



# Rotation des opioïdes : de la théorie à la pratique

## Recommandations interdisciplinaires du réseau douleur des HUG



Rev Med Suisse 2011 ; 7: 1400-6

L. Roulet  
C. Luthy  
N. Garin  
L. Di Pollina  
de Gold  
D. Zoccatelli  
M. Escher Imhof  
J. Desmeules  
V. Piguet

### Opioid rotation : from theory to practice Interdisciplinary guidelines from the Geneva University Hospitals pain network

Opioids are widely used to treat moderate to severe pain of cancer or non cancer origin. Although opioids provide an adequate analgesia in many patients, their use can be limited by inefficacy and/or intolerable side effects. Opioid rotation is one of the strategies that have been proposed to overcome these therapeutic difficulties. This article revisits the concept of opioid rotation, from pharmacological rational to clinical application.

Les opioïdes sont largement utilisés pour traiter les douleurs modérées à sévères d'origine cancéreuse ou non cancéreuse. Si leur emploi permet d'obtenir une antalgie adéquate chez de nombreux patients, une inefficacité et/ou des effets indésirables intolérables limitent parfois leur utilisation. La rotation des opioïdes est une stratégie proposée pour pallier ces limitations. Cet article revoit le concept de rotation des opioïdes, du rationnel pharmacologique aux modalités pratiques.

### INTRODUCTION

Les opioïdes sont largement utilisés pour traiter les douleurs modérées à sévères d'origine cancéreuse ou non cancéreuse. Si leur emploi permet d'obtenir une antalgie adéquate chez la majorité des patients, des effets indésirables intolérables peuvent limiter leur utilisation. La rotation des opioïdes est une stratégie proposée pour pallier ces limitations. Pour l'heure, il n'existe pas d'étude randomisée et contrôlée testant l'efficacité de la rotation des opioïdes, pas plus que d'étude comparant les différentes méthodes de rotation entre elles ou les différents opioïdes.<sup>1</sup> Ces lacunes tiennent au fait que la rotation des opioïdes a été principalement utilisée chez des patients en soins palliatifs, mais aussi aux difficultés méthodologiques de telles études qui sont liées à la population concernée ou aux différences de pharmacocinétique et de formulation des opioïdes comparés.<sup>1</sup> Si cette pratique s'est largement répandue

en clinique, son rationnel repose donc essentiellement sur des rapports de cas et des études rétrospectives ou prospectives non contrôlées. Cet article revoit le concept de rotation des opioïdes, du rationnel pharmacologique aux modalités pratiques.

### CONTEXTE DE LA ROTATION DES OPIOÏDES

Les opioïdes sont des substances naturelles ou synthétiques dérivées de l'opium, utilisées principalement comme antalgiques. Pour les opioïdes faibles ou forts (paliers II et III de la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)), la posologie maximale est déterminée par l'efficacité antalgique et les effets indésirables. Face à la survenue d'effets indésirables, les différentes stratégies sont :

- la correction des causes contributives (déshydratation, troubles hydro-électrolytiques...);
- la révision et l'adaptation des comédications;
- le traitement des effets indésirables des opioïdes (laxatifs, antiémétiques...);
- l'utilisation judicieuse de médicaments adjuvants, par exemple pour traiter une composante inflammatoire ou neuropathique;
- la modification de la voie d'administration de l'opioïde.

Lorsque les mesures prises sont insuffisantes et que le rapport efficacité/tolérance reste défavorable, il convient de remplacer l'opioïde initialement choisi par



un autre, réalisant ainsi une rotation d'opioïdes. L'objectif est la disparition des effets indésirables tout en conservant une antalgie adéquate.<sup>1-3</sup>

Six opioïdes sont principalement décrits dans la littérature pour une rotation: la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, le fentanyl, la buprénorphine et la méthadone.

## RATIONNEL PHARMACOLOGIQUE DE LA ROTATION DES OPIOÏDES

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'amélioration du rapport antalgie/effets indésirables obtenue lors d'une rotation d'opioïdes.

### Affinité pour les récepteurs opioïdiques

Les opioïdes se lient à des récepteurs spécifiques dont les principaux sont les récepteurs  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) et  $\kappa$  (kappa). L'effet antalgique comme les effets indésirables sont principalement dus à la liaison aux récepteurs  $\mu$ . Cependant, chaque molécule-mère et les métabolites actifs possèdent une affinité et une sélectivité propres vis-à-vis des trois récepteurs opioïdiques; le profil de liaison aux récepteurs  $\mu$  varie ainsi d'un facteur 200 à 300 entre les principaux opioïdes.<sup>4,5</sup> La rotation permettrait de modifier le profil d'action et de retrouver ainsi une efficacité antalgique en minimisant les effets indésirables. De plus, les effets antalgiques de certains opioïdes, telle la méthadone, proviennent d'une action agoniste sur les récepteurs opioïdiques et antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).<sup>6</sup>

### Caractéristiques pharmacocinétiques des opioïdes

Le changement d'opioïde permet d'utiliser une molécule avec un profil pharmacocinétique différent en modifiant ainsi l'action antalgique et/ou la tolérance du traitement.

#### Absorption et distribution

Certains opioïdes, tels que la morphine, sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), une protéine de transport transmembranaire qui module le transport à travers de nombreuses barrières tissulaires, principalement intestinales et cérébrales. Ainsi, l'inhibition ou l'induction de la P-gp peut théoriquement moduler l'effet analgésique en modifiant les concentrations des opioïdes au niveau sanguin et cérébral.<sup>7</sup>

La morphine est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique; ce passage reste toutefois limité compte tenu de sa faible liposolubilité, de sa liaison aux protéines plasmatiques, de sa conjugaison rapide avec l'acide glucuronique et de son ionisation, alors que le fentanyl est très lipophile et traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique.<sup>7</sup>

#### Métabolisme

Le métabolisme hépatique des différents opioïdes fait intervenir des enzymes de phase I (cytochromes P450) et de phase II (glucuroconjugaison) (tableau 1). Des effets toxiques pourraient être en rapport avec certains métabolites. Par exemple, le métabolisme hépatique de la morphine conduit principalement à deux métabolites glucurono-

**Tableau 1. Profil métabolique des opioïdes forts**

(Adapté de réf.<sup>7</sup>).

CYP: isoenzyme du cytochrome P450.

|                      | Métabolisme hépatique (voies principales)                                    | Métabolites actifs ayant une importance clinique démontrée à ce jour |
|----------------------|--|--|
| <b>Morphine</b>      | Glucuroconjugaison   | Morphine-6-glucuronide   |
| <b>Hydromorphone</b> | Glucuroconjugaison   | Non  |
| <b>Oxycodone</b>     | • Bioactivation par le CYP2D6<br>• Substrat majeur du CYP3A4/5               | Oxymorphone  |
| <b>Fentanyl</b>      | Substrat majeur du CYP3A4/5  | Non  |
| <b>Buprénorphine</b> | • Substrat du CYP3A4/5<br>• Glucuroconjugaison                               | Non  |
| <b>Méthadone</b>     | Substrat majeur des CYP3A4/5 et CYP2B6; mineur des CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6 | Non  |

conjugués dont l'un (morphine-6-glucuronide) présente une activité opioïdique en se liant aux récepteurs  $\mu$ , alors que l'action de l'autre (morphine-3-glucuronide) reste peu claire chez l'homme mais provoque dans certaines études animales une hyperalgésie et des convulsions.<sup>7</sup>

### Polymorphisme génétique

On considère qu'il existe un polymorphisme génétique lorsque des différences dans l'expression d'un gène sont mises en évidence avec une fréquence supérieure à 1% de la population. La variabilité interindividuelle dans la réponse aux opioïdes en termes d'efficacité et de tolérance procède en partie de ce phénomène. Plusieurs polymorphismes génétiques contribuent en effet à moduler la réponse aux opioïdes, en particulier ceux affectant leurs cibles thérapeutiques et leur pharmacocinétique.

Les conclusions des études décrivant l'effet des polymorphismes génétiques de la P-gp et des récepteurs  $\mu$  sur l'efficacité et/ou les effets indésirables des opioïdes divergent.<sup>8,9</sup>

Le polymorphisme génétique des cytochromes P450 (CYP) joue par contre un rôle important en clinique. En effet, une déficience au niveau de ce système enzymatique (métaboliseurs lents) peut conduire à une accumulation de la molécule-mère et donc à une diminution de l'efficacité des opioïdes qui doivent être bioactivés; ceci peut s'observer avec l'oxycodone, dont le métabolisme passe par le CYP2D6 et conduit à un métabolite actif, l'oxymorphone.<sup>10</sup>

Enfin, un polymorphisme génétique a été décrit pour certaines enzymes de conjugaison dont l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT2B7, enzyme responsable de la conjugaison de la morphine), sans que son importance clinique ne soit pour l'heure clairement établie.

## ROTATION DES OPIOÏDES EN PRATIQUE

### Indications

Le recours à la rotation d'opioïdes ne doit être envisagé qu'après avoir éliminé d'autres causes potentiellement trai-



## Tableau 2. Situations cliniques justifiant le recours à la rotation d'opioïdes

(Adapté de réf.<sup>11</sup>).

### Survenue d'effets indésirables intolérables (que la douleur soit contrôlée ou non)

- Effets neurologiques (sommolence, vertiges, euphorie, agressivité, tolérance, dépendance, hyperalgésie)
- Effets respiratoires (bradypnée, dépression respiratoire)
- Effets gastro-intestinaux (constipation, nausées, vomissements)

### Compliance inadéquate

- Difficulté à avaler les comprimés/capsules
- Difficultés de prise liées à un trouble de la vue ou de la préhension
- Représentations du patient

### Difficultés pharmacologiques ou galéniques

- Introduction d'un nouveau traitement à l'origine d'une interaction médicamenteuse
- Apparition d'un syndrome de malabsorption
- Pose d'une sonde nasogastrique à but de nutrition

tables à l'origine des effets indésirables ou de l'inefficacité thérapeutique (tableau 2).

## Choix de l'opioïde

La connaissance de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique des différents opioïdes, ainsi que des comorbidités et comédications du patient, permet le choix de l'opioïde le plus adéquat. Le cadre de prise en charge du patient (hospitalisation, ambulatoire, hospitalisation à domicile) est également un élément à considérer. En effet, la rotation doit être individualisée et ne peut pas reposer sur des critères prédéfinis permettant de privilégier l'ordre ou le choix des opioïdes.

## Voie d'administration

Le choix de la voie dépend de la forme galénique (tableau 3) ainsi que du délai et de la durée d'action (tableau 4) qui apparaissent comme étant les plus adaptés à

## Tableau 3. Différentes formes galéniques des opioïdes disponibles en Suisse

(Adapté d'après le Compendium suisse des médicaments, version online, avril 2011).

|                      | Forme sèche à libération immédiate | Forme sèche à libération prolongée | Forme buvable | Suppositoire | Dispositif transdermique | Forme injectable |
|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|--------------|--------------------------|------------------|
| <b>Morphine</b>      | CP                                 | CP, CA, SUP                        | SA, GB        | +            |                          | IV, IM, SC       |
| <b>Hydromorphone</b> | CA                                 | CP, CA                             | GB            |              |                          | IV, SC           |
| <b>Oxycodone</b>     | CA                                 | CP*                                | GB            |              |                          |                  |
| <b>Fentanyl</b>      | SL, SAB                            |                                    |               |              | +                        | IV               |
| <b>Buprénorphine</b> | SL                                 |                                    |               |              | +                        | IV, IM           |
| <b>Méthadone</b>     | CP                                 |                                    | GB            | +            |                          | IV, IM, SC       |

CP: comprimé; CA: capsule; SUP: suspension; SL: comprimé sublingual; SA: sachet; GB: gouttes buvables; IV: intraveineux; IM: intramusculaire; SC: sous-cutané; SAB: comprimé à sucer avec applicateur buccal.

\*Une forme retard associant de la naloxone à l'oxycodone est également disponible.

## Tableau 4. Délai et durée d'action des opioïdes forts

(Adapté de réf.<sup>7,12</sup>).

|                      | Voie d'administration   | Délai d'action  | Durée d'action                                       | Demi-vie*                                   |
|----------------------|---|---|--|---|
| <b>Morphine</b>      | • Orale (formes LI)<br>• Orale (formes LP)<br>• SC/IM<br>• IV | 30-90 min<br>1-3 heures<br>30-60 minutes<br>5 minutes | 4-7 heures<br>12-24 heures<br>4-5 heures<br>4 heures | 1,9 ± 0,5 heures<br>(M6G: 4,0 ± 1,5 heures) |
| <b>Hydromorphone</b> | • Orale (formes LI)<br>• Orale (formes LP)<br>• SC            | 30-60 minutes<br>3 heures<br>15 minutes               | 3-4 heures<br>12-24 heures<br>4-5 heures             | 2,4 ± 0,6 heures                            |
| <b>Oxycodone</b>     | • Orale (formes LI)<br>• Orale (formes LP)                    | 60 minutes<br>2-4 heures                              | 3-4 heures<br>12 heures                              | 2,6 ± 0,5 heures<br>(OM: 1-2 heures)        |
| <b>Fentanyl</b>      | • Transdermique<br>• IV                                       | 12-24 heures<br>5 minutes                             | 72 heures<br>30-60 minutes                           | 3,7 ± 0,4 heures                            |
| <b>Buprénorphine</b> | • Sublinguale<br>• Transdermique<br>• SC                      | 60-90 minutes<br>11-21 heures<br>30-60 minutes        | 6-8 heures<br>72-96 heures<br>6-8 heures             | 2,33 ± 0,24 heures                          |
| <b>Méthadone</b>     | • Orale<br>• SC/IM  | 2 heures<br>10-20 minutes                             | 2-10 heures<br>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.



la situation clinique.

La *voie orale* doit toujours être privilégiée. Lorsque la prise orale est impossible ou qu'il existe un doute sur l'absorption, la voie sous-cutanée est préférée, sauf si une chambre implantable ou une voie veineuse centrale est disponible, ou s'il existe une contre-indication (œdèmes généralisés, troubles sévères de la crase avec hématomes).

La *voie transdermique* est une alternative intéressante à la voie orale lorsque le traitement antalgique est équilibré. L'usage des dispositifs transdermiques n'est cependant pas dénué de risques. On veillera notamment à ne pas couper les dispositifs à réservoir. Il est possible de plier un patch matriciel en deux et de le fixer ensuite avec un pansement adhésif mais cette pratique ne permet pas d'assurer un dosage exact et reproductible. On évitera enfin tout contact de la zone de pose de tout type de patch avec des sources de chaleur externes directes (couvertures chauffantes...) ou indirectes (ensoleillement intense...).

#### Profil métabolique et risque d'interactions (tableau 1)

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, on favorisera la buprénorphine dont le métabolisme essentiellement hépatique conduit à une majorité de métabolites inactifs.<sup>5</sup>

En cas d'insuffisance hépatique sévère, on favorisera les opioïdes principalement glucuroconjugés, cette voie

métabolique étant moins précocement atteinte que l'activité des cytochromes en cas d'altération de la fonction hépatique.<sup>13</sup> Dans le cas de la morphine, il faut néanmoins aussi tenir compte d'une biodisponibilité orale augmentée lors d'une insuffisance hépatique du fait de l'altération de l'effet de premier passage hépatique.<sup>14</sup>

Les opioïdes substrats des isoenzymes du cytochrome P450 sont susceptibles de voir leur efficacité et leur tolérance affectées par des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces enzymes. Une vigilance toute particulière doit être portée à la prescription de méthadone en association à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou qui sont des inhibiteurs des CYP2B6, 2D6 et/ou 3A4 (risque d'accumulation de la méthadone).<sup>6</sup>

#### Dose de l'opioïde

De nombreuses tables d'équianalgésie sont disponibles pour la rotation des opioïdes. Celles-ci reposent sur des données de faible niveau de preuve (études non contrôlées, ouvertes). Il est hasardeux de se limiter à une application stricte des taux de conversion proposés.<sup>1,2,11</sup> Certaines de ces tables ont par exemple été établies à partir d'essais menés chez des patients traités pour une douleur aiguë à court terme, voire en dose unique, ou chez des patients atteints de cancer et traités par de faibles doses d'opioïdes. Ces résultats ne peuvent pas être directement

**Tableau 5a. Rapports d'équianalgésie des opioïdes forts par voie orale**

(Adapté de réf.<sup>3,6,15,16</sup>).

|                                |          |                  |                                       |
|--------------------------------|----------|------------------|---------------------------------------|
| Morphine PO                    | 5: 1     | Hydromorphone PO | 10 mg de MO ≈ 2 mg d'hydromorphone    |
| Morphine PO                    | 1-2: 1   | Oxycodone PO     | 10 mg de MO ≈ 5 mg d'oxycodone        |
| Morphine PO                    | 60-80: 1 | Buprénorphine SL | 15 mg de MO ≈ 0,2 mg de buprénorphine |
| Morphine PO 30-90mg/24 heures  | 4: 1     | Méthadone PO     | 10 mg de MO ≈ 7,5 mg de méthadone     |
| Morphine PO 90-300mg/24 heures | 8: 1     | Méthadone PO     | 100 mg de MO ≈ 12 mg de méthadone     |
| Morphine PO > 300mg/24 heures  | 12: 1    | Méthadone PO     | 300 mg de MO ≈ 25 mg de méthadone     |

PO: per os; SL: sublingual; MO: morphine.

Les exemples figurant dans ce tableau ne sont donnés qu'à titre indicatif; il convient d'individualiser la dose à chaque situation.

**Tableau 5b. Rapports d'équianalgésie des opioïdes forts par voie parentérale**

(Adapté de réf.<sup>3,15,16</sup>).

|                |           |                     |                                       |
|----------------|-----------|---------------------|---------------------------------------|
| Morphine SC/IV | 5: 1      | Hydromorphone SC/IV | 10 mg de MO ≈ 2 mg d'hydromorphone    |
| Morphine SC/IV | 30: 1     | Buprénorphine IV    | 10 mg de MO ≈ 0,3 mg de buprénorphine |
| Morphine SC/IV | 70-100: 1 | Fentanyl IV         | 10 mg de MO ≈ 100-150 µg de fentanyl  |
| Morphine SC/IV | 10-20: 1  | Méthadone IV        | 100 mg de MO ≈ 5-10 mg de méthadone   |

IV: intraveineux; SC: sous-cutané; MO: morphine.

Les exemples figurant dans ce tableau ne sont donnés qu'à titre indicatif; il convient d'individualiser la dose à chaque situation.

**Tableau 5c. Rapports d'équianalgésie des opioïdes forts par voie transdermique**

(Adapté de réf.<sup>17,18</sup>).

|             |            |                  |  |
|-------------|------------|------------------|--|
| Morphine PO | 100-115: 1 | Buprénorphine TD | 90 mg/24 heures de MO ≈ 35 µg/heure de buprénorphine |
| Morphine PO | 100: 1     | Fentanyl TD      | 60 mg/24 heures de MO ≈ 25 µg/heure de fentanyl      |

TD: transdermique; MO: morphine; PO: per os.

Les exemples figurant dans ce tableau ne sont donnés qu'à titre indicatif; il convient d'individualiser la dose à chaque situation.



**Tableau 6a. Cinq questions à se poser avant de pratiquer la rotation d'un opioïde A vers un opioïde B** (Adapté de réf.<sup>15</sup>).

|    |   |
|----|---|
| 1. | L'efficacité de l'opioïde A a-t-elle été évaluée suffisamment longtemps après son initiation ?  |
| 2. | Existe-t-il des alternatives à la rotation (traitement symptomatique d'un effet indésirable, changement de voie d'administration...)? |
| 3. | Le patient a-t-il déjà reçu d'autres opioïdes et si oui, quelle a été sa réponse au traitement ?                                      |
| 4. | Y-a-t-il des interactions potentielles entre l'opioïde B et le reste du traitement du patient ?                                       |
| 5. | Y-a-t-il des contre-indications potentielles entre l'opioïde B et les comorbidités du patient ?                                       |

transposés aux patients souffrant de douleurs chroniques cancéreuses ou non cancéreuses et traités au long cours par des doses parfois plus élevées. Les taux de conversion ne sont donc que des indicateurs généraux: ils doivent être ajustés aux caractéristiques du patient et de ses pathologies lors du passage d'un opioïde à un autre, ainsi qu'aux caractéristiques cinétiques des opioïdes. De plus, des taux de conversion différents ou variant en fonction du sens de la rotation ou de la durée de traitement ont été rapportés.<sup>15</sup> Ces différences peuvent notamment s'expliquer par l'hétérogénéité des types de douleurs, des patients ou des voies d'administration étudiés. Les doses équianalgésiques pour les principaux opioïdes forts utilisables en rotation sont présentées dans les **tableaux 5a, 5b et 5c**.

*En pratique*, il est conseillé de privilégier la sécurité. Aussi, on choisira la valeur la plus faible des coefficients de conversion et on appliquera un coefficient de réduction à la dose théorique calculée, variant généralement de 25 à 50% selon l'état clinique du patient et la dose de l'opioïde initial.<sup>2,11,15</sup>

## Suivi

Pour adapter au mieux les doses du nouveau traitement instauré à la réaction de chaque patient, il est important de réévaluer son efficacité et sa tolérance à l'état d'équilibre, soit après quatre demi-vies (**tableau 4**), puis régulièrement. On examinera l'intensité de la douleur et les répercussions sur l'activité du patient. En pratique, un ajustement de dose de  $\pm 15$  à 30% peut être nécessaire.

Pour évaluer la tolérance, on surveillera notamment l'apparition de signes de surdosage (altération de la vigilance, somnolence, myoclonies, hallucinations, cauchemars, diminution de la fréquence respiratoire) ou de sevrage (exacerbation des douleurs, irritabilité, crampes abdominales, diarrhées, sudation, tachycardie, douleurs musculaires).

## SYNTHÈSE

Les différentes étapes de la démarche de rotation sont résumées dans les **tableaux 6a et 6b**.

## CONCLUSION

L'indication à une rotation d'opioïdes s'appuie sur le fait que leurs profils pharmacodynamique et pharmacocinétique

**Tableau 6b. Trois étapes de la rotation d'un opioïde A vers un opioïde B** (Adapté de réf.<sup>3,15</sup>).

### Etape 1

- A. Evaluer la dose journalière de l'opioïde A et utiliser la table d'équianalgésie pour convertir cette dose en équivalent morphine orale et en déduire la dose journalière théorique de l'opioïde B
- B. Etre vigilant lorsque la rotation implique un changement de voie d'administration car peu de données sont disponibles pour valider les équivalences de doses proposées dans ces cas

### Etape 2

- A. **Après correction de la dose théorique par un coefficient de réduction de 25 à 50% selon la situation clinique**, initier le traitement par l'opioïde B à la dose finale ainsi obtenue
- B. Prescrire des réserves d'un opioïde à libération immédiate en complément jusqu'à la fin de la titration de l'opioïde B
- C. Informer le patient des bénéfices et des risques attendus de la rotation
- D. Surveiller la survenue de symptômes de surdosage (nausées, somnolence) ou de sevrage (diarrhées, douleurs diffuses, irritabilité)

### Etape 3

Réévaluer l'intensité de la douleur pour déterminer s'il convient d'ajuster la dose totale quotidienne par une augmentation ou une diminution de 15 à 30%

**Ne pas hésiter à faire appel à un spécialiste en cas de doute ou de difficulté**

diffèrent. Cette rotation ne devrait être retenue qu'après une évaluation soigneuse comprenant la recherche et la correction des facteurs métaboliques, l'ajustement de la médication et une prise en compte du contexte global du patient. La situation particulière de chaque malade (comorbidités, comédications) et les caractéristiques des différentes molécules à disposition dicteront la sélection de l'opioïde à privilégier. ■

## Implications pratiques

- > La rotation des opioïdes est une pratique pertinente dans certaines situations cliniques malgré l'absence de données d'un haut niveau de preuve pour la valider
- > La sélection de l'opioïde adéquat doit se baser sur les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des différentes molécules disponibles et du profil particulier de chaque patient
- > Les tables d'équianalgésie, si elles ont leur utilité pour guider la prescription, ne doivent pas faire perdre de vue la nécessité d'individualiser le traitement en fonction du contexte clinique; on prendra notamment soin de diminuer de 25 à 50% la dose théorique calculée afin de prévenir les risques de surdosage (effet indésirable le plus fréquent)
- > Comme lors de toute prescription d'opioïdes, des réévaluations fréquentes de l'efficacité et de la tolérance du nouveau traitement constituent un élément essentiel du suivi



## Adresse

Drs Lucien Roulet, Monica Escher Imhof  
et Valérie Piguet  
Pr Jules Desmeules  
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques  
Dr Christophe Luthy  
Service de médecine interne et réhabilitation  
Dr Nicolas Garin  
Service de médecine interne générale  
Dr Laura Di Pollina de Gold  
Service de médecine communautaire  
et premier recours  
Dr Davide Zoccatelli  
Service d'anesthésie-réanimation  
HUG, 1211 Genève 14  
lucien.roulet@hcuge.ch

## Bibliographie

- 1 \* Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004847.
- 2 \* Vissers KC, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: Where is the evidence? *Pain Pract* 2010;10:85-93.
- 3 Slatkin NE. Opioid switching and rotation in primary care: Implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2133-50.
- 4 Volpe DA, Tobin GA, Mellon RD, et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;59:385-90.
- 5 Budd K, Raffa RB. *Buprenorphine – The unique opioid analgesic*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme, 2005;5.
- 6 Trafton JA, Ramani A. Methadone: A new old drug with promises and pitfalls. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:24-30.
- 7 Yaksh TL, Wallace MS. Opioids, analgesia, and pain management. In Goodman et Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011;481-525.
- 8 Argoff CE. Clinical implications of opioid pharmacogenetics. *Clin J Pain* 2010;26(Suppl. 10):S16-20.
- 9 Walter C, Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain* 2009;146:270-5.
- 10 Samer CF, Daali Y, Wagner M, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 2010;160:919-30.
- 11 \* Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc expert panel on evidence review and guidelines for opioid rotation. Establishing «best practices» for opioid rotation: Conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:418-25.
- 12 Micromedex.
- 13 Begg EJ. *Instant clinical pharmacological*. 2nd ed. Malden: Blackwell Publishing, 2008;24.
- 14 Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:17-40.
- 15 Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, et al. Opioid equianalgesic tables: Are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* 2009;38:409-17.
- 16 Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: The science and the limitations of equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:426-39.
- 17 Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010;10:428-50.
- 18 Donner B, Zenz M, Tryba M, et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: A multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64:527-34.

\* à lire

\*\* à lire absolument