

Pharmacologie des analgésiques pour la pratique – 2^e partie: opioïdes

Matthias E. Liechti

Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

Quintessence

- Dans l'insuffisance rénale grave (GFR <30 ml/min), ce sont d'abord la buprénorphine, l'hydromorphone, le fentanyl et la méthadone qui peuvent être envisagés. Les autres opioïdes ne doivent être utilisés qu'à doses réduites, voire pas du tout.
- Les opioïdes faibles, codéine et tramadol, sont des médicaments ayant des métabolismes et profils d'action complexes, avec une variabilité interindividuelle, un important potentiel d'interaction et un risque d'accumulation dans l'insuffisance rénale.
- Les métabolites actifs de la morphine peuvent s'accumuler dans l'insuffisance rénale.
- La buprénorphine est l'opioïde de première intention chez les patients âgés et/ou en insuffisance rénale, mais elle n'existe qu'en patch sous forme retard.
- Le fentanyl, malgré son métabolisme hépatique, peut s'accumuler dans l'insuffisance rénale. Avec le fentanyl percutané, les adaptations posologiques et rotations d'opioïdes doivent se faire lentement, à cause de sa longue demi-vie. Ce n'est qu'après plusieurs jours que les concentrations plasmatiques se stabilisent.
- L'hydromorphone est un opioïde particulièrement indiqué pour les patients gériatriques et polymorbides.
- La méthadone ne doit généralement être utilisée qu'avec prudence comme analgésique ou pour la substitution, en raison de sa demi-vie prolongée et variable, avec risque d'accumulation.

Opioïdes

Efficacité

Les opioïdes sont subdivisés en peu (faibles) et très puissants (forts). Ils sont efficaces aussi bien contre les violentes douleurs cancéreuses que dans les douleurs non cancéreuses et chroniques [87–89]. Comparativement à d'autres analgésiques, leur organotoxicité est très faible et ils sont donc d'importants analgésiques chez les patients âgés et/ou polymorbides. Les opioïdes sont de plus en plus utilisés en Suisse, comme dans d'autres pays [1]. Ils sont tout aussi efficaces que d'autres (co)analgésiques contre les douleurs neuropathiques [90–93].

Dans ce dernier cas, ils ont un effet additif à celui des coanalgésiques [94–96]. Mais en raison de la documentation insuffisante sur leurs effets à long terme, ils ne sont pas considérés comme de 1^{re} intention dans le traitement de la neuropathie, qui s'étend généralement sur plusieurs années [5, 97]. Contre les céphalées, la fibromyalgie et parfois aussi les dorsalgies, l'effet des opioïdes n'est pas bon et ils doivent être évités. L'efficacité et la tolérance à long terme des opioïdes dans le traitement chronique ont été démontrées en pratique, il est vrai, mais n'ont été confirmées que jusqu'à 6 mois env. dans des études contrôlées [10, 98].

Posologie:

Tout comme les autres analgésiques, les opioïdes doivent si possible être administrés par voie orale, à intervalles fixes et pas à la demande, de manière à atteindre une atténuation constante de la douleur. Les opioïdes retards peuvent aussi être utilisés en périopératoire pour l'analgésie de base, à intervalles fixes, ce qui améliore aussi bien leur effet analgésique que leur tolérance par rapport à un traitement à la demande [99, 100]. Il s'agit de prévenir une analgésie insuffisante avec demande récurrente d'opioïdes pour l'atténuation des douleurs (pseudoaddiction) [101]. En réserve pour les flambées douloureuses (douleurs intercurrentes), il ne faut pas dépasser le 1/3 de la dose journalière [102]. Si cela n'est pas suffisant, la dose de base doit être augmentée. Pour les opioïdes forts, il n'y a ni dose standard ni dose maximale. La dose correcte est celle qui atténue suffisamment la douleur (moins de 3–5 sur une échelle de 10). Une certaine prudence est de rigueur avec des doses journalières de plus de 160–200 mg de morphine ou équivalents, vu que les études à ce propos font défaut [87, 103].

Opioïdes faibles:

Bien que le schéma par paliers de l'OMS recommande d'abord les opioïdes faibles, puis les forts [102], le fait de sauter le palier II pour passer directement aux opioïdes forts – à faible dose initialement – est souvent plus judicieux. Les opioïdes peu puissants présentent des inconvénients pharmacologiques que n'ont pas les très puissants. C'est ainsi que la dose des opioïdes faibles ne peut que très peu être augmentée à cause de leurs effets indésirables. Le tramadol a des effets indésirables centraux, sérotoninergiques. La codéine et le tramadol sont des prodrugs, activées par des enzymes du cytochrome (CYP) plus ou moins actifs individuellement. Ce qui en rend la titration plus difficile et favorise les interactions médicamenteuses. Malgré son peu de puissance, la codéine a provoqué une mortalité accrue



Matthias E. Liechti

Conflits d'intérêts: l'auteur déclare des soutiens financiers par les maisons suivantes, mais sans aucune relation avec cet article: Astra Zeneca, Grünenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Robapharm, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.

chez les patients âgés [104, 105]. Comme pour tous les opioïdes, il y a aussi un potentiel d'abus avec la codéine et le tramadol [106–108].

Effets indésirables

Contrairement aux non-opioïdes, les opioïdes n'ont aucune organotoxicité. Mais subjectivement, leurs effets indésirables sont fréquents.

Nausée et constipation:

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont la cause d'une interruption de traitement chez env. un tiers des patients [89]. Un tiers à un quart des patients souffriront de nausée ou de vomissement dès le début de leur traitement [10, 69, 92, 109]. L'administration initiale d'un antiémétique est recommandée. Les opioïdes provoquent presque toujours une constipation (60–100%). Il n'y a pas d'accoutumance pour cet effet indésirable [110]. Un traitement par laxatifs est donc obligatoire d'emblée, si l'opioïde n'est pas associé à un antagoniste des opioïdes entéral (par ex. oxycodone et naloxone) [110].

L'association oxycodone/naloxone en un seul comprimé diminue la constipation, effet indésirable le plus fréquent des opioïdes, et en améliore ainsi la tolérance, sans présenter un quelconque inconvénient. En administration orale, la naloxone est métabolisée à plus de 97% dans le foie. L'association fixe oxycodone et naloxone permet ainsi d'obtenir un plein effet analgésique, l'effet des opioïdes sur l'intestin étant cependant bloqué par la naloxone, antagoniste du récepteur des opioïdes, ce qui fait que le transit intestinal reste normal [111]. Sous oxycodone/naloxone, 51–65% des patients n'ont aucune constipation, contre 26–39% sous oxycodone seule [112, 113]. Sous oxycodone/naloxone, 37–43% des patients ont besoin de laxatifs, contre 60–64% sous oxycodone seule [112, 113]. Lors du passage à l'association fixe oxycodone/naloxone, les laxatifs doivent être interrompus.

Sédation:

L'effet sédatif et la nausée disparaissent la plupart du temps après quelques jours. Les opioïdes n'influencent pratiquement pas la vigilance ni les performances cognitives des patients algiques [114]. Ils peuvent donc continuer à conduire une fois leur traitement bien réglé [6].

Dépression respiratoire:

La dépression respiratoire n'est pas très fréquente chez les patients algiques ayant besoin d'opioïdes (env. 1,5%) [109, 115]. Mais le risque de dépression respiratoire est accru chez les patients âgés [109]. Cet effet dépresseur des opioïdes augmente surtout lors de l'adjonction de substances sédatives, par ex. benzodiazépines [116, 117]. La dépression respiratoire est un problème lors d'abus d'opioïdes, et les décès résultent généralement de leur association à d'autres substances déprimant le SNC [118–120]. La buprénorphine est l'opioïde qui provoque le moins de dépressions respiratoires, elle n'a qu'un effet agoniste partiel sur les récepteurs des opioïdes. Comparativement à l'antagoniste plein qu'est le fentanyl, la buprénorphine a un effet plafond avec moins de dépression respiratoire même à hautes doses [121, 122]. Ce qui présente un avantage chez les patients âgés ou

souffrant d'une pneumopathie, mais uniquement s'ils ne reçoivent pas de sédatifs en parallèle.

Délire et chute:

Les effets indésirables centraux typiques de tous les opioïdes sont vertige, délire, obnubilation et hallucinations [69, 123]. Les opioïdes sont associés à chutes et fractures chez les patients âgés [124].

Abus et dépendance:

Tous les opioïdes ont un potentiel d'abus [125]. Une toxicomanie est cependant très rare (0,2–0,3%) chez les patients ayant besoin d'un opioïde comme antalgique [126–128]. Une augmentation des décès en relation avec des opioïdes soumis à prescription a été décrite ces dernières années aux Etats-Unis et au Canada [107], mais pas en Europe [108]. Dans plus de 90% des cas, des benzodiazépines, l'alcool ou des antidépresseurs tricycliques ont été impliqués [107]. Il y a plusieurs raisons à ce problème. Aux Etats-Unis, les opioïdes ont été prescrits plus souvent et généreusement qu'en Europe. Différentes attentes des médicaments et des systèmes incitatifs financiers sont discutés [129]. L'héroïne de rue y est plus chère, et l'accès à la substitution d'opioïdes pour les toxicomanes y est plus difficile que dans de nombreux pays d'Europe. Contrairement à l'Amérique du Nord, il n'y a aucune problématique d'abus d'opioïdes comme médicaments en Europe [108, 129], malgré une nette augmentation des prescriptions. Mais la prudence est de mise pour les patients à risque. Les plus importants facteurs prédisposant à une toxicomanie sont une anamnèse de dépendance et/ou une pathologie psychiatrique concomitante [106, 125, 130–134]. La prescription d'opioïdes à des patients psychiatriques doit donc se faire de manière très restrictive, ce qui n'est pas toujours simple avec les recoupements entre douleur et maladies psychiques. Le risque de dépendance aux opioïdes est inférieur à 0,3%, mais il atteint 5% avec une comorbidité psychiatrique ou une anamnèse toxicomane [126]. D'autres facteurs de potentiel accru d'abus sont par ex. une liposolubilité élevée (héroïne), un effet rapide et bref sur le SNC (héroïne) [135] et une préparation intraveineuse (broyage, formes non retardés) [125, 136]. La péthidine par ex. est très lipophile, elle a une brève durée d'action et de ce fait un risque très élevé de dépendance [137]. Les formes retardés non broyables, ou associations à un antagoniste des opioïdes par ex., qui ne peuvent s'injecter ou sont inefficaces i.v., offrent une protection contre l'abus. L'abus est cependant décrit pour tous les opioïdes, la disponibilité et des aspects propres à chaque pays ont leur importance. Aux Etats-Unis [106] et au Canada [107], c'est l'abus de codéine qui est en tête, et celui du tramadol en Grande-Bretagne [108]. D'importants facteurs maintenant probablement faible l'abus d'opioïdes comme médicaments en Suisse, sont une délivrance contrôlée comme stupéfiant et sur prescription de médecins qui connaissent bien leurs patients algiques et leur contexte social [129]. A cela vient s'ajouter la possibilité de la substitution d'opioïdes comme aide contre la toxicomanie, qui prévient l'abus de médicaments. Les indices de toxicomanie sont craving (exigence) de la substance et perte de contrôle de la prise (dose et fréquence) [138, 139].

Accoutumance:

L'accoutumance est une diminution de l'effet de mêmes doses ou une augmentation de la dose sans meilleur effet. Elle est généralement signe d'une adaptation à l'effet d'une substance et, dans le contexte du traitement analgésique, sans demande de l'effet psychotrope de la substance, elle n'est pas le reflet d'une toxicomanie. L'accoutumance marquée est relativement rare dans le traitement analgésique par opioïdes [140]. S'il y a une accoutumance évidente à un opioïde, l'indication doit être reposée. Si un opioïde n'agit pas à une dose adéquate, il faut l'arrêter ou en changer [11, 87, 103, 108]. S'il s'agit en premier lieu d'une problématique psychosomatique ou d'une toxicomanie, l'opioïde n'a clairement pas sa place [139]. En présence d'une problématique algique évidente avec indication aux opioïdes, il faut passer à un autre opioïde, avec une dose initiale 30–50% plus faible.

Différences de tolérance entre opioïdes:


La tolérance de tous les opioïdes à doses analgésiques est en principe la même [141–143]. Ce qui est également vrai pour leurs différentes formes galéniques, comme forme orale retard contre patch [142, 144]. Mais des différences dans le métabolisme des différentes substances, dans le cadre des interactions médicamenteuses ou de l'insuffisance rénale, peuvent influencer très différemment leur tolérance [145, 146].

Opioïdes chez les patients âgés

Chez les patients très âgés, la dose initiale doit généralement être de moitié inférieure. Un patient de 80 ans est 2 fois plus sensible à l'effet sédatif central des opioïdes qu'un de 40 ans, aux mêmes concentrations plasmatiques du médicament [147–149]. La dose nécessaire pour une antalgésie suffisante diminue également de manière linéaire avec l'âge [150]. Selon l'opioïde, il faut être attentif à une concentration plasmatique plus élevée de l'opioïde ou de ses métabolites actifs dans

l'insuffisance rénale [146, 151] ou aux interactions avec d'autres médicaments. Ces points importants pour les patients très âgés sont donc discutés ci-dessous.

Interactions médicamenteuses

Il s'agit en tout premier lieu d'interactions pharmacodynamiques. L'effet sédatif et dépresseur respiratoire des opioïdes est ainsi potentialisé par d'autres sédatifs. Des doses non dépressives d'opioïdes et de benzodiazépines peuvent en synergie déclencher une dépression respiratoire [116, 117], et de ce fait être potentiellement létales. Parmi les interactions pharmacocinétiques, les plus importantes sont celles avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Ces inhibiteurs augmentent la concentration plasmatique des opioïdes, substrats du CYP3A4 (tab. 1 ). Les signes d'une intoxication par opioïdes peuvent donc se présenter, avec vomissement, sédation et bradycardie [152].

Opioïdes dans l'insuffisance hépatique

Dans une insuffisance hépatique, il y a une plus importante exposition systémique de la plupart des opioïdes [153–155]. Une diminution de 50–75% de la dose de tous les opioïdes est nécessaire aux stades Child-Pugh B et C [153, 156, 157]. Ni la codéine ni le tramadol ne sont recommandés, car nul ne sait dans quelle mesure l'insuffisance hépatique diminue leur conversion en principes actifs par le CYP2D6 [153]. Dans l'insuffisance hépatique modérée à grave (stades Child-Pugh >5 points), l'association oxycodone/naloxone est contre-indiquée [69], du fait que la naloxone est moins éliminée en pré-systémique par le foie, qui pourrait atténuer l'effet analgésique de l'oxycodone.

Opioïdes dans l'insuffisance rénale

Les caractéristiques pharmacologiques des différents opioïdes, et spécialement leur utilisation dans l'insuffisance rénale, sont décrites ci-dessous (tab. 1).

Tableau 1

Tableau opioïdes: métabolisme et élimination dans l'insuffisance rénale.

	Métabolisme	Métabolite actif s'accumulant dans l'insuffisance rénale	Problèmes dans l'insuffisance rénale	Marche à suivre dans l'insuffisance rénale
Tramadol	CYP2D6	O-déméthyltramadol	Nausée et sédation	Prudence, diminuer la dose
Codéine	CYP2D6 activation en morphine	Morphine-6-glucuronide	Sédation	Changer pour un autre opioïde
Tapentadol	Glucuroconjugaison	Tapentadol-O-glucuronide	Evt crises épileptiques	Changer pour un autre opioïde
Morphine	Glucuroconjugaison	Morphine-6 et -3-glucuronide	Sédation, obnubilation	Changer pour un autre opioïde
Oxycodone	CYP3A4 (CYP2D6)	Noroxycodone (?)	Sédation	Prudence, évt diminuer la dose
Buprénorphine	CYP3A4	Norbuprénorphine	Pas de problème, évt sédation (?)	En général pas besoin d'adapter la dose
Hydromorphone	Glucuroconjugaison	Hydromorphone-3-glucuronide	Relativement peu de problèmes, obnubilation	Prudence, diminuer la dose
Fentanyl	CYP3A4	Fentanyl	Relativement peu de problèmes, sédation	Evt diminuer la dose
Péthidine	CYP3A4	Norpéthidine	Crises épileptiques	Changer pour un autre opioïde
Méthadone	CYP3A4, CYP2B6	Aucun	Relativement peu de problèmes, sédation	Prudence, évt diminuer la dose

Opiïdes faibles

Codéine:

La codéine est une prodrug, transformée en morphine active uniquement après O-déméthylation par le CYP2D6 [158]. Le CYP2D6 est un enzyme polymorphe, et en Suisse quelque 7% des personnes figurent parmi les «CYP2D6 poor metabolizer», qui ne peuvent donc pas activer la codéine, contre 1% de personnes «CYP2D6 ultrarapid metabolizer», qui produisent beaucoup plus de morphine à partir de la codéine [159–163]. Dans l'insuffisance rénale, il y a une accumulation de morphine-6-glucuronide [164], le métabolite actif de la morphine. La codéine n'est donc pas recommandée dans l'insuffisance rénale grave, tout comme la morphine [165, 166].

Tramadol:

Le tramadol est un agoniste peu puissant du récepteur des opioïdes, qui inhibe en plus le transporteur de la sérotonine et de la noradrénaline, et du même fait la captation neuronale de ces transmetteurs [167]. Le tramadol peut donc déclencher un syndrome sérotoninergique et des crises épileptiques [168, 169]. Les facteurs de risque sont hautes doses, patients âgés, de même qu'association à d'autres substances sérotoninergiques telles qu'inhibiteurs de la MAO, ISRS et autres antidépresseurs, ou à des médicaments inhibant le CYP2D6 [169–172]. Le tramadol provoque plus de nausées que les opioïdes purs [173], ce qui s'explique par son effet sérotoninergique. Le tramadol est transformé en O-déméthyltramadol actif par le CYP2D6/2B6. La fonction polymorphe du CYP2D6 influence nettement la pharmacocinétique du tramadol, de même que son effet pharmacologique et sa tolérance [174–178]. Le tramadol n'a aucun effet antalgique chez les «CYP2D6 poor metabolizer» [177]. Les inhibiteurs du CYP2D6/2B6 augmentent la concentration plasmatique du tramadol et abaissent celle d'O-déméthyltramadol [172]. Il en résulte un effet sérotoninergique plus puissant et analgésique moins puissant [172, 179, 180]. Le tramadol et son glucuroconjugué O-déméthyltramadol sont éliminés à 90% par voie rénale [69]. Dans la grave insuffisance rénale, la demi-vie du tramadol peut augmenter de 6 à 12–20h [69, 181]. Si la filtration glomérulaire (GFR) est de 15–30 ml/min, la dose maximale de tramadol doit être abaissée à 100 mg/12h, et avec une GFR <15 ml/min à 50 mg/12h [166].

Opiïdes forts

Tapentadol:

Le tapentadol est un opioïde de moyenne puissance, et il agit comme agoniste du récepteur des opioïdes et inhibiteur de la capture de noradrénaline [182, 183]. Ces deux effets participent à son effet analgésique, et les effets indésirables des opioïdes peuvent être atténués, à analgésie égale à celle obtenue par un pur opioïde [184, 185]. Le tapentadol est glucuroconjugué dans le foie et n'interagit donc pas avec les inhibiteurs du CYP. Son métabolite tapentadol-O-glucuronide peut s'accumuler dans l'insuffisance rénale et éventuellement déclencher des crises épileptiques.

Morphine:

La morphine est glucuroconjugée dans le foie en morphine-3-glucuronide et morphine-6-glucuronide [145, 186]. La morphine-6-glucuronide est pharmacologiquement active sur le récepteur des opioïdes et éliminée par les reins [165]. Dans l'insuffisance rénale, elle s'accumule et a donc un effet analgésique, sédatif et dépressur respiratoire [145, 187–191]. La morphine-3-glucuronide peut également s'accumuler dans l'insuffisance rénale, et avoir un effet neuroexcitateur [192, 193]. Avec une GFR <30 ml/min, la dose de morphine doit donc être réduite, ou mieux la morphine doit être interrompue [166, 194, 195].

Buprénorphine:

La buprénorphine très lipophile et puissante existe sous forme sublinguale, rapidement active, ou transdermique retard [69]. Ses métabolites s'accumulent dans l'insuffisance rénale [196]. Mais chez les patients en insuffisance rénale, avec ou sans méthode de substitution, le traitement de buprénorphine peut généralement être donné à dose normale [69, 197, 198]. Bien que la buprénorphine soit métabolisée par le CYP3A4 [199], les médicaments inhibant cet enzyme n'ont aucune influence significative sur les concentrations plasmatiques de buprénorphine administrée par voie transdermique [200]. Pharmacologiquement, la buprénorphine n'est il est vrai qu'un agoniste partiel, et pas total sur le récepteur des opioïdes, ce qui ne diminue cependant en rien son effet analgésique clinique [121, 201].

Fentanyl:

Le fentanyl existe en Suisse sous forme intraveineuse et transdermique, de même qu'en comprimés à sucer, sublingual ou buccal, avec résorption particulièrement rapide de ce principe actif très lipophile, pour le traitement des douleurs intercurrentes [69]. Le fentanyl est tout d'abord déméthylé dans le foie par le CYP3A4 en norfentanyl, inactif et non toxique [165, 203]. Les inducteurs du CYP3A4 augmentent donc le besoin en fentanyl [204]. Ses inhibiteurs ou une insuffisance hépatique le diminuent et favorisent une intoxication [204, 205]. Le fentanyl est un bon opioïde dans l'insuffisance rénale [166], il peut cependant s'accumuler malgré sa dégradation hépatique [69, 165, 206]. Sa dose doit donc être diminuée de moitié si la GFR est <15 ml/min [166]. Toute méthode de substitution rénale dialyse le fentanyl, qui doit donc être remplacé après la dialyse. Chez les patients âgés, la demi-vie du fentanyl est multipliée de plusieurs fois [207]. Donc chez eux et dans l'insuffisance rénale, une certaine prudence est de rigueur en raison du risque d'accumulation. Après plusieurs jours de traitement, après le retrait du dernier patch, l'élimination du fentanyl se fait lentement, car il y a encore une résorption cutanée (demi-vie moyenne 20–27 h).

Hydromorphone:

L'hydromorphone est un opioïde puissant. Elle existe sous forme orale rapidement et lentement active (retard), de même qu'en solution injectable par voie sous-cutanée et intraveineuse [69]. Une méta-analyse de 8 études a montré pour l'hydromorphone une meilleure effica-

cité analgésique que celle de la morphine, la tolérance étant tout aussi bonne [208]. L'hydromorphone est d'abord transformée en hydromorphone-3-glucuronide. Il n'y a aucune interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP [209]. L'hydromorphone peut également être utilisée en toute sécurité dans l'insuffisance rénale [210]. L'hydromorphone est donc idéale pour les patients gériatriques et polymorbides [210, 215–217]. Il n'y a aucune accumulation de métabolites opioïdiques. Mais l'élimination de l'hydromorphone est ralentie et l'hydromorphone-3-glucuronide peut s'accumuler avec une GFR basse [211–213], ce qui fait qu'une diminution de la dose est indiquée. L'hydromorphone-3-glucuronide peut avoir un effet neuroexcitateur, tout comme la morphine-3-glucuronide [192, 193, 214]. L'hydromorphone est éliminée sous dialyse [213].

Oxycodone:

L'oxycodone est transformée en noroxycodone inactive par le CYP3A4 [218]. Elle est ensuite métabolisée en oxymorphone active par le CYP2D6 [218, 219]. Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques d'oxycodone et d'oxymorphone, et ainsi de leur effet analgésique et de leurs effets indésirables [152, 220–222]. Les inhibiteurs du CYP2D6 n'ont par contre aucune interaction cliniquement significative avec l'oxycodone [220, 221, 223, 224]. Le polymorphisme du CYP2D6 n'a pas non plus d'effet significatif sur l'effet de l'oxycodone [219, 225]. L'élimination de l'oxycodone est diminuée chez les patients urémiques [226]. Sa demi-vie est certes peu augmentée en moyenne, mais peut l'être nettement plus chez certains patients [226]. L'oxycodone et ses métabolites sont dialysables, raison pour laquelle elle doit être administrée après les dialyses [195].

Oxycodone/naloxone:

Tout comme pour l'oxycodone, prudence dans la grave insuffisance rénale.

Péthidine:

Sous l'effet des CYP2B6, 3A4, et 2C19, la péthidine est métabolisée par N-déméthylation en norpéthidine

[227], qui s'accumule dans l'insuffisance rénale et peut déclencher des crises épileptiques [165, 228]. La péthidine est donc contre-indiquée dans l'insuffisance rénale.

Tilidine:

La tilidine est une prodrug, probablement activée en nortilidine par le CYP3A4 [229]. L'élimination de la nortilidine est pratiquement inchangée dans l'insuffisance rénale terminale, ce qui fait qu'il n'est pas nécessaire d'en adapter la dose [230].

Méthadone:

La méthadone est principalement métabolisée par les CYP3A4 et CYP2B6, moins par le CYP2D6 [231, 232]. Les inhibiteurs ou inducteurs des CYP3A4 ou CYP2D6 influencent donc la concentration plasmatique de la méthadone [231–233]. Elle est très peu éliminée par les reins également, sous forme non métabolisée [69, 234]. Selon l'information scientifique, la méthadone n'est pas indiquée en Suisse dans l'insuffisance rénale grave [69], alors qu'elle est même recommandée ailleurs [166]. Sa demi-vie est longue, en moyenne 25 h, avec de grandes différences interindividuelles (13–47 h) [69, 232], ce qui en complique le dosage. Même à faibles doses, elle présente le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies [235]. La méthadone ne doit donc pas être administrée en même temps que d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT [69].

Remerciements

Je remercie le PD Dr Andreas Zeller, Institut für Hausarztmedizin Bâle, d'avoir bien voulu parcourir le manuscrit.

Correspondance:

Prof. Matthias E. Liechi
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
[matthias.liechi\[at\]usb.ch](mailto:matthias.liechi[at]usb.ch)

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.