

## Difficile contrôle de la douleur

# Analgésie et traitement par agonistes opioïdes en cas d'insuffisance hépatique et rénale sévère

Mirjam Kälin, médecin diplômée; Prof. Dr méd. Philip Bruggmann

Arud, Zentrum für Suchtmedizin, Zürich

Vous trouverez le commentaire relatif à cet article à la page 1416 de ce numéro.

## Contexte

Le contrôle de la douleur chez les patientes et patients sous traitement par agonistes opioïdes (TAO) est un défi, surtout lorsqu'il s'agit d'une analgésie opioïde. Il n'est pas rare que ces personnes souffrent en outre d'une insuffisance hépatique et rénale sévères, ce qui complique encore le choix de la substance, du dosage et du mode d'administration appropriés. Des incertitudes de la part des prescripteurs conduisent plutôt à une analgésie insuffisante qu'à un surdosage, ce qui peut à son tour entraîner une consommation parallèle de substances non prescrites au sens d'une automédication et d'autres complications qui y sont liées.

## Présentation du cas

### Anamnèse

Nous décrivons le cas d'une femme de 43 ans atteinte d'une cirrhose hépatique éthylique Child B et d'une insuffisance rénale chronique de stade G5 A3 KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcomes»).

L'insuffisance rénale sévère a été interprétée comme étant causée à la fois par de multiples épisodes antérieurs d'insuffisance rénale aiguë et par un syndrome hépatorénal chronique.

En raison d'une ascite réfractaire, un shunt intrahépatique porto-systémique avait été posé en 2018.

La surconsommation d'alcool de longue date avait été arrêtée il y a plusieurs années. Une transplantation hépatique est actuellement écartée en raison d'un score MELD («Model for End-stage Liver Disease») pas

encore suffisamment mauvais et d'une consommation parallèle de diverses substances qui n'a pas été totalement stoppée.

Outre l'ancienne dépendance à l'alcool, il existait également une dépendance aux opioïdes de longue date, traitée dans le passé par méthadone et morphine à libération prolongée. Au cours de la maladie, la patiente a suspendu de sa propre initiative le TAO en raison de la détérioration croissante de sa fonction hépatique et rénale, avec des hospitalisations répétées. L'abstinence a pu être maintenue pendant plusieurs années.

Des nécroses bilatérales de la tête fémorale nouvellement apparues ont entraîné des douleurs progressives des deux côtés. En raison de la multimorbidité, l'orthopédiste a posé une contre-indication à l'implantation de prothèses. Par la suite, la patiente a consommé de plus en plus de substances non prescrites, telles qu'héroïne, benzodiazépines et cocaïne, au sens d'une automédication, en raison de ses douleurs.

Le métamizole n'a pas montré d'effet analgésique suffisant, et d'autres classes de substances en dehors des opioïdes n'étaient pas envisageables en raison de l'insuffisance hépatique et rénale.

### Traitement

En milieu stationnaire externe, un TAO par morphine à libération prolongée a à nouveau été initié dans le but de traiter la douleur, mais aussi de stopper la consommation parallèle de substances non prescrites. Cependant, l'effet analgésique n'était plus suffisant et l'insuffisance rénale entraînait une accu-

mulation intermittente avec troubles de la conscience.

Une approche combinée d'analgésie et de TAO (off-label) par hydromorphone s'est initialement révélée efficace sur les douleurs et la consommation parallèle de substances. Par la suite, la patiente a toutefois à nouveau consommé de plus en plus d'héroïne non prescrite, qu'elle considérait comme le seul remède efficace à ses douleurs de hanche.

Pour cette raison, et du fait des aggravations aiguës répétées du syndrome hépatorénal avec nécessité de dialyse et encéphalopathie hépatique sévère, peut-être déclenchée par l'automédication non contrôlée avec diverses substances non prescrites, nous avons opté pour un TAO par diacétylmorphine (DAM, héroïne médicale).

### Évolution

Depuis le traitement par DAM, la consommation parallèle de substances non prescrites (héroïne de rue, benzodiazépines, cocaïne) a été complètement arrêtée. Jusqu'à présent, il n'y a plus eu d'hospitalisation d'urgence.

Une accumulation de la DAM et de ses métabolites ne s'est pas produite jusqu'à présent avec la dose choisie de 600 mg/jour au maximum, malgré une détérioration croissante des paramètres de rétention rénale. La patiente est étroitement surveillée à cet égard.

### Discussion

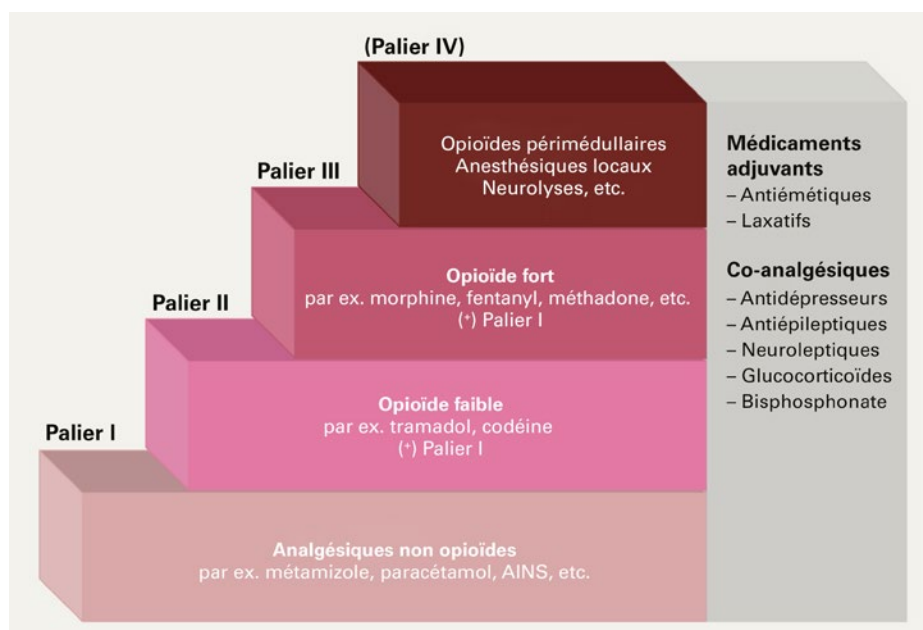
Les patientes et patients sous TAO ne reçoivent souvent pas suffisamment d'analgésiques opioïdes, car les prescripteurs, en

l'absence d'une relation de confiance, soupçonnent souvent un abus et donc des douleurs simulées, ou craignent un surdosage en raison du dosage élevé requis. Cela conduit généralement à une analgésie insuffisante chez ces personnes. En raison de leurs mauvaises expériences vis-à-vis d'une analgésie inadéquate, ces patientes et patients ont donc tendance à éviter les interventions chirurgicales nécessaires [1].

Dans cette discussion de cas, nous nous concentrons sur le traitement de la douleur par opioïdes: d'une part, parce que les analgésiques non opioïdes disponibles n'ont eu aucun effet chez la patiente mentionnée et, d'autre part, parce qu'une discussion de tous les analgésiques en cas d'insuffisance hépatique et rénale dépasserait le cadre de cet article. Nous tenons néanmoins à souligner que le schéma thérapeutique par paliers de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (fig. 1) doit être appliqué lors du choix des analgésiques, même chez les patientes et patients sous TAO [2]. Concernant l'utilisation des opioïdes en cas d'insuffisance hépatique et rénale, nous nous pencherons principalement sur les dérivés morphiniques.

Dans la littérature, il n'existe pas de recommandations scientifiquement fondées concernant le choix de l'opioïde approprié pour l'analgésie chez les patientes et patients sous TAO. Dans la pratique, il est tout d'abord recommandé d'augmenter la dose et la fréquence de prise de l'opioïde déjà administré dans le cadre du TAO. Si l'analgésie est toujours insuffisante, un autre opioïde peut être utilisé en plus, en fonction des contre-indications individuelles. Dans cette constellation, il est tout à fait utile d'impliquer les patientes et patients dans le choix de l'opioïde, de la dose et de la fréquence de prise, car ils ont l'habitude de parler ouvertement de leurs besoins en opioïdes. Le médecin prescripteur d'opioïdes devrait également être impliqué.

Il faut savoir qu'un traitement à long terme par opioïdes mène au développement d'une tolérance non seulement concernant la dépression respiratoire, mais aussi l'effet analgésique. Le développement d'une hyperalgésie sous TAO de longue date complique encore le contrôle de la douleur. En raison du développement d'une tolérance croisée entre les différents opioïdes, un dosage nettement plus élevé et une prise beaucoup plus fréquente sont nécessaires pour obtenir un effet analgésique suffisant par rapport à une indication relevant purement de la médecine des addictions. Le développement d'une tolérance concernant la dépression respiratoire et nerveuse centrale est rapidement atteint et permet ainsi une augmentation rapide de la dose sans risque d'intoxication [1].



**Figure 1:** Schéma par paliers de l'OMS pour le traitement des douleurs. AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; OMS: Organisation mondiale de la santé.

Les opioïdes les plus utilisés en Suisse sont les dérivés morphiniques, dont le mode d'administration et la durée d'action varient également. La morphine est glucuronidée en morphine-6-glucuronide et en morphine-3-glucuronide et est principalement éliminée par les reins. Le foie est le principal acteur de la glucuronidation de la morphine. Il a cependant été démontré que le métabolisme de la morphine n'est pas influencé chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique sévère. Il est supposé que la glucuronidation est assurée par d'autres organes. Le rein est donc principalement impliqué dans l'excrétion de la morphine et des glucuronides de la morphine. Toutefois, des différences pertinentes au niveau des concentrations dans le plasma et le liquide céphalorachidien ont été observées uniquement en cas d'insuffisance rénale sévère [3].

En cas d'insuffisance hépatique sévère, les points suivants doivent être pris en compte s'agissant des opioïdes: en cas d'utilisation de médicaments ayant un effet de premier passage élevé, c'est-à-dire une dégradation pendant le passage dans le foie, il faut s'attendre à une augmentation de la biodisponibilité et donc à une clairance hépatique réduite, en cas d'insuffisance hépatique sévère avec shunt porto-systémique. En cas d'application topique, buccale, rectale, nasale, par inhalation ou par voie intraveineuse/intramusculaire, ainsi que pour les substances ayant une biodisponibilité élevée, seule la clairance hépatique réduite est déterminante. La buprénorphine, l'hydromorphone, le fentanyl, la morphine, la naloxone et le tapentadol ont un effet de premier passage

élevé. La méthadone, l'oxycodone et le tramadol ont une biodisponibilité élevée [4].

Chez les patientes et patients semblables à notre cas, il faut donc s'attendre à une accumulation des dérivés morphiniques. Si aucune autre substance n'est envisageable, la titration devrait avoir lieu dans un cadre étroitement contrôlé. Au vu du risque de polyconsommation en cas de douleurs mal contrôlées, l'utilisation prudente de dérivés morphiniques en cas d'insuffisance rénale sévère peut néanmoins s'avérer judicieuse, en concertation étroite avec la personne à traiter.

Chez notre patiente, seule la DAM a permis d'obtenir une analgésie suffisante. Nous l'expliquons non seulement par le pic d'action prononcé lié à la pharmacocinétique, qui contribue à un renforcement supplémentaire de l'effet analgésique perçu en cas d'utilisation pluriquotidienne, mais aussi par l'ajustement optimal du TAO en fonction des besoins chez cette patiente nécessitant des opioïdes à effet rapide pour stabiliser la dynamique de la dépendance. Pour obtenir dans cette situation les informations nécessaires au choix de l'agoniste opioïde optimal, il fallait d'abord établir une relation de confiance avec la patiente, afin de pouvoir recueillir une anamnèse précise sur la dépendance et la consommation de substances. Pendant une longue période, la patiente a caché, par honte, diverses rechutes avec une consommation d'héroïne non prescrite, de midazolam et de cocaïne de rue.

La DAM est un dérivé semi-synthétique de la morphine et un analgésique opioïde puissant. En Suisse, elle est principalement utilisée

## Le cas particulier

pour le traitement de la dépendance aux opioïdes en l'absence de réponse aux agonistes à longue durée d'action tels que la méthadone, la buprénorphine ou la morphine à libération prolongée. La DAM, une prodrogue inactive sur le plan psychopharmacologique, est principalement métabolisée en 6-monoacétylmorphine dans les tissus périphériques et la circulation sanguine par des estérases et une

hydrolyse spontanée. Par rapport à la morphine, la 6-monoacétylmorphine est très lipophile, passe donc plus rapidement la barrière hémato-encéphalique et a une très grande affinité pour les récepteurs. Elle est donc considérée comme le métabolite responsable de l'effet aigu spécifique de l'héroïne (flash). La dégradation ultérieure en morphine est relativement rapide [3].

Le tableau 1 présente un synopsis en version abrégée des recommandations 2020 de la Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM) concernant le TAO en cas de syndrome de dépendance aux opioïdes [2].

## Résumé

À travers cet exemple de cas, nous souhaitons montrer qu'il n'y a pas une seule bonne façon

|                                                          | Méthadone racémique                                                                                                                                                                                                                         | Lévométhadone                                                                                                                                                                                                                               | Morphine orale LP (MDLP)                                                                                 | Buprénorphine                                                                                                                                                                                                                                    | Diacétylmorphine                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Formes galéniques</b>                                 | PO (solution, comprimé)                                                                                                                                                                                                                     | PO (en Suisse uniquement solution)                                                                                                                                                                                                          | Gélules                                                                                                  | Comprimé sublingual                                                                                                                                                                                                                              | Ampoules, comprimé IR/SR                                                                                                                                       |
| <b>Rythme d'administration</b>                           | Au moins une fois par jour                                                                                                                                                                                                                  | Au moins une fois par jour                                                                                                                                                                                                                  | Au moins une fois par jour                                                                               | Une fois par jour à alle tous les trois jours                                                                                                                                                                                                    | En monothérapie, au moins deux à trois fois par jour                                                                                                           |
| <b>Prix</b>                                              | Très bon marché (coût journalier pour comprimé de 100 mg/d 6 CHF, pour solution env. 2 CHF)                                                                                                                                                 | Très bon marché (coût journalier pour 50 mg/d env. 2 CHF)                                                                                                                                                                                   | Cher (coût journalier pour 1000 mg/d env. 14 CHF)                                                        | Cher (coût journalier pour 24 mg/d env. 13 CHF)                                                                                                                                                                                                  | Cher (coût journalier pour bei IR comprimé IR 800 mg/d env. 12 CHF), notamment en raison de l'encadrement prévu par la loi                                     |
| <b>Dosage</b>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sans problèmes: dure env. 1 semaine</li> <li>– Attention au risque d'accumulation =&gt; «start low – go slow»</li> <li>– pharmacocinétique et pharmacodynamique individuelles</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sans problèmes: dure env. 1 semaine</li> <li>– Attention au risque d'accumulation =&gt; «start low – go slow»</li> <li>– pharmacocinétique et pharmacodynamique individuelles</li> </ul>           | Sans problèmes; dure env. 1 semaine                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Complexe; conclure après 3–4 jours</li> <li>– La transition depuis d'autres agonistes purs est plus longue et comprend leur sevrage</li> <li>– La méthode bernoise peut apporter un bénéfice</li> </ul> | Réservé aux établissements spécialisés                                                                                                                         |
| <b>Interactions médicamenteuses</b>                      | Possible avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4, du CYP2B6 et du CYP 2D6 et les médicaments allongeant l'intervalle QTc                                                                                                               | Plus faible qu'avec la méthadone racémique                                                                                                                                                                                                  | Faible (glucuron-conjugaison)                                                                            | Faible (désalkylation)                                                                                                                                                                                                                           | Faible (glucuronconjugaison, désalkylation)                                                                                                                    |
| <b>Variabilité individuelle</b>                          | Élevée                                                                                                                                                                                                                                      | Plus faible que pour la méthadone                                                                                                                                                                                                           | Faible                                                                                                   | Faible                                                                                                                                                                                                                                           | Faible                                                                                                                                                         |
| <b>Insuffisance rénale</b>                               | Risque d'accumulation faible                                                                                                                                                                                                                | Risque d'accumulation faible                                                                                                                                                                                                                | Risque d'accumulation                                                                                    | Aucun risque d'accumulation                                                                                                                                                                                                                      | Risque d'accumulation                                                                                                                                          |
| <b>Cirrhose du foie</b>                                  | Prudence en modifiant la posologie; comme l'effet à long terme dépend aussi de la liaison protéique, la diffusion peut être plus rapide et l'effet plus bref, de sorte qu'il peut être indiqué de répartir la dose en deux prises par jour. | Prudence en modifiant la posologie; comme l'effet à long terme dépend aussi de la liaison protéique, la diffusion peut être plus rapide et l'effet plus bref, de sorte qu'il peut être indiqué de répartir la dose en deux prises par jour. | Aucune difficulté attendue                                                                               | Possible augmentation de la concentration plasmatique                                                                                                                                                                                            | Bénéfice éventuel                                                                                                                                              |
| <b>Réajustement de la posologie après doses manquées</b> | Tenir compte du risque de surdose du fait d'une éventuelle baisse de tolérance                                                                                                                                                              | Tenir compte du risque de surdose du fait d'une éventuelle baisse de tolérance                                                                                                                                                              | Tenir compte du risque de surdose du fait d'une éventuelle baisse de tolérance                           | Moins problématique, risque de surdose plus faible du fait de l'agonisme partiel                                                                                                                                                                 | Tenir compte du risque de surdose du fait d'une éventuelle baisse de tolérance                                                                                 |
| <b>Autodétermination/autonomie</b>                       | Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale                                                                                                                                                                                | Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale                                                                                                                                                                                | Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale                                             | Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale                                                                                                                                                                                     | Restreinte, pour l'intraveineuse, en principe administration sous contrôle visuel plusieurs fois par jour, pour la prise orale, remise pour deux jours au plus |
| <b>Risque de surdose (marge thérapeutique)</b>           | Présent, notamment au début du traitement (mais plutôt faible lorsque le seuil de tolérance est atteint)                                                                                                                                    | Présent, notamment au début du traitement (mais plutôt faible lorsque le seuil de tolérance est atteint)                                                                                                                                    | Présent, notamment au début du traitement (mais plutôt faible lorsque le seuil de tolérance est atteint) | Presqu'exclu même en l'absence de tolérance (effet plafond) Attention à la prise simultanée d'autres substances favorisant la dépression respiratoire                                                                                            | Présent, notamment lors de l'administration par intraveineuse                                                                                                  |
| <b>Allongement de l'intervalle QTc</b>                   | Possible, examens ECG avant et pendant le traitement                                                                                                                                                                                        | Plus faible qu'avec la méthadone racémique                                                                                                                                                                                                  | Aucun                                                                                                    | Probablement insignifiant aux doses thérapeutiques                                                                                                                                                                                               | Aucun                                                                                                                                                          |

Avantageux

Neutre, év. vigilance accrue

Attention: Désavantageux, év. passer à un autre agoniste opioïde

**Tableau 1:** Synopsis des recommandations 2020 de la Swiss Society of Addiction Medicine (version abrégée, SSAM) pour le traitement par agonistes opioïdes (TAO) en cas de syndrome de dépendance aux opioïdes [2].

de choisir un analgésique opioïde pour les patientes et patients déjà sous TAO. Outre les connaissances médicales, avec prise en compte de la fonction hépatique et rénale, des comorbidités, des interactions médicamenteuses, etc., les expériences des patientes et patients doivent également être prises en compte afin de définir un traitement individuel. Il est essentiel d'établir une relation de confiance afin de pouvoir recueillir une anamnèse honnête, car la consommation parallèle de substances est toujours associée à une grande honte. Cela n'est possible que si le système de traitement repose sur une attitude d'acceptation, c'est-à-dire si la consommation parallèle n'est pas sanctionnée, mais prise en charge sur le plan thérapeutique.

Une collaboration étroite avec les autres instances concernées, telles que les spécialistes en médecine de l'addiction, le personnel des services d'aide et de soins à domicile, les personnes chargées de l'intégration par le logement et les travailleuses et travailleurs sociaux compétents, est également un facteur essentiel pour la création d'un environnement stable.

### Correspondance

Mirjam Kälin  
Arud  
Zentrum für Suchtmedizin  
Innere Medizin  
Schützengasse 31  
CH-8001 Zürich  
m.kaelin[at]arud.ch

### Informed Consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

### Disclosure Statement

L'auteure et l'auteur ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

### Références

- 1 Berendes A, Oeltjensbruns J, Beck T, Bruggmann P. Perioperatives Schmerz-Management unter Buprenorphin-Langzeit-Therapie. Suchtmed. 2021;23(4):225–35.
- 2 Beck T, Broers B, Bruggmann P, Hämmig R. Medizinische Empfehlungen für Opioidagonistentherapie (OAT) bei Opioidabhängigkeits-Syndrom 2020. Suchtmed. 2021;23(4):233–89.
- 3 Rook EJ, Huitema ADR, von der Brink W, van Ree JM, Beijnen JH. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic Variability of Heroin and its Metabolites. Current Clinical Pharmacology. 2006;1:109–18.
- 4 Krähenbühl S. Therapie mit Opioiden bei Patienten mit Leberzirrhose. Therapeutische Umschau. 2020;77(1):14–9.

## L'essentiel pour la pratique

- Les personnes sous traitement par agonistes opioïdes (TAO) ne reçoivent souvent pas suffisamment d'analgésiques opioïdes. Une consommation parallèle de substances peut en être le signe.
- Pour l'analgésie des personnes sous TAO, il convient de suivre le schéma thérapeutique par paliers de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
- En l'absence de réponse, la dose et la fréquence de prise de l'opioïde déjà établi pour le TAO peuvent être augmentées en premier lieu. En cas d'effet insuffisant, un autre opioïde doit être utilisé en plus.
- En raison du développement d'une tolérance et de la demi-vie plus courte de l'effet analgésique des opioïdes, une prise plus fréquente et un dosage plus élevé que dans le TAO sont nécessaires.
- Une accumulation des dérivés morphiniques ne se produit généralement qu'en cas d'insuffisance rénale sévère. Le foie joue ici un rôle moindre dans la dégradation.
- Une titration étroitement contrôlée des opioïdes, avec une relation de confiance ouverte entre la personne traitée et le médecin traitant, est nécessaire pour un contrôle de la douleur aussi bon que possible et avec le moins d'effets indésirables possible.
- En raison des comorbidités et des dynamiques variables du comportement addictif, des solutions individuelles doivent être recherchées. La collaboration avec les médecins prescripteurs du TAO est indispensable.



Mirjam Kälin, médecin diplômée  
Arud, Zentrum für Suchtmedizin, Zürich