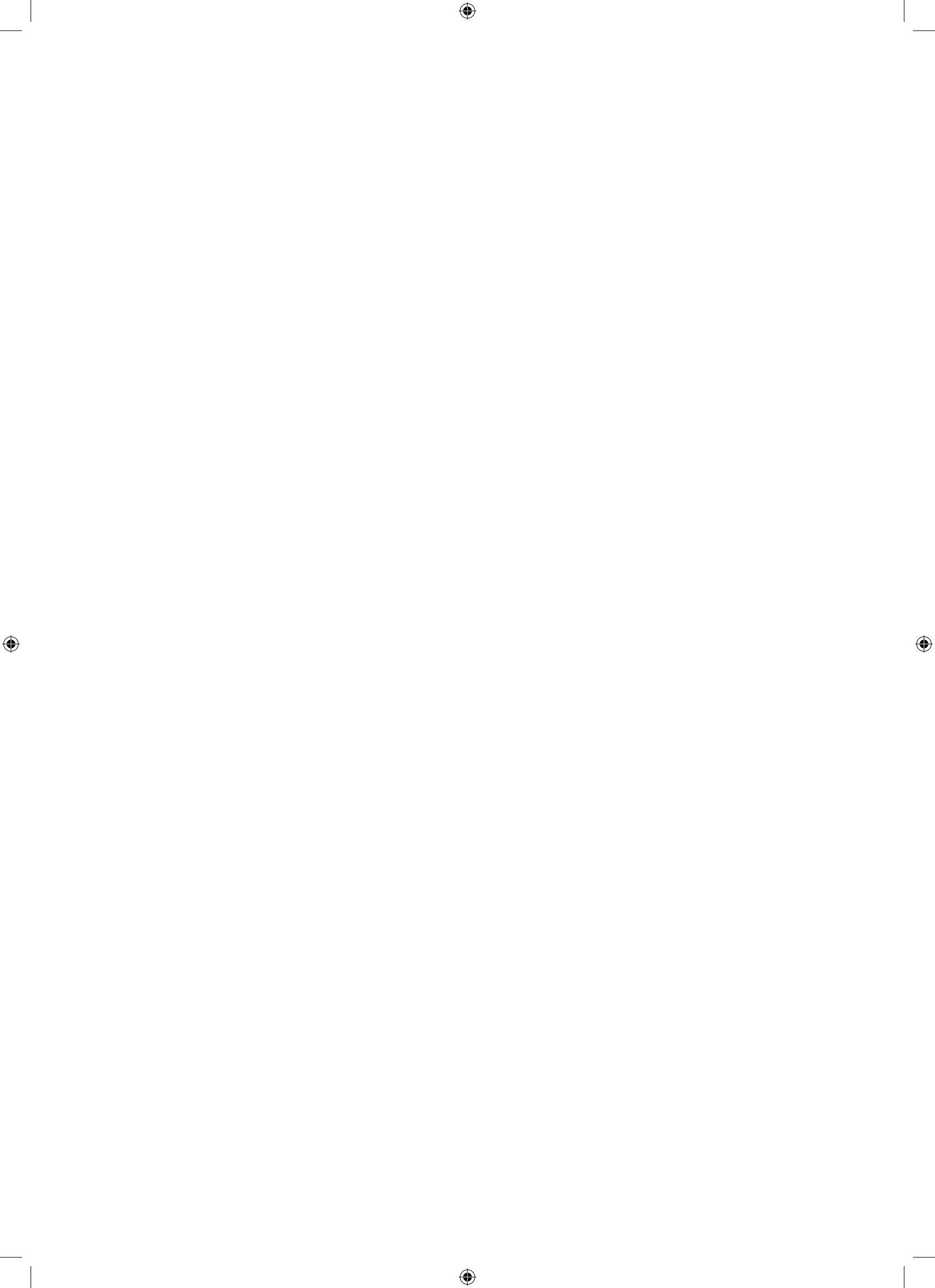
Volume 14, 1257-1320
ISSN 1660-9379

MH
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE





Prescription des opioïdes chez les patients vulnérables: les enfants et les personnes âgées

Recommandations pratiques

Drs FRÉDÉRIQUE RODIEUX^{a*}, CÉLIA LLORET-LINARES^{a*}, VALÉRIE PIGUET^a et JULES DESMEULES^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1269-77

La prise en charge de la douleur en médecine de ville nécessite régulièrement le recours à la prescription d'opioïdes. Une antalgie adéquate est obtenue chez de nombreux patients, mais une inefficacité et/ou des effets indésirables intolérables peuvent limiter leur utilisation. Les facteurs liés aux particularités physiologiques, aux comorbidités et aux comédications, les difficultés liées à la prise médicamenteuse et l'évaluation de la douleur, rendent l'enfant et le sujet âgé plus vulnérables à la variabilité de réponse aux opioïdes et aux problèmes de sécurité et d'efficacité. Le présent article a pour but de rappeler les spécificités de ces deux populations aux extrêmes de l'âge et de proposer des recommandations de bon usage des opioïdes pour la médecine ambulatoire.

Opioids prescription in the vulnerable populations: the children and the elderly. Practical guidelines

Pain management in ambulatory care regularly requires the prescription of opioids. These drugs allow adequate analgesia achievement in many patients, but inefficiency and/or intolerable side effects may limit their use. Factors related to physiological particularities, comorbidities and comedication, as well as difficulties related to drug intake and pain assessment, make children and the elderly more vulnerable to variability in opioid response and problems of safety and efficacy profile. The purpose of this article is to remain the specificities of these two populations and to propose recommendations for the good use of opioids for ambulatory care.

INTRODUCTION

La prise en charge de la douleur est l'une des préoccupations principales en médecine de ville. Elle implique régulièrement la prescription d'opioïdes dans le traitement symptomatique des douleurs nociceptives modérées à sévères.

Les opioïdes sont des substances à marge thérapeutique étroite et à haute variabilité interindividuelle cinétique et dynamique. Une antalgie adéquate est obtenue chez de nom-

breux patients, mais une inefficacité et/ou des effets indésirables intolérables peuvent limiter leur utilisation. Cette variabilité peut être liée à la physiopathologie de la douleur elle-même, à des facteurs environnementaux, génétiques et individuels. Chez l'enfant et le sujet âgé, les facteurs liés aux particularités physiologiques, les difficultés liées à la prise médicamenteuse et à l'évaluation de la douleur, les rendent plus vulnérables à cette variabilité et aux problèmes de sécurité et d'efficacité.

La prescription en pédiatrie est complexe en raison de choix thérapeutiques restreints, par l'absence d'indication reconnue et de données d'efficacité et de sécurité. Chez le sujet âgé, les comorbidités et les comédications contribuent à la complexité.

DOULEURS ET VULNÉRABILITÉ LIÉES À L'ÂGE

La réalité de la douleur chez l'enfant, ainsi que les conséquences néfastes d'un soulagement tardif ou insuffisant sur le court et sur le long terme (notamment la chronicisation liée à une sensibilisation centrale et l'altération de la qualité de vie et des troubles du sommeil) sont des notions maintenant acquises et légitimant que l'on s'en préoccupe efficacement.¹⁻³ La douleur nociceptive aiguë dans les suites d'une intervention chirurgicale ou de traumatismes externes ou internes représente la douleur la plus fréquente dans cette population. La douleur chronique est plus rare, quoique à ne pas négliger, pouvant survenir dans le contexte de pathologies neurologiques, rhumatologiques, orthopédiques, ou onco-hématologiques.⁴

Chez le sujet âgé, la douleur chronique interférant avec la qualité de vie concerne près de 75% des sujets.⁵ Elle est majoritairement liée à des troubles musculosquelettiques, tels que des troubles dégénératifs de la colonne vertébrale, des douleurs neuropathiques (douleurs post-zostériennes, neuropathie diabétique, entre autres) et des douleurs cancéreuses. Un traitement antalgique inadapté peut s'associer à de nombreux événements indésirables, tels qu'une altération de l'autonomie, des chutes, des troubles du sommeil et de l'appétit, une augmentation des coûts de santé.^{6,7}

Dans ces populations, la prise en charge de la douleur, est rendue parfois complexe par la difficulté d'évaluer le niveau de douleur, que ce soit en raison de la difficulté à verbaliser les plaintes ou la présence de troubles cognitifs, et de la mécon-

* Ces deux auteurs ont contribué de manière égale à la rédaction de cet article.

^a Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Centre multidisciplinaire d'évaluation et de traitement de la douleur, Département d'anesthésiologie, de pharmacologie et des soins intensifs, HUG, 1211 Genève 14
frederique.rodieux@hcuge.ch | celia.lloret-linares@hcuge.ch
valerie.piguet@hcuge.ch | jules.desmeules@hcuge.ch

naissance des outils/d'échelles d'évaluation de la douleur ou une réponse aux médicaments potentiellement différentes que chez le jeune adulte.^{6,8,9}

ASPECTS PHARMACOCINÉTIQUES DES OPIOÏDES ET VULNÉRABILITÉ LIÉS À L'ÂGE

Généralités

Les huit opioïdes les plus souvent prescrits en médecine de ville dans le traitement de la douleur sont: la codéine, le tramadol, la morphine, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone et le tapentadol. Ils partagent certaines propriétés pharmacocinétiques, mais de nombreuses caractéristiques les distinguent (tableau 1). Ils possèdent tous une bonne disponibilité orale, en dehors de la buprénorphine et du fentanyl dont l'administration par voie sublinguale ou transcutanée est généralement préférée. Leur métabolisme fait intervenir les cytochromes P450 (CYP) principalement les CYP2D6 et 3A4, et les uridyl-glucuronyl-transférases (UGT). La codéine, le tramadol et l'oxycodone sont des prodrogues qui nécessitent une bioactivation par le CYP2D6 en métabolites actifs afin d'exercer leur activité opioïde.

Le CYP2D6 peut voir son activité fortement modifiée par des facteurs génétiques et environnementaux. Au niveau génétique, plus de 100 variants de son gène ont été décrits et sont à l'origine de quatre profils de métabolisme: les métaboliseurs «lents» (*poor metabolizer*, PM) à l'activité absente, les «intermédiaires» (*intermediate metabolizer*, IM) à l'activité ralentie, les normaux «bons métaboliseurs» (*extensive metabolizer*, EM) et les «ultrarapides» (*ultrarapid metabolizer*, UM). Chez les sujets d'origine caucasienne, 5 à 20% auront une activité ralentie et 1 à 10% ultrarapide.¹⁰⁻¹² Il existe une variabilité interethnique de la fréquence de ces profils, la fréquence d'UM avec un gradient Nord-Sud atteint ainsi plus de 30%

dans certaines populations d'Afrique et du Moyen-Orient.^{12,13} La variabilité d'activité du CYP2D6 peut également être environnementale, liée à la présence d'un médicament ayant des propriétés d'inhibition enzymatique, tel que certains antidépresseurs, antipsychotiques et antiarythmiques.¹⁴

Le profil d'efficacité-sécurité des opioïdes prodrogues, codéine, tramadol et oxycodone, dépend largement de l'activité du CYP2D6.

Un sujet ultrarapide, par excès de formation de métabolites actifs, sera ainsi sensible et pourra être rapidement intoxiqué par une petite dose de codéine, d'oxycodone ou de tramadol. Un sujet métaboliseur lent nécessitera souvent des posologies plus importantes de codéine, d'oxycodone ou de tramadol pour être soulagé et pourrait être pris à tort pour un patient qui en fait mésusage.¹⁵

L'activité du CYP2D6 peut être effectuée maintenant aisément de routine par phénotypage/génotypage; les deux méthodes sont remboursées par les assurances maladie en Suisse, si prescrites par un pharmacologue clinique. Une fois l'activité du CYP2D6 déterminée, une adaptation personnalisée de la dose du médicament substrat peut ainsi être effectuée. Des recommandations de posologies en fonction du génotype/phénotype du CYP2D6 ont été développées, notamment par le Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, pour le tramadol, la codéine et l'oxycodone et sont disponibles sur le site de The Pharmacogenomics Knowledgebase (www.pharmgkb.org).

Certains opioïdes sont également substrats de la glycoprotéine P (Pgp), une protéine de transport transmembranaire d'efflux, située au niveau de nombreuses barrières tissulaires, principalement intestinales et cérébrales. L'inhibition, ou l'induction, de son activité pour des raisons génétiques ou

TABLEAU 1 Données pharmacocinétiques principales des différents opioïdes

CYP: Cytochrome P450; UGT: uridine-glucuronosyltransferases; *Précautions chez l'insuffisant rénal du fait de l'excrétion rénale de métabolites actifs; **Recommandations de posologies existantes en fonction de l'activité du CYP2D6.

	Biodisponibilité (%)	Métabolisme hépatique (voies principales)	Métabolites actifs	Excrétion (voie principale)	Demi-vie (h)
Opioïdes faibles					
Codéine	40-70	CYP3A4, UGT CYP2D6**	Morphine (via CYP2D6)	Rénale*	3 (métabolite: 2-3)
Tramadol	Forme orale rapide: 75 Forme orale retard: 85-95	CYP2D6** CYP3A4	O-desmethyltramadol (M1) (via CYP2D6)	Rénale*	6-7 (métabolite: 6-7)
Opioïdes forts					
Buprénorphine	Forme sublinguale: 46-65 Forme transdermique: 15	UGT, CYP3A4	Non	Fécale	5
Fentanyl	Formes transmuqueuses/ buccales: 65 Forme transdermique: 92	CYP3A4	Non	Rénale	4
Hydromorphone	Forme orale: < 40	UGT	Non	Rénale	2-4
Morphine	Forme orale: < 40	UGT	Morphine-6-gluronide	Rénale*	1-4 (métabolite: 2)
Tapentadol	Forme orale: 32	UGT	Non	Rénale	4-5
Oxycodone	Forme orale: 60-87	CYP3A4, CYP2D6**	Oxymorphone (via CYP2D6) lui-même métabolisé par le CYP3A4	Rénale*	4-5 (métabolite: 7-9)

(D'après *Swissmedicinfo*, *Lexicomp* et *Micromedex*).

TABLEAU 2

Différences physiologiques pouvant affecter la pharmacocinétique des médicaments dans les populations vulnérables

NN: nouveau-né; Tmax: temps pour atteindre la concentration maximale; $t_{1/2}$: demi-vie; Vd: volume de distribution.

	Jeune enfant	Sujet âgé
Absorption	Vidange gastrique et péristaltisme ralenti → Tmax plus tardif Absorption transdermique fortement augmentée chez le NN	Vidange gastrique et péristaltisme ralenti → Tmax plus tardif NB: Phénomène potentiellement aggravé par les opioïdes eux-mêmes Absorption transdermique peu modifiée
Distribution	Augmentation du compartiment hydrique (maximal à la naissance) → augmentation du Vd/ $t_{1/2}$ des médicaments hydrophiles Augmentation du compartiment lipidique (max à 1an) → augmentation du Vd/ $t_{1/2}$ des médicaments lipophiles Diminution de la liaison aux protéines → augmentation de la fraction libre (pharmacologiquement active) Activité diminuée des transporteurs situés au niveau de la barrière hémato-encéphalique la rendant plus perméable	Diminution du compartiment hydrique et de la masse maigre → possible diminution du Vd/ $t_{1/2}$ des médicaments hydrophiles Augmentation du compartiment lipidique/de la masse grasse → possible augmentation du Vd/ $t_{1/2}$ des médicaments lipophiles
Métabolisme	Immaturité des enzymes de phases I et II → diminution de la clairance hépatique (jusqu'à 2 ans environ)	Réduction de l'activité des enzymes de phases I et II → diminution de la clairance hépatique
Excrétion	Immaturité de la fonction rénale (jusqu'à 6-10 mois environ) → diminution de la clairance rénale des médicaments et de leurs métabolites à élimination rénale	Altération de la filtration glomérulaire → diminution de la clairance rénale des médicaments et de leurs métabolites à élimination rénale

environnementales est susceptible de modifier les concentrations cérébrales et l'effet des opioïdes.

A l'exception de la buprénorphine et du fentanyl, les opioïdes et/ou leurs métabolites actifs sont éliminés majoritairement par voie rénale, imposant des précautions d'utilisation chez des insuffisants rénaux (tableau 1).

Particularités dans les populations vulnérables

Le devenir des médicaments dans l'organisme diffère selon les conditions physiologiques et pathologiques des individus. Les modifications de la composition corporelle, les processus de maturation des organes et des systèmes enzymatiques et des transporteurs chez l'enfant et, à l'inverse, d'insuffisance d'organe chez la personne âgée sont susceptibles de modifier de façon significative la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments entre ces populations (tableau 2).¹⁶ Chez l'enfant, ces différences sont surtout manifestes pendant la période néonatale, mais sont persistantes jusqu'à l'âge d'environ deux ans. Par ailleurs, bien que la résultante de ces différences puisse être parfois anticipée, elle est le plus souvent, chez le jeune enfant et la personne âgée, difficile à prédire et justifie les précautions d'usage et de surveillance qui sont abordées au cours de cet article.

PHARMACODYNAMIQUE DES OPIOÏDES ET VULNÉRABILITÉ

L'effet antalgique des opioïdes est principalement lié à leur liaison au récepteur μ . Le tramadol et le tapentadol possèdent en plus une action d'inhibition centrale de la recapture de monoamines (noradrénaline et sérotonine pour le tramadol, et noradrénaline pour le tapentadol), rendant ces deux molécules intéressantes pour traiter, en plus de la douleur nociceptive, les douleurs neurogènes. La buprénorphine se distingue des autres opioïdes par un effet agoniste partiel qui lui confère un effet plafond.

La présence de facteurs génétiques, tels que certaines mutations rares du gène codant pour récepteur μ , influe sur la variabilité de réponse aux opioïdes.

Les effets indésirables les plus fréquents des opioïdes incluent les nausées/vomissements (essentiellement à l'instauration du traitement), la constipation (qui impose le recours à un traitement laxatif souvent systématique), la sédation et les hallucinations. La dépression respiratoire constitue l'effet indésirable le plus grave. En raison de leurs effets monoaminergiques, le tapentadol, et en particulier le tramadol, sont à risque d'effets indésirables sérotoninergiques, tels que tachycardie, hypertension artérielle, diarrhée, agitation, myoclonies et convulsions.^{17,18}

Particularités dans la population pédiatrique

Seules l'efficacité et la sécurité de la morphine, du fentanyl, de la codéine et du tramadol, comme antalgiques en médecine de ville chez l'enfant sont documentées. Les effets indésirables sont comparables à ceux décrits chez l'adulte. Les anciens prématurés, en raison d'une immaturité du réflexe respiratoire en cas d'hypercapnie et d'hypoxémie, et les enfants présentant une situation d'obstruction chronique des voies aériennes supérieures (par exemple, lors de syndrome d'apnées du sommeil) sont particulièrement vulnérables au risque de dépression respiratoire. Plusieurs cas de décès et de dépressions respiratoires sévères ont été décrits chez des enfants suite à l'utilisation de codéine à des doses qualifiées de normales pour l'âge.^{19,20} En raison de ce risque, l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) et Swissmedic recommandent, depuis 2013, de ne plus utiliser la codéine chez les enfants de moins de 12 ans. Pour les mêmes raisons, la FDA a publié, en 2017, une recommandation de ne plus utiliser le tramadol chez les enfants de moins de 12 ans, et quel que soit l'âge, après amygdalectomie ou adénoïdectomie, et ont émis une mise en garde chez les enfants obèses ou souffrant de maladie pulmonaire grave.²¹ L'EMA et Swissmedic n'ont à ce jour émis aucune limitation d'utilisation. Cette vulnérabilité a été mise en lien avec la variabilité génétique du CYP2D6 et l'excès de bioactivation chez les patients ultrarapides.

Bien que n'atteignant pas l'envergure de la problématique chez l'adulte, un récent communiqué de l'American Academy of Pediatrics a révélé une augmentation du phénomène de dépendance aux opioïdes chez l'enfant.²² Le nombre d'hospitalisations pour intoxication aux opioïdes a augmenté de 165% dans ce pays entre 1997 et 2012.²³

Particularités chez le sujet âgé

Les événements indésirables seraient plus fréquents chez les sujets âgés par rapport aux adultes jeunes. La constipation, les nausées et les vertiges surviennent dans 30, 28 et 22% des cas respectivement.²⁴ Même si la plupart sont atténués si l'on commence par des petites doses et s'amendent en partie au cours du temps ou sont corrigés par des mesures thérapeutiques complémentaires, l'arrêt du traitement concerne un sujet sur quatre.²⁴ Les hallucinations seraient aussi plus fréquentes, de même que les douleurs paradoxales et l'hyperalgésie induite par les opioïdes, par rapport à l'adulte jeune.⁶ A long terme, peut survenir une diminution de la production de différentes hormones endogènes, hypothalamiques, surrenaliennes qui contribuent à une diminution de la libido, au risque de dépression et de fatigue.²⁵ L'effet indésirable le plus grave est la dépression respiratoire. Ce risque existe notamment en cas d'administration parentérale, d'augmentation successive et rapide des doses, en cas d'interaction médicamenteuse, de comédication ayant un effet de dépresseur du système nerveux central ou en cas d'accumulation accidentelle (par exemple, déshydratation ou insuffisance rénale).^{26,27}

La dépendance peut être un problème chez le sujet âgé, même si l'âge est un facteur protecteur. Afin de stratifier le risque de dépendance chez l'adulte, des tests spécifiques, tels que le *Opioid Risk Tool*²⁸ (disponible en français sur le site du

Centre National de Ressource de lutte contre la douleur, www.cnrdr.fr),²⁹ le SOAPP-R (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised) sont disponibles.³⁰ Stratifier les patients à haut risque ne signifie pas les priver d'un traitement efficace, mais permet de considérer l'aide d'un spécialiste ayant une plus grande expérience dans le domaine de la douleur et des addictions, pour accompagner la prescription et préciser les objectifs thérapeutiques.

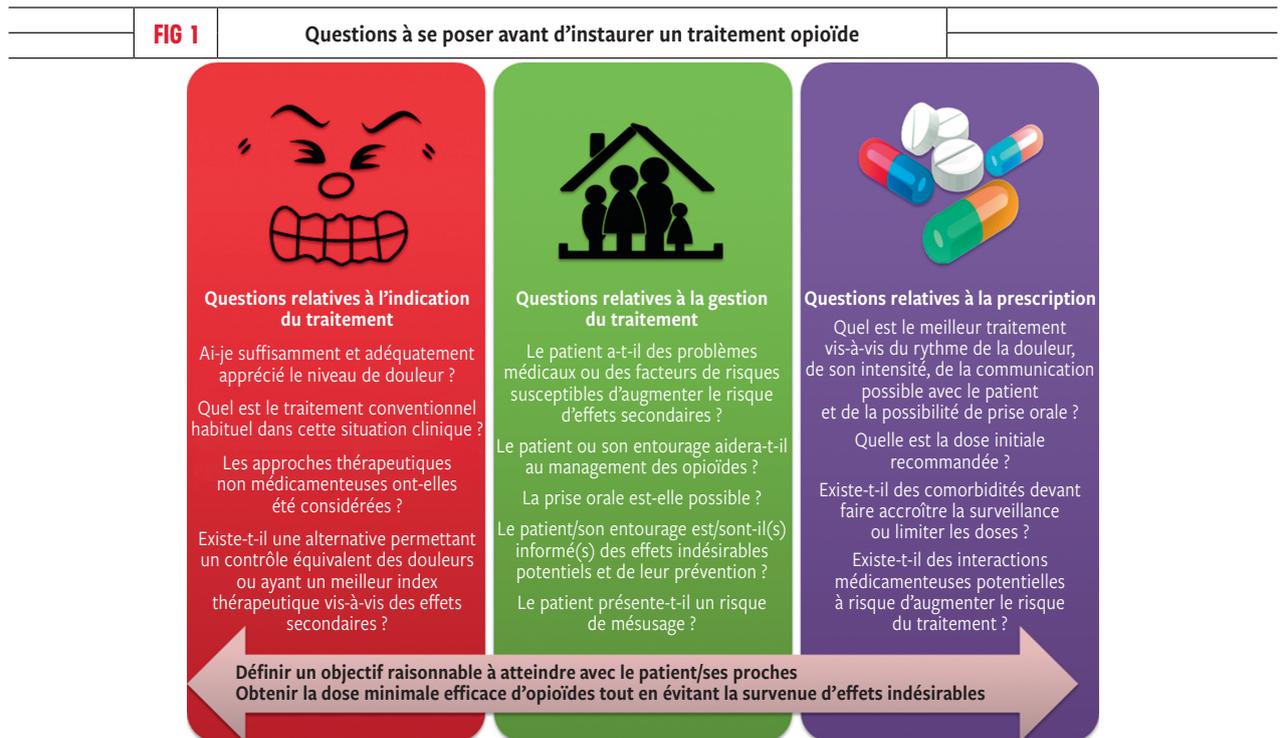
Rappelons également que le risque de mésusage est moins fréquent chez la personne âgée, mais compte tenu de l'augmentation de prescription dans cette population, ce risque ne doit pas être négligé.

BIEN PRESCRIRE DANS LES POPULATIONS VULNÉRABLES

Règles communes de prescription

Lorsque l'indication d'un traitement par opioïdes au long cours est abordée, le praticien doit évaluer ses propres ressources vis-à-vis du management de cette prescription et ne pas hésiter à solliciter un médecin spécialiste de la douleur. Le traitement en lui-même doit susciter différentes questions (figure 1). Il est notamment important de définir l'objectif réaliste du traitement et d'obtenir la posologie minimale efficace d'opioïdes évitant la survenue d'effets indésirables.

Une attention doit être portée au choix de la forme galénique la plus adaptée pour faciliter la compliance. L'administration orale est à privilégier. Elle est parfois difficile chez le petit enfant qui refuse d'ouvrir la bouche et qui ne peut, avant 5-7 ans, avaler des comprimés ou des capsules, et chez le sujet âgé, en raison des troubles cognitifs qui peuvent limiter la par-



(Pixabay (<https://pixabay.com/fr/>) images gratuites, aucune attribution requise).

TABLEAU 3 Modalités de prescription des opioïdes

	Voies d'administration/galéniques	Délai d'action	Posologie initiale		Personne âgée	Réserves (R) et Doses maximales théoriques pour l'antalgie (DMT)*	Adaptation de posologies disponibles/à considérer selon l'activité du CYP2D6
			Enfant < 50 kg	Enfant > 50 kg et/ou > 12 ans			
Opioides faibles							
Codéine	Oral immédiat Cp 50 mg Cp 30 mg de codéine (+ 500 mg de paracétamol)	30-45 min	Hors AMM	Sujet âgé en bon état général: 30-50 mg 1-3 x/jour Sujet en mauvais état général/naïf en opiacés: 30-50 mg 1-2 x/jour		DMT: 240 mg/jour 120-180 mg/jour (IR)	PM (métaboliseur lent) et UM (métaboliseur ultrarapide): alternative médicamenteuse à considérer
				IR: Cl < 60: 30-50 mg 1-2 x/jour Cl < 30: 30-50 mg en dose unique Cl < 10: contre-indiqué			
Tramadol	Oral immédiat Cps 50 mg Cp 37,5 mg de tramadol (+ 325 mg de paracétamol) Flacon doseur 1 pression/12,5 mg Gtt 100 mg/1 ml/40 gtt	45-60 min	Dès 1 an 1-2 mg/kg 3-4x/jour	Sujet âgé en bon état général: 25 mg 3-4 x/jour Sujet mauvais état général/naïf en opiacés: 12,5 mg 3-4 x/jour		R en oral immédiat (max 3 R/jour): 10% de la dose quotidienne DMT: 8 mg/kg/jour (enfant) ou 400 mg/jour (sujet âgé) ou 200 mg (IR)	PM: alternative médicamenteuse à considérer IM (métaboliseur intermédiaire): risque de non-soulagement, augmentation de la dose à envisager ou alternative médicamenteuse UM: réduction de la dose de 30%, surveillance rapprochée des effets secondaires, ou alternative médicamenteuse à considérer
				50-100 mg 3-4 x/jour			
Oral retard	Cp 50/100/150/200/300 mg	60-180 min	Hors AMM	50-200 mg 2 x/jour			
Opioides forts							
Buprénorphine	Sublinguale Cp 0,2/0,4/2 mg	60-90 min	Hors AMM	0,2 mg 3 x/jour IR: pas d'adaptation		R en Cp sublingual (max 3R/jour): - Si < 1,2 mg/jour: 0,1-0,2 mg - Si > 1,2 mg/jour: 10% de la quotidienne DMT: 4 mg/jour	
	Transdermique Patch 35/52,5/70 µg/h	12-24 h	Hors AMM	Dose correspondant à l'antalgie stable avec de la buprénorphine à courte durée d'action Toutes les 48-72 h		R en Cp sublingual (max 3R/jour): - Si patch 35 µg: 0,1-0,2 mg - Au-delà: 10% de la dose quotidienne DMT: 4 mg/jour	
Fentanyl	Oral immédiat Cp à sucer avec applicateur buccal 200/400/600/800/1200/1600 µg Cp sublingual 100/200/400/600/800 µg	15 min	Hors AMM	Utilisation à réserver au cas où d'autres opioïdes à Li ne peuvent être utilisés: titration de la dose nécessaire lors d'un accès douloureux paroxystiques soit 200 µg toutes les 15 minutes jusqu'à soulagement de l'accès douloureux Sujet âgé en bon état général: Dose titrée 4-6 x/jour Sujet en mauvais état général/naïf en opiacés ou IR: 2-4 x/jour		DMT: tenant compte des apports en forme à libération prolongée et formes à libération immédiate identiques aux doses préconisées en transdermique	

*Doses maximales théoriques précisées dans le Compendium, en sachant que la posologie adaptée est celle qui permet de contrôler la douleur mais qu'en cas de doses élevées, la surveillance clinique doit être renforcée ou une modification de l'opioïde doit être envisagée. Il est nécessaire d'adapter les doses de réserves avec toute nouvelle prescription. Titration posologique: il est nécessaire d'augmenter par palier de 30% la dose quotidienne après utilisation des trois réserves. En pratique concernant les réserves, 10% de la dose totale ne correspond pas toujours à une dose administrable, il faut alors arrondir à la réserve minimale et réduire le nombre de réserves.

AMM: autorisation de mise sur le marché; Cl: clairance de la créatinine en ml/min; Cp: comprimé; Cps: capsule; DMT: dose maximale théorique; gtt: gouttes; h: heure; IR: insuffisance rénale; j: jour; max: maximum; min: minute; R: réserve.

		TABLEAU 3 (suite)				
Voies d'administration/ galéniques	Délai d'action	Posologie initiale		Personne âgée	Réserves (R) et Doses maximales théo- riques pour l'antalgie (DMT)*	Adaptation de posologies disponibles/à considérer selon l'activité du CYP2D6
		Enfant < 50 kg	Enfant > 50 kg et/ou > 12 ans			
Transdermique Patch 12/25/50/75/100 µg/h	4-12 h	Enfant < 50 kg	Dès 2 ans Chez les enfants tolérants aux opioïdes ayant été traités auparavant par au moins 30 mg d'équivalent de morphine orale par jour	Dose correspondant à l'antalgie stable mesurée avec la morphine, plutôt que le fentanyl à libération immédiate (conversion selon puissance équianalgésique) Toutes les 48-72 h	R en Cp de morphine (max 3 R/jour) : 10% de la dose quotidienne de fentanyl en équivalent morphine (ex. Patch 25 µg/h; R de morphine 10 mg) DMT: 300 µg/h (7200 µg/jour) IR: Cl < 30: 225 µg/h (5400 µg/jour) Cl < 10: 150 µg/h (3600 µg/jour)	
		Personne âgée				
Hydromorphone Oral immédiat Solution 1 mg/1 ml/20 gtt Cps 1,3/2,6 mg	30 min	Hors AMM		Sujet âgé en bon état général: 1 mg 6x/jour Sujet en mauvais état général/naïf en opiacés: 0,5 mg 6 x/jour IR: Cl < 60: 0,5 mg 6 x/jour Cl < 10: contre-indiqué	R en oral immédiat (max 3R/jour): 10% de la dose quotidienne DMT: pas de dose précisée	
		Hors AMM		Dose correspondant à l'antalgie stable avec de l'hydromorphone à courte durée d'action		
Morphine Oral immédiat Solution 10/20 mg/ml Cp 10/20 mg	30 min	0,2 mg/kg 6 x/jour ou 5 mg 6 x/jour		Sujet âgé en bon état général: 5 mg 6 x/jour Sujet en mauvais état général/naïf en opiacés: 2,5 mg 6 x/jour IR: Cl < 60: 2,5 mg 6 x/jour Cl < 30: 2,5 mg en dose unique	R en oral immédiat (max 3R/jour): 10% de la dose quotidienne DMT: pas de dose précisée	
		! < 1 mois: 0,05-0,1 mg/kg 6 x/jour		Dose correspondant à l'antalgie stable avec de la morphine à courte durée d'action		
Oral retard Cp 10/30/60/100/200 mg Cps 20/30/50/60/100/120/200 mg Sachets 20/30/60/100/200 mg	4 h	0,2-0,6 mg/ kg 2 x/jour ou 10 mg 2 x/jour				
		0,3-0,6 mg/kg 2 x/jour ou 10 mg 2 x/jour				
Oxycodone Oral immédiat Cps 5/10/20 mg Cp orodispersibles 5/10/20 mg Solution 10 mg/ml	45-60 min	Hors AMM		Sujet âgé en bon état général: 1 mg 6x/jour Sujet en mauvais état général/naïf en opiacés: 1 mg 4 x/jour IR: Cl < 60: 1 mg 4 x/jour Cl < 10: 0,5 mg en dose unique	R en oral immédiat (max 3R/jour): 10% de la dose quotidienne DMT: pas de dose précisée	PM, IM, UM: alternative médicamenteuse à considérer
		Hors AMM		Dose correspondant à l'antalgie stable avec de l'oxycodone à courte durée d'action		
Oral retard Cps 5/10/20/40/80 mg Cp 5/10/20/40/80 mg	45 min					

TABLEAU 3
(suite)

	Voies d'administration/ galéniques	Délai d'action	Posologie initiale		Personne âgée	Réserves (R) et Doses maximales théo- riques pour l'antalgie (DMT)*	Adaptation de posologies disponibles/à considérer selon l'activité du CYP2D6
			Enfant < 50 kg	Enfant > 50 kg et/ou > 12 ans			
Oxycodone +naloxone	Oral retard Cp 5+2,5/10+5/20+10/40+20/60 +30/80+40 mg	4 h	Hors AMM		Dose correspondant à l'antalgie stable avec de l'oxycodone à courte durée d'action	R en oral immédiat (max 3R/jour) : 10% de la dose quotidienne DMT: pas de dose précisée	
Tapentadol	Oral immédiat Solution 20 mg/ml Cp 50/75/100 mg	40-50 min	Hors AMM		Sujet âgé en bon état général: 50-100 mg 2-3 x/jour Sujet en mauvais état général/naïf en opiacés: 50 mg 2-3 x/jour IR: Cl < 30: 25 mg 2-3 x/jour Cl < 10: contre-indiqué	R en oral immédiat (max 3R/jour) : 10% de la dose quotidienne DMT: 700 mg	
	Oral retard Cp 25/50/100/150/200/250 mg	2-5 h			Sujet âgé en bon état général: 50-100 mg 2 x/jour Sujet en mauvais état général/naïf en opiacés: 50 mg 2 x/jour IR: Cl < 30: 25 mg 2 x/jour Cl < 10: contre-indiqué		

ticipation active à la prise du traitement, quand il ne s'agit pas d'authentiques troubles de déglutition. Dans ce cas, les formes liquides (solution, gouttes) éventuellement les poudres ou granulés sont à privilégier. On veillera à éviter d'écraser les médicaments en particulier s'il s'agit de forme retard.

Les approches non médicamenteuses doivent être envisagées dans la mesure où elles participent à l'amélioration de la douleur et de son caractère désagréable. De la même façon, la combinaison à d'autres analgésiques peut se discuter en fonction du contexte (myorelaxants, anti-inflammatoires, co-analgésiques), en fonction de la pathologie considérée et de la stratégie antalgique appliquée, et en fonction des recommandations.

Les enjeux et les modalités de prescription des opioïdes sont très différents entre l'enfant et le sujet âgé (tableau 3).

Bien prescrire les opioïdes chez l'enfant

Actuellement, seuls trois opioïdes possèdent une autorisation de mise sur le marché en suisse: le tramadol, dès l'âge d'un an, le fentanyl, dès l'âge de deux ans sous sa forme transdermique, et la morphine.

Le tramadol est le traitement de premier choix lors de douleurs nociceptives modérées après échec du paracétamol et des anti-inflammatoires. Cependant, au vu des inquiétudes actuelles en lien avec la variabilité d'activité du CYP2D6, il semble raisonnable de mettre tout en œuvre pour limiter le risque d'effets indésirables. La détermination de l'activité du CYP2D6 dans le cas de douleurs chroniques ou de douleurs pouvant être anticipées devrait être effectuée afin de permettre une adaptation personnalisée de la dose de tramadol selon le profil métabolique, et d'éviter sa prescription chez les enfants UM et PM.³¹ Lorsque l'activité du CYP2D6 n'est pas connue, l'administration de tramadol devrait se faire à la posologie la plus faible (1 mg/kg/dose, 3 à 4 fois par jour). Une surveillance de la tolérance initiale, pendant les quatre premières heures par des soignants informés des risques, devrait être effectuée.

Hors de ces situations, ainsi que chez les enfants présentant des facteurs de risque de dépression respiratoire (âge inférieur à un an, syndrome d'apnées du sommeil, obésité), ou des antécédents d'inefficacité ou d'intolérance au tramadol, la morphine, à la posologie la plus faible avec un intervalle d'au moins quatre heures (0,2 mg/kg/dose, 6 fois par jour chez l'enfant de plus d'un mois, 0,05-0,1 mg/kg/dose, 6 fois par jour chez l'enfant de moins d'un mois) devrait être préférée. Une surveillance de la tolérance initiale, pendant les quatre premières heures par des soignants informés des risques, devrait être effectuée. Les parents doivent être correctement informés du bon usage des opioïdes.

Dans la situation, plus rare, des douleurs nociceptives sévères chroniques, le fentanyl par voie transdermique peut être prescrit chez l'enfant dès deux ans, sous réserve d'une tolérance préalable aux opioïdes correspondant à 30 mg d'équivalent de morphine orale par jour. Certaines précautions doivent être respectées lors de l'utilisation du fentanyl par voie transdermique chez le petit enfant pour éviter un surdosage

accidentel, notamment en touchant et mettant à la bouche le patch. En effet, l'absorption par la muqueuse buccale est plus de 30 fois supérieure à celle de la voie transdermique. Ainsi, le patch doit être placé de préférence sur le haut du dos, par un adulte sensibilisé par cette problématique qui s'assurera régulièrement de la bonne adhésion du patch.

Bien prescrire les opioïdes chez le sujet âgé

Alors que l'usage des opioïdes forts dans le cadre des douleurs cancéreuses est établi, il a été longtemps discuté dans les douleurs non cancéreuses. Au cours de la dernière décennie, des études et revues systématiques ont établi leur efficacité en 2^e ou 3^e ligne thérapeutique dans le traitement des douleurs persistantes d'origine musculosquelettique, incluant des douleurs d'arthrose,³² lombaires basses³³ et dans le management de douleurs neuropathiques.³⁴ Une revue systématique de la littérature montre que dans une population âgée de plus de 60 ans, traitée plus de six mois par opioïdes forts, 44% des sujets ont un soulagement de plus de 50%.²⁴

Ainsi, chez les sujets correctement sélectionnés et surveillés, le recours aux opioïdes faibles puis forts peut s'avérer utile, voire indispensable, après échec des traitements de première intention.

Tous les opioïdes forts semblent similaires en termes d'efficacité, quelle que soit l'indication. Le rythme, l'intensité et les caractéristiques de la douleur guideront la prescription ainsi que les comorbidités et les comédications.

Pour des douleurs nociceptives continues, des niveaux de concentration médicamenteuse stables sont les plus appropriés et des formes à libération prolongée sont utiles, en s'assurant qu'il n'y ait pas de perte d'effet en fin de dose, pouvant motiver au fractionnement des doses d'opioïdes à libération prolongée.

Le choix s'orientera vers des formes galéniques permettant l'obtention d'une analgésie rapide, et de durée courte pour des douleurs sévères épisodiques (par exemple, douleurs liées au soin), ou afin d'ajuster la dose d'opioïdes à libération prolongée. Des traitements «en réserve» peuvent manquer d'être administrés à des sujets ayant des troubles cognitifs, pour lesquels une programmation des prises médicamenteuses serait plus pertinente.

Chez les sujets ayant une fonction rénale altérée, il est suggéré de préférer les molécules ayant un métabolisme hépatique

conduisant à des métabolites inactifs, telles que la buprénorphine et le fentanyl. Des adaptations de doses sont nécessaires pour différentes molécules dès lors que la clairance est inférieure à 60 ml/min (**tableau 3**).

CONCLUSION

La prescription des opioïdes représente un défi thérapeutique chez l'enfant et le sujet âgé en termes de médecine personnalisée. Peu de solutions thérapeutiques sont actuellement recommandées chez l'enfant et des précautions de surveillance pour celles choisies sont de rigueur. Chez l'adulte, une variété de prescription d'opioïdes existe et il conviendra de choisir la meilleure prescription tenant compte des comorbidités, des comédications et des caractéristiques des douleurs. Le bénéfice de cette prescription est certain quand l'indication est bien posée et que les précautions énoncées dans cette revue et la surveillance rapprochée sont respectées.

Le traitement ne doit pas présenter les désavantages sur le plan moteur et psychosocial que la douleur en soi occasionne déjà et il sera reconsidéré en cas de non-atteinte des objectifs fixés et/ou en cas d'effets indésirables incompatibles avec la poursuite du traitement opioïde au «long cours».

Il est important de rappeler que le risque de dépendance et de tolérance existe également dans ces populations, et doit faire considérer l'aide d'un médecin spécialiste de la douleur dans la gestion des traitements prolongés. L'utilisation d'un calendrier thérapeutique en routine, à l'instauration du traitement et lors du suivi, permettrait de surveiller les mésusages potentiels.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le bénéfice de la prescription d'opioïdes est certain dans ces populations quand l'indication est bien posée
- De multiples précautions et une surveillance rapprochée sont indispensables
- L'objectif du traitement est essentiel à définir en vue d'obtenir la dose minimale efficace en évitant la survenue d'effets indésirables
- Le risque de dépendance et de tolérance existe dans ces populations et doit être surveillé

1 Doesburg SM, Chau CM, Cheung TP, et al. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain* 2013;154:1946-52.

2 Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Management* 2014;4:57-67.

3 Wollgarten-Hadamek I, Hohmeister J, Demirakca S, et al. Do burn injuries during infancy affect pain and sensory sensitivity in later childhood? *Pain*

2009;141:165-72.

4 Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JA, et al. Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain* 2000;87:51-8.

5 Thomas E, Peat G, Harris L, et al. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults: cross-sectional findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorStOP). *Pain* 2004;110:361-8.

6 **Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Ger Soc* 2009;57:1331-46.

7 Pickering G, Jourdan D, Eschalié A, et al. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontol* 2002;48:112-8.

8 Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347:1094-103.

9 Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, et al. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paed Anaes* 2006;16:258-65.

10 Bradford LD. CYP2D6 allele frequency

in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002;3:229-43.

11 Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinetics* 2009;48:689-723.

12 Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *J Am Coll Med Gen* 2017;19:69-76.

13 Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies:

pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496-526.

14 *Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 2013;17:165-84.

15 Rollason V, Samer C, Piguet V, et al. Pharmacogenetics of analgesics: toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics* 2008;9:905-33.

16 Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-67.

17 Gressler LE, Hammond DA, Painter JT. Serotonin syndrome in tapentadol literature: systematic review of original research. *J Pain Pall Care Pharmacother* 2017;31:228-36.

18 Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015;18:395-400.

19 Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, et al. New evidence about an old drug--risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 2013;368:2155-7.

20 Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012;129:e1343-7.

21 **US Food and Drug Administration. Drug Safety Communication. (2017). FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. Disponible sur: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf

22 Allareddy V, Rampa S, Allareddy V. Opioid abuse in children: an emerging public health crisis in the United States! *Ped Res* 2017;82:562-3.

23 Gaither JR, Leventhal JM, Ryan SA, et al. National trends in hospitalizations for opioid poisonings among children and adolescents, 1997 to 2012. *JAMA Ped* 2016;170:1195-201.

24 Papaleontiou M, Henderson CR, Turner BJ, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Ger Soc* 2010;58:1353-69.

25 Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Am Pain Soc* 2002;3:377-84.

26 Santiago TV, Edelman NH. Opioids and breathing. *J Applied Physiol* 1985;59:1675-85.

27 *Gupta K, Prasad A, Nagappa M, et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression and failure to rescue: a review. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31:110-9.

28 *Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005;6:432-42.

29 Centre National de Ressource de lutte contre la douleur. www.cnrdr.fr/Opioides-forts-traitement-ou.html#_ftn4

et al. Validation of a screener and opioid assessment measure for patients with chronic pain. *Pain* 2004;112:65-75.

31 **Rodieux F, Vutskits L, Posfay-Barbe KM, et al. When the safe alternative is not that safe: tramadol prescribing in children. *Front Pharmacol* 2018;9:148.

32 Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957-65.

33 Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:116-27.

34 McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Sys Rev* 2013;Cd006146.

* à lire

** à lire absolument

Cette publication fait un bilan des modalités de prescription des opioïdes chez les enfants et les personnes âgées disponibles et enregistrés en Suisse. Ce bilan n'est donc pas strictement superposable aux modalités applicables sur le territoire Français et vous est remis à titre d'information

Cet article est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par les laboratoires ETHYPHARM