

## Comment manipuler les antalgiques morphiniques chez les patients consommateurs d'opiacés ou de produits de substitution ?

Il n'existe pas de recommandations officielles en matière de prise en charge de la douleur chez les consommateurs d'opiacés, ou de produits de substitution. En cas de douleurs justifiant l'emploi de thérapeutiques de palier III (morphiniques), quelques règles simples sont préconisées (cf. Encadré page suivante). Elles résultent des notions relatives à l'adaptation de l'organisme à l'exposition prolongée aux opiacés.

### L'accoutumance aux opiacés entraîne une tolérance<sup>1,2</sup>

La tolérance se traduit par une diminution, en intensité et en durée, de l'effet euphorisant, que le sujet va chercher à compenser par une augmentation des doses et/ou un rapprochement des prises. Hormis la constipation induite par les opiacés, peu touchée par ce phénomène de tolérance, la plupart de leurs actions sont concernées, et notamment leurs effets analgésiques et dépresseurs respiratoires. Il existe une tolérance croisée avec les produits de substitution (méthadone et buprénorphine) : elle est plus marquée sur leur activité antalgique qui est beaucoup plus fugace (4 à 8 heures) que pour la survenue d'une sensation de manque, dont le délai d'apparition est de l'ordre de 24 à 48 heures.

De ce fait, et contrairement à une notion parfois encore admise, l'exposition prolongée à ces substances ne procure pas une "couverture antalgique" qui rendrait le patient moins sensible à la douleur. La correction d'un phénomène douloureux pourra donc nécessiter des doses plus élevées et plus fréquentes d'analgésiques morphiniques.

### Facilitation de la douleur/hyperalgie aux opiacés<sup>1,2</sup>

La consommation chronique de morphiniques s'accompagne aussi de modifications "neuroplastiques" des récepteurs aux opiacés. L'existence d'un comportement addictif semble rendre l'expérience de la douleur moins supportable ; et, en présence d'une douleur aiguë, le toxicomane ne retirera pas la même satisfaction de la prise de sa drogue.

On parle de syndrome de facilitation de la douleur ou d'hyperalgie induite aux opiacés. Ceci a été démontré au moyen de tests spécifiques de résistance à la douleur<sup>1,2,3</sup>.

⇒ Par ce double mécanisme, la perception de la douleur n'est pas diminuée chez le patient consommateur de drogues ou de produits de substitution, mais tendrait à être augmentée. Sa prise en charge nécessitera donc, en général, des doses plus élevées.

### Antalgiques morphiniques et risque de rechute chez le toxicomane sevré<sup>1,2</sup>

Bien qu'il y ait peu d'études sur ce point, cette crainte est à considérer. Mais il y aurait davantage à redouter d'une prise en charge insuffisante de la douleur, qui, par le stress et l'appréhension qu'elle pourrait déclencher, placerait le patient en situation fragile, au risque de le faire replonger.

On parle de pseudoaddiction, ou de dépendance thérapeutique, générée par la crainte de la réapparition des douleurs ou de la survenue d'un syndrome de sevrage, plutôt que par la résurgence d'un comportement addictif.

### Addition des effets indésirables

#### - respiratoires et centraux<sup>1</sup>

Ce risque théorique n'a jamais été démontré cliniquement. Ceci peut s'expliquer, de nouveau, par le phénomène de tolérance. Une autre hypothèse est que la douleur ferait office "d'antagoniste-naturel" aux effets dépresseurs centraux et respiratoires des opiacés.

#### - infectieux<sup>4</sup>

La consommation d'opiacés favorise l'immunodépression. Celle-ci peut se trouver accentuée en cas de sevrage brutal, ainsi qu'au cours d'épisodes douloureux. Ces patients sont donc également exposés à une augmentation du risque infectieux. Certains analgésiques morphiniques sont réputés moins immunosuppresseurs (buprénorphine, hydromorphone, oxycodone, tramadol, ...)

## Principes et règles de la prise en charge de la douleur en cas de consommation d'opiacés ou de produits de substitution (en lien avec la structure de suivi du patient toxicomane)<sup>1,2</sup>

1. Pas d'interruption des apports : les substances illicites seront compensées sous surveillance et selon titration en "équivalents morphine". (La difficulté de connaître précisément les doses et la pureté de l'héroïne consommée rend délicate la détermination de cette correspondance. En 2004, 57 % de l'héroïne saisie en France était d'une pureté inférieure à 20 %, mais dans 15 % des cas elle était comprise entre 50 et 100 %<sup>5</sup>).
2. Couvrir à la fois les besoins liés à l'état de toxicomanie ou de sevrage, et ceux nécessaires à la gestion de la douleur (augmentés par rapport à la moyenne).
3. Adapter le traitement antalgique selon les principes généraux habituels :
  - Privilégier l'approche antalgique multimodale si indiquée : paracétamol, AINS, et adjuvants tels qu'antidépresseurs ou antiépileptiques appropriés. Un inhibiteur des récepteurs au NMDA (N-méthyl-D-aspartate), comme la kétamine, peut contribuer à "resensibiliser" l'organisme à l'action morphinique.
  - En chirurgie, recourir si possible à l'anesthésie locorégionale.
  - Ajuster par titration en se basant sur la mesure de la douleur (EVA, ou signes cliniques de souffrance ou de syndrome de manque pendant une anesthésie chirurgicale par ex : dilatation de la pupille, larmolement, rhinorrhée, sueurs, piloérection, tachycardie).
  - Associer le patient en tant qu'acteur de la gestion de ses douleurs (la PCA reste d'un emploi délicat chez le toxicomane non sevré)<sup>6</sup>.
4. Eviter les agonistes-antagonistes telle que la nalbuphine, en raison du risque de déplacement des produits de substitution des récepteurs  $\mu$ , pouvant provoquer un syndrome aigu de sevrage †.
  - † Vigilance en cas d'utilisation de la buprénorphine comme produit de substitution :
 

De par son activité agoniste-antagoniste, et sa forte affinité aux récepteurs, caractérisée par une faible vitesse de fixation et de dissociation, le résultat de son association aux antalgiques morphiniques est assez imprévisible.

    - Pour des douleurs de courte durée : continuer la buprénorphine et utiliser un analgésique de courte durée d'action (morphine rapide par ex).
    - Si indiqué, utiliser la buprénorphine pour l'analgésie (Temgésic®), en répartissant les prises en 4 fractions journalières et en augmentant les doses.
    - Ou suspendre la buprénorphine et compenser par la méthadone et/ou un opiacé analgésique suivant titration ; et gérer symétriquement l'arrêt de l'analgésique et la réintroduction de la buprénorphine de substitution.

**Michel Le Duff**  
Pharmacien

### Références

1. DP. Alford, P. Compton, JH Samet.  
Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy.  
Ann Intern Med 2006 ; 2 (144) : 127-34.
2. S. Mitra, RS. Sinatra.  
Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient.  
Anesthesiology 2004 ; 1 (101) : 212-27.
3. P. Compton, C. Charuvastra, K. Kintaudi, W. Ling.  
Pain responses in methadone-maintained opioid abusers.  
Journal of Pain and Symptom Management 2000 ; 4 (20) : 237-245.
4. K. Budd, E. A. Shipton  
Acute pain the immune system and opioimmunosuppression  
Acute Pain 2004 ; 6 : 123-135.
5. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies  
2004 National Report to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point.  
Disponible sur <http://www.emcdda.europa.eu/?nNodeID=45>
6. JF. Favarel-Garrigues, D. Roturier.  
Anesthésie et toxicomanies.  
[http://www.aidara.org/JARCA\\_06/Anesth%C3%A9sie%20et%20toxicomanies.doc](http://www.aidara.org/JARCA_06/Anesth%C3%A9sie%20et%20toxicomanies.doc)

## Simplifier les pratiques pour un meilleur usage des ampoules injectables

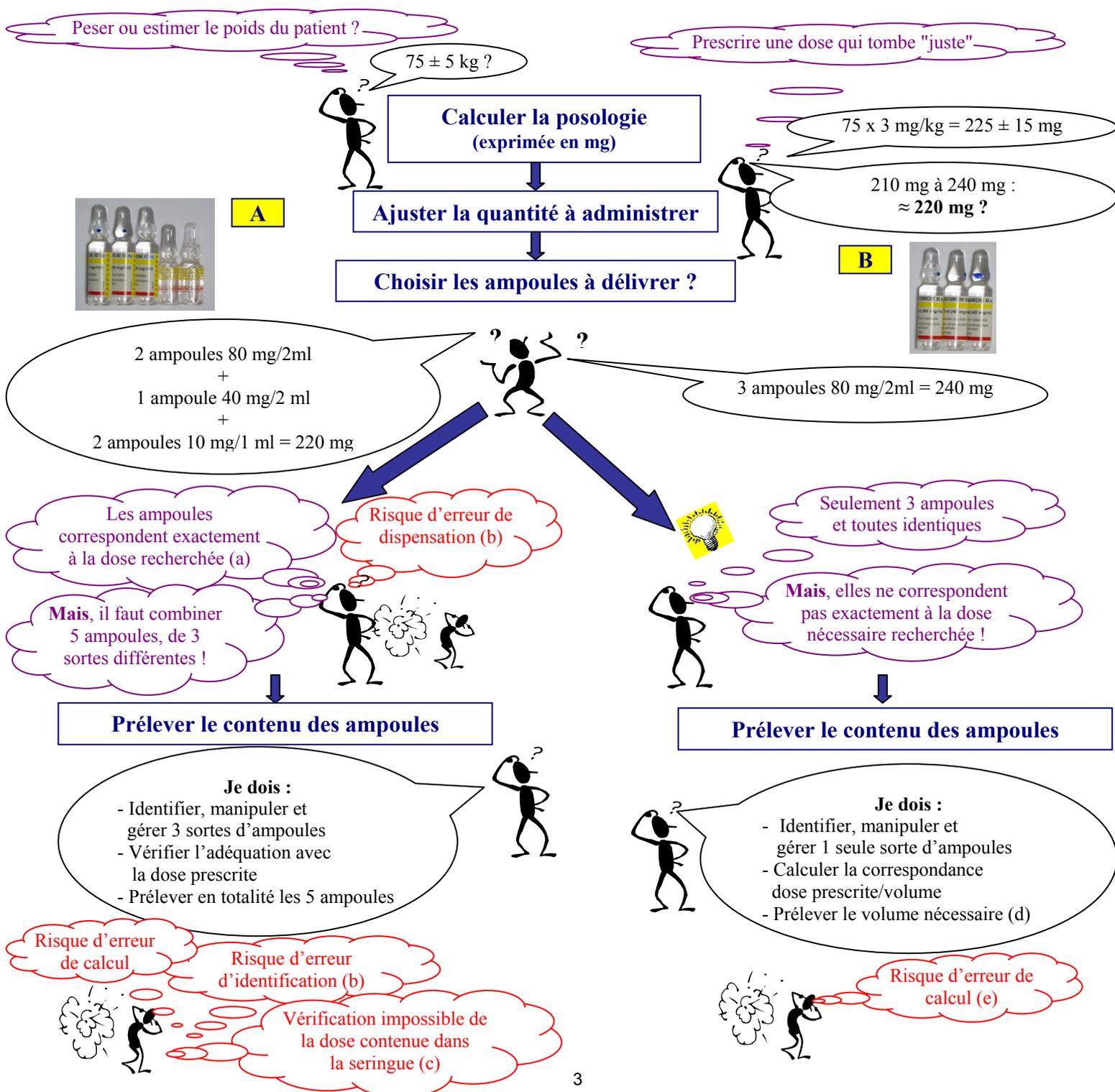
De la prescription à l'administration au patient d'un médicament injectable, il peut exister plusieurs modalités de mise en œuvre du traitement. La lecture attentive de l'étiquetage des produits n'est qu'un élément parmi ceux susceptibles d'intervenir dans la qualité et la sécurité thérapeutiques. Chacune des étapes consécutives comporte ses propres facteurs opératoires qui, considérés isolément, peuvent ne pas aboutir finalement à une application optimale de la prescription.

Prenons l'exemple de la *Gentamicine* injectable disponible sous diverses combinaisons de dosages, volumes et concentrations (Tableau 1).

Tableau 1 : Présentation disponible des ampoules injectables de *Gentamicine*

Dosage	10 mg	40 mg	80 mg	160 mg
Volume	1 ml	2 ml	2 ml	2 ml
Concentration	10 mg/ml	20 mg/ml	40 mg/ml	80 mg/ml

### Différentes possibilités de mettre en œuvre un traitement de *Gentamicine* à 3 mg/kg



- (a) Selon le dossier d'AMM, pour les ampoules de *Gentamicine*, le laboratoire peut s'accorder une marge de  $\pm 10\%$  sur la concentration de la solution, et une tolérance sur le volume de remplissage de  $+10\%$ .

Le laboratoire contacté s'impose une marge plus étroite,  $\pm 5\%$  sur la concentration (incertitude utilisée dans l'application suivante)

Si l'on considère notre exemple : 220 mg

- A** - Avec 2 ampoules à 80 mg, 1 ampoule à 40 mg et 2 ampoules à 10 mg, la dose totale varie entre 209 et 254 mg.
- B** - Avec 3 ampoules à 80 mg, la dose totale varie entre 209 et 231 mg (l'incertitude sur le volume n'intervient plus)

Le sentiment de justesse liée à la dispensation de la dose exacte en adaptant les ampoules n'est qu'illusoire puisqu'il ne tient pas compte des incertitudes liées au fabricant.

- (b) Le nombre d'ampoules à gérer est important : 5 ampoules de 3 sortes différentes pour une dose de 220 mg.  
Le risque d'erreur et de confusion augmente en proportion du nombre d'unités délivrées et des difficultés à les distinguer, du côté pharmacie comme du côté infirmier.
- (c) Le mélange de soluté provenant d'ampoules de *Gentamicine* de concentrations différentes ne permet pas de tracer la concordance entre le volume et la dose.

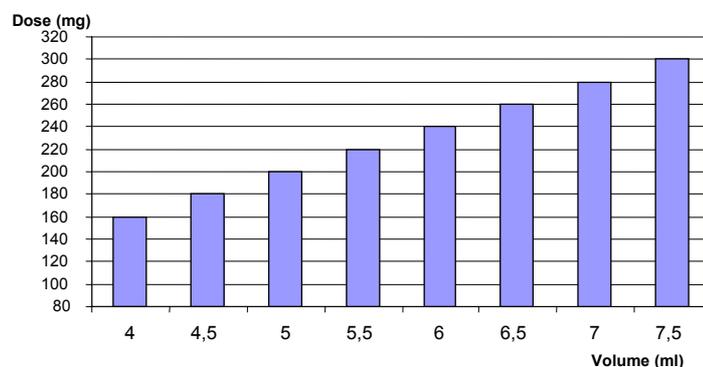
La vérification, par sécurité, de la correspondance entre le volume et la quantité administrée n'est plus possible.

- (d) La contenance des seringues n'est pas toujours adaptée pour prélever une dose précise : 210 mg correspondent à 5,25 ml. Les seringues de 10 ml ne permettent pas cette précision de 0,25 ml (estimation entre 2 graduations de 0,5 ml).

Utiliser des seringues différentes (1 de 5 ml et 1 de 1 ml) augmente le risque de contamination bactérienne, d'erreur et n'augmente probablement pas la précision.

- (e) La conversion de la dose en volume peut être source d'erreur. La production d'une table de conversion des doses en volumes permet de l'éviter (**Schéma 1**).

**Schéma 1 : Table de correspondance dose/volume : 0,5 ml pour 20 mg**



Le cumul des approximations réalisées (approximation sur le poids du patient, ajustement à la dizaine de mg la plus proche, incertitude liée au contenu des ampoules, approximation du volume prélevé, ...) conduit à administrer une quantité de *Gentamicine* variable, et fait encourir au patient des risques divers selon le mode opératoire choisi.

Il faut privilégier la simplicité et la réduction du risque d'erreur :

- Se limiter au référencement d'un seul type d'ampoules de *Gentamicine* (les ampoules de *Gentamicine* à 80 mg/2 ml constituent-elles un bon compromis ?)
- Prescrire des doses correspondant à un volume facile à mettre en œuvre : exemple, si l'on choisit des ampoules à 80 mg/2 ml, on obtient pour des prescriptions effectuées en multiples de 20 mg, des volumes échelonnés de 0,5 ml en 0,5 ml : 200 mg/5 ml, 220 mg/5,5 ml...
- Mettre à disposition du personnel soignant des outils comme une table pour convertir facilement la dose prescrite en volume.

**François-Xavier Rose**  
Pharmacien

**Elise Morichon**  
Interne en Pharmacie