

# NOUVELLES VOIES D'ADMINISTRATION DES OPIOÏDES EN POSTOPERATOIRE

**Valéria Martinez, Jean François Fiaud, Dominique Fletcher**

*Hôpital Raymond Poincaré Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale 104 bd Raymond Poincaré 92380 Garches - Tel 01.47.10.76.22, fax 01.47.10.76.23*

*Email : dominique.fletcher@rpc.ap-hop-paris.fr*

## Points essentiels

---

L'utilisation des morphiniques est très large en postopératoire avec 83 % des patients traités par un opioïde.

La morphine est actuellement le premier opioïde utilisé en postopératoire.

A 24 heures postopératoires en France, la morphine est utilisée par voie sous cutanée (33,7 %), autocontrôlée par voie intraveineuse (21.4 %), enfin voie orale (5,6 %).

Nous pouvons envisager un élargissement du nombre de morphiniques utilisés pour répondre aux limites de la morphine que sont une administration imparfaite, une biodisponibilité limitée par voie orale, des effets secondaires et des métabolites éliminés par le rein.

Les molécules utilisables en remplacement de la morphine avec une efficacité équivalente sont l'oxycodone et peut-être le tapentadol.

Le tramadol, la codeïne ou la buprénorphine sont des analgésiques moins puissants qui ne peuvent réellement remplacer la morphine.

Le dextropropoxyphène est retiré du marché français en 2011.

Nous pouvons évoquer en utilisation hors AMM et pas encore évalués les différentes présentations du fentanyl trans-muqueux.

## Quelle utilisation actuelle des opioïdes en douleur postopératoire ? Quelle évolution ?

---

### *Utilisation actuelle*

D'après l'audit national sur la prise en charge de la douleur post-opératoire [1], les opioïdes sont parfois débutés en per-opératoire incluant le tramadol (11.5 %) et la morphine (14.1 %). Un traitement opioïde est prescrit en post-opératoire pour 83.1 % des patients. La titration morphinique est visible dans le dossier dans 27 % des cas avec prescription d'un intervalle un peu long mais un bolus adapté. La PCA est utilisée pour 21.4 % des patients utilisant la morphine seule (88.6 %) ou associée à la kétamine (11.4 %). La programmation est adéquate (bolus moyen 1.2 (1); période réfractaire moyenne  $9.5 \pm 8$  minutes). Il apparaît quelques perfusions continues de morphine avec la PCA (0,5 %) ou seule (0.5 %) sans justificatif clair de substitution d'un traitement opioïde pré-opératoire.

La morphine sous-cutanée est le mode de prescription le plus fréquent (35.1 %). Cette morphine sous-cutanée est rarement systématique (33.7%) avec un critère d'administration très variable (plus de 50 % de critères non chiffrés). La morphine sous-cutanée est souvent sous dosée en fréquence (toutes les 4 heures, 28.2 %) et en dose (10 mg en dose unitaire, 44.9 %). De plus, la prescription de morphine est souvent mal appliquée par l'IDE avec un non respect de la dose ou de l'intervalle dans 36.3 % des cas.

A 24 heures post-opératoires, la morphine orale est prescrite seulement dans 5.6 % des cas.

Le tramadol est le deuxième opioïde utilisé en fréquence (15.2 %) surtout par voie IV (82.2 %) avec un bon respect des prescriptions (75.9 %). Les doses ( $140 \pm 133$  mg) et intervalles ( $8.9 \pm 8.3$  h) sont adaptés aux recommandations d'utilisation.

Le temgesic est rarement utilisé (0-1.6 %). Le Nubain est encore fréquemment utilisé (11,5 %). Le dextropropoxyphène (6.3 %) et la codéine (3.3 %) sont peu prescrits à J1.

### ***Quelle évolution ?***

La tendance est d'utiliser le plus souvent les morphiniques par voie orale et en secours d'une analgésie associant les antalgiques non morphiniques, les anti-hyperalgésiques et les anesthésiques locaux. La voie orale sera donc de plus en plus privilégiée, ce d'autant que nous pouvons prévoir un accroissement de la chirurgie ambulatoire. La question de la biodisponibilité par voie orale est donc cruciale

## **Quelle limites de la morphine en postopératoire**

---

### ***Administration imparfaite***

La voie sous-cutanée est encore majoritaire comme mode de prescription en post-opératoire immédiat. Le pic d'effet se situe 60 minutes après l'injection et l'efficacité est de 4-6 heures. La voie sous-cutanée est utilisée en France et intramusculaire en Amérique du Nord. L'utilisation de la morphine sous-cutanée représente encore plus du tiers des prescriptions de morphine en post-opératoire [1]. Elle souffre toujours de déficit de prescription (dose insuffisante et intervalle trop long) et de non respect de la prescription par les infirmières [1].

### ***Voie orale peu utilisée et biodisponibilité mauvaise par voie orale***

L'absorption par voie orale est erratique. Il existe un effet de premier passage hépatique expliquant la faible biodisponibilité estimée à 30 % [2]. Le rapport dose orale/ intraveineuse est ainsi estimé à 1/6 en aigu et 1/2-1/3 en prise chronique, du fait sans doute de l'accumulation de métabolites actifs. La biodisponibilité orale de la morphine est encore plus faible en post-opératoire du fait sans doute des modifications du transit [3].

### ***Effets secondaires (ES) de la morphine***

Dans l'audit national sur la douleur postopératoire, un ES est noté dans le dossier une fois sur quatre (25.1 %) ce qui correspond à la fréquence décrite par le patient (26,4 %) [1]. S'il existe un ES noté dans le dossier, les nausées vomissements (NVPO) prédominent (51.5 %), suivis par la sédation (26.3 %), la rétention d'urine (RU) (20.8 %), le bloc moteur (9.5 %) et le prurit (2.1 %). Pour le patient, les NVPO prédominent (83.3 %) suivi par la sédation (11.5 %), le prurit (6.5%) et la RU (3%). L'intensité subjective des ES évaluée par une échelle de 0 à 10 semble significative avec une valeur moyenne de  $4.7 \pm 1.2$ . Les patients sont très satisfaits de la prise en charge de la DPO de façon globale ( $9.0 \pm 1.1$ ) comme concernant le comportement des personnels ( $9.2 \pm 0.8$ )

### ***Métabolites actifs de la morphine***

Les métabolites de la morphine, M6G et M3G sont éliminés par voie rénale et posent donc le problème du risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale

## **Quels justificatifs pour utiliser les autres opioïdes ?**

---

### ***Elargir la prescription des opioïdes ?***

L'utilisation des opioïdes n'a pas un besoin urgent d'élargissement. En effet, plus de 4 malades opérés sur 5 reçoivent déjà un opioïde. Nous pouvons à l'inverse considérer que les

opioïdes participent à une morbidité propre qu'il faut tendre à limiter en privilégiant leur utilisation comme traitement de secours. Nous avons en effet observé une intensification des effets secondaires sédatifs des traitements morphiniques [4].

### ***Améliorer la qualité de la prescription des opioïdes ?***

Néanmoins, le tiers de patients recevant la morphine en sous-cutané ne bénéficient pas d'une prescription fiable ni en terme de qualité de prescription, ni en terme de respect et d'application de cette prescription. Il semble ainsi que le tramadol bénéficie d'une prescription de qualité supérieure [1]. Cela suggère peut-être une problématique persistante de crainte à l'égard de la prescription de morphine alors que les produits « hybrides » comme le tramadol ou le futur tapentadol ne souffrent apparemment pas de cet handicap.

### ***Favoriser le développement de la voie orale ?***

Nous prévoyons un développement très important de la chirurgie en ambulatoire avec des enjeux de prise en charge de la douleur qui vont donc évoluer. Il sera plus souvent nécessaire, dans l'avenir, de contrôler une douleur parfois intense à domicile en utilisant des morphiniques puissants. L'absorption de la morphine orale est médiocre en général et encore plus réduite en cas de chirurgie récente [3]. La biodisponibilité des autres opioïdes semble meilleure au moins pour le tramadol et le tapentadol. Cela justifie un développement de leur utilisation dans ce contexte de la chirurgie ambulatoire.

### ***Limiter les effets secondaires de la morphine ?***

Les effets secondaires morphiniques en douleur aiguë sont les nausées vomissement et la sédation. La notion de rotation opioïde prônée en douleur chronique pour limiter les effets secondaires et la perte d'efficacité n'a pas été analysée spécifiquement en douleur aiguë post-opératoire car la durée de traitement ne permet pas cette approche méthodologique [5]. Néanmoins, la comparaison en post-opératoire de la morphine et de l'oxycodone suggère un moindre effet sédatif de l'oxycodone pour une efficacité supérieure de l'oxycodone [6].

L'hyperalgésie induite par les opioïdes semble exister avec tous les opioïdes et aucun d'entre eux ne semble définitivement indemne de cet effet sur le système nerveux central. Seul un travail chez le volontaire sain suggère un effet anti hyperalgésique propre de la buprénorphine [7].

### ***Réduire les coûts ?***

Cet argument ne tient pas car la morphine reste imbattable sur le coût journalier de traitement par rapport aux autres opioïdes.

## **Quelles alternatives à la morphine en postopératoire ?**

---

### **Les substituts puissants d'efficacité similaire à celle de la morphine**

#### ***M6G***

Le M6G est un analgésique puissant qui a été testé comme analgésique en post-opératoire. Il n'existe néanmoins pas de présentation adaptée pour une utilisation au quotidien.

#### ***Oxycodone***

- *Pharmacocinétique*

L'oxycodone est métabolisée par le foie en noroxycodone, principal métabolite, sans activité antalgique notable et en oxymorphone, molécule ayant une activité antalgique dix fois plus forte que celle de la morphine et d'ailleurs commercialisée aux Etats-Unis. L'implication clinique de ce métabolite est cependant négligeable, car il est produit dans des quantités très faibles. L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés essentiellement par le rein.

L'insuffisance hépatique ou rénale nécessite une adaptation des posologies et/ou un espacement des prises dans le temps car les concentrations plasmatiques d'oxycodone sont augmentées d'environ 50 %, ce qui se traduit cliniquement par une majoration de la sédation.

- *Pharmacodynamie*

L'oxycodone est un agoniste semi-synthétique  $\mu$  et  $\kappa$  ayant des propriétés similaires à celles de la morphine. Le ratio d'équianalgésie est de 2 : 1 entre morphine orale et oxycodone orale (2 mg de morphine = 1 mg d'oxycodone) et de 4 : 1 entre oxycodone orale et l'hydromorphone (4 mg d'oxycodone = 1 mg d'hydromorphone) (Tableau 1). La forme parentérale (non disponible en France) possède 75 % de la puissance de la morphine parentérale. Les effets secondaires sont qualitativement les mêmes que ceux de la morphine.

- *Présentation et utilisation clinique*

Il existe en France une forme orale à libération immédiate : l'Oxynorm<sup>®</sup> (gel 5, 10 et 20 mg), une forme à libération prolongée : Oxycontin LP<sup>®</sup> (cp à 10mg, 20mg, 40mg et 80mg ; 2 prises espacées de 12 heures) et une forme injectable. L'indication est, pour l'instant, les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte. Nous utilisons des doses de départ entre 10 et 20 mg par prise chez les patients naïfs d'opiacés. L'adaptation des posologies en fonction de la douleur peut être faite toutes les 24 heures. Il est tout à fait possible, voir même recommandé, d'associer de la morphine à libération immédiate (Actiskenan<sup>®</sup>, Sévrédol<sup>®</sup>) à l'Oxycontin LP<sup>®</sup> pour les pics douloureux transitoires. L'oxycodone LI ou injectable pourrait être utilisé en post-opératoire pour la douleur aiguë mais manque de données permettant de définir précisément les conditions d'utilisation (titration, PCA). Il a été démontré en post-opératoire que l'association de l'oxycodone à la morphine pouvait être utile [8].

### **Tapentadol**

- *Pharmacocinétique*

La biodisponibilité orale (sujet à jeun) est en moyenne de 32 %. En cas d'alimentation concomitante (petit déjeuner riche), la C<sub>max</sub> et l'AUC augmente respectivement de 16 % et 25 % et la T<sub>max</sub> passe de 90 à 180 min. Il n'y a pas de modification en cas de petit déjeuner continental. Ces variations sont, à l'intérieur des variations de base, sans impact sur la sécurité et l'efficacité. Volume de distribution de 540 l avec diffusion rapide dans le SNC ; fixation protéique basse (20 %) ; élimination par les urines après glycuconjugaison ; faible rôle du cytochrome P450 ; la demie-vie d'élimination est de 4,3 heures ; effet mineur de l'âge (> 65 ans), sexe, poids, race. Impact de l'insuffisance hépatique sévère et accumulation (sans risque apparent des métabolites) en cas de d'insuffisance rénale. Pas d'interaction avec autres produits avec évaluation spécifique entre-autre du paracétamol.

- *Pharmacodynamie*

Il est caractérisé comme le tramadol par une action double associant une action sur le récepteur  $\mu$  et un effet d'inhibition de la recapture de la noradrénaline. Le tapentadol est un énantiomère pur qui agit directement sur le système nerveux central et les métabolites n'ont pas d'action analgésique. Il n'y a donc pas de variabilité génétique impactant sur l'efficacité et la tolérance de ce produit.

- *Présentation et utilisation clinique*

Le Pladexia<sup>®</sup> (cp 50, 75 et 100 mg) est un opioïde prochainement disponible en France pour le traitement de la douleur postopératoire. Le tapentadol a été montré efficace sur la douleur post-opératoire modérée à sévère avec une action analgésique comparable à celle de l'oxycodone et de la morphine orale. Les principaux effets secondaires sont ceux habituels

des morphiniques comme nausée, vomissement, somnolence et dépression respiratoire. Pas d'innocuité démontrée chez la femme enceinte ou allaitante. Pas d'évaluation chez l'enfant.

## **Les substituts moins puissants que la morphine**

### ***Buprénorphine***

- *Pharmacocinétique*

La buprénorphine est un opioïde synthétique dérivé de la thébaine 25-50 fois plus puissante que la morphine. La biodisponibilité est d'environ 75 %. Après administration sublinguale de 0,4 mg, le produit est détecté dès la 30<sup>ème</sup> minute avec un pic plasmatique à 1-2 heures et une analgésie qui persiste 6-8 heures. La liaison protéique est de 96 % mais pas avec l'albumine comme la majorité des produits mais uniquement avec l'alpha et beta globuline. Toute interaction sur les sites de fixation des globulines est très improbable. Le métabolisme hépatique donne naissance à la norbuprenorphine à la N-dealkylbuprenorphine. Deux tiers des métabolites sont excrétés dans les selles et seulement un tiers par les reins.

- *Pharmacodynamie*

Elle se caractérise par une action agoniste sur le récepteur  $\mu$  et antagoniste sur le récepteur  $\kappa$ . La liaison au récepteur morphinique  $\mu$  se dissocie très lentement. De ce fait, la dépression respiratoire de la buprénorphine est mal antagonisée par la naloxone. Un travail chez le volontaire sain suggère un effet anti-hyperalgésique propre de la buprénorphine [7].

- *Présentation et utilisation clinique*

En France, la buprénorphine est surtout utilisée actuellement comme opioïde de substitution du toxicomane (Subutex<sup>®</sup> : cp 0,4, 2 et 8 mg). Le Temgesic<sup>®</sup> (cp sublingual 0,2 mg, ampoule injectable 0,3 mg) est la formulation pour l'analgésie. Son utilisation est rare actuellement (1,2 % des patients en chirurgie [1]), bien que certaines recommandations le propose comme opioïde premier choix, en particulier chez le sujet âgé, du fait de la faible influence de l'insuffisance rénale [9]. En France, la buprénorphine est encore utilisée pour la douleur post-opératoire chez l'adulte (1,2 % à 24 heures post-opératoires dont 30 % par voie injectable [1]).

### ***Tramadol***

- *Pharmacocinétique*

C'est un opioïde synthétique, analogue de la codéine. Après administration orale, la biodisponibilité est de 70 % à 90 %. La demi-vie d'élimination est entre 5 et 7 heures chez le volontaire sain. Le métabolisme se fait à 90 % dans le foie avec comme métabolite le O-déméthyl-tramadol ou composé M1 environ trois fois plus puissant que le tramadol avec une demi-vie du même ordre. Le tramadol et ses métabolites sont ensuite totalement excrétés par le rein.

- *Pharmacodynamie*

Son mécanisme d'action est double avec une action agoniste partielle du récepteur  $\mu$  et une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine sur les voies descendantes permettant une interaction avec les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques.

- *Présentation et utilisation clinique*

En France, le tramadol est le deuxième opioïde utilisé après la morphine pour la douleur post-opératoire chez l'adulte (15,2 % à 24 heures post-opératoires [1]). Le tramadol est disponible avec une gamme très complète de forme orale à libération immédiate (Contramal<sup>®</sup>, Topalgic<sup>®</sup>, Tramadol<sup>®</sup> : cp 50, 100 mg ; Tramadol<sup>®</sup> cp effervescent 50 mg) et libération prolongée (Contramal LP<sup>®</sup>, Topalgic LP<sup>®</sup>) ; des formes injectables à action immédiate (voie

intraveineuse et intramusculaire, amp 100 mg), formes pédiatriques (enfant de plus de 3 ans : Contramal<sup>®</sup>, Topalgic<sup>®</sup> solution buvable 100 mg/ml). Nous pouvons donc l'utiliser pour la douleur aiguë et chronique. La dose recommandée est de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 400 mg par jour. Il existe également des formes orales associant le tramadol au paracétamol (Ixprim<sup>®</sup>, Zaldiar<sup>®</sup>, cp avec 37,5 mg de tramadol et 325 mg de paracétamol ; dose maximale de 8 cp par jour).

### **Codéine**

- *Pharmacocinétique*

La codéine ou 3-méthyl-morphine est un alcaloïde de l'opium ayant une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Il s'agit d'une prodrogue car environ 10 % de la codéine est métabolisée en morphine qui, elle, a une activité analgésique. Le polymorphisme génétique touchant le CYP2D6 (discuté plus haut) rend la codéine inactive chez 15 % des caucasiens. Après métabolisme, l'élimination est urinaire.

- *Pharmacodynamique*

Elle est totalement superposable à celle de la morphine. La codéine est plus efficace que la morphine par voie orale car l'effet de premier passage hépatique est moindre.

- *Présentation et utilisation clinique*

En France, la codéine est le cinquième morphinique en fréquence utilisé pour la douleur post-opératoire chez l'adulte (3,3 % à 24 heures post-opératoires [1]). La codéine existe en forme orale à libération immédiate toujours associée au paracétamol (Dafalgan codeine<sup>®</sup> cp 30 mg codéine et 500 mg de paracétamol ; Efferalgan codéine<sup>®</sup> cp effervescent 30 mg de codéine et 500 mg de paracétamol) forme à libération prolongée (Dicodin<sup>®</sup> LP, cp 60 mg) et forme pédiatrique (Codenfant<sup>®</sup>, enfant après 1 an, solution à 1 mg/ml). Il faut une prise 3-4 fois par jour.

### **Dextropropoxyphène**

- *Pharmacocinétique*

Le dextropropoxyphène (DXP) est un opioïde synthétique avec une structure proche de la méthadone. La biodisponibilité est de 30 à 70 %. Le début d'efficacité est à 30-60 min. La Tmax est de 2-2,5 heures. La durée d'action est de 4-6 heures. L'élimination est surtout rénale après métabolisme hépatique par le cytochrome 2D6. Seul 10 % sont éliminés sans métabolisme. La demi-vie d'élimination est de 6-12 heures pour le propoxyphène et 30-36 heures pour le nor-propoxyphène.

- *Pharmacodynamique*

Le DXP interagit avec le récepteur  $\mu$ ,  $\kappa$  et probablement RNMDA. Sa puissance analgésique est de 33-50 % de celle de la codéine. En post-opératoire, la dose de 65 mg a un NPT de 7,7 [10]. L'association à 600 mg de paracétamol réduit le NPT à 4,4 ce qui le situe au niveau du tramadol 100 mg mais moins efficace que l'association codéine 60 mg-paracétamol 600 mg ou l'ibuprofène 400 mg [10].

Les effets secondaires mineurs sont des vertiges, les effets secondaires morphiniques. Plus rarement, nous signalons des hypoglycémies parfois sévères. Les risques de toxicité viennent du nor-propoxyphène qui a une action anesthésique local-like et qui peut occasionner des problèmes cardiaques (bradycardie, insuffisance cardiaque, troubles de conduction avec allongement du QT). Nous notons aussi, lors de surdosage, des œdèmes pulmonaires et des convulsions [11].

- *Présentation et utilisation clinique*

En France, le DXP est le quatrième opioïde utilisé pour la douleur post-opératoire chez l'adulte (6,3 % à 24 heures post-opératoires [1]). Le DXP est le plus souvent utilisé en association avec le paracétamol (Diantalvic® ; 65 mg DXP, 400 mg de paracétamol). La Société Française d'Anesthésie Réanimation a fortement déconseillé l'utilisation du DXP en 2008 [12]. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a suivi une directive européenne de retrait qui a été effectif le 1<sup>er</sup> Mars 2011. Ce retrait fait suite à une décision de l'Agence Européenne du Médicament du 25 juin 2009 qui a examiné les données d'efficacité et de sécurité transmises par les laboratoires concernés, ainsi que les données d'intoxications rapportées dans différents Etats membres de l'Union Européenne. Cette décision a été motivée par le nombre important de décès retrouvés dans le contexte d'intoxications volontaires ou accidentelles, une efficacité limitée et une marge thérapeutique limitée.

### **Des voies d'administration originales mais pas encore validées en douleur post-opératoires**

#### ***Fentanyl par voie transmuqueuse***

Trois produits utilisant du fentanyl permettent une administration trans-muqueuse : l'Actiq®, l'Instanyl® et l'Abstral®. Dans les trois cas, l'indication est le traitement des accès douloureux chez le patient cancéreux, traités préalablement par morphinique à au moins 60 mg par jour de morphine, 25 microgrammes par heure de fentanyl trans-cutané ou 30 mg par jour d'oxycodone. Ces accès douloureux touchent 2/3 des patients cancéreux durant le déroulement de leur maladie. Il n'y a donc pas d'AMM pour la douleur aiguë mais leur évocation est intéressante en termes de perspective d'utilisation.

L'Actiq® est disponible depuis les années 90 et qui se présente sous la forme de comprimés avec applicateur buccal à 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg. La sucette doit être placée dans la bouche, entre la joue et les gencives. Le dispositif sera consommé en 15 minutes, en le frottant vigoureusement contre la muqueuse des joues, sans le croquer. La pharmacocinétique de l'absorption du fentanyl trans-muqueux comprend une absorption rapide initiale à partir de la muqueuse buccale [25 % de la dose ; début d'action 5-10 minutes et une absorption prolongée du fentanyl dégluti, à partir du tractus gastro-intestinal (1/3 de la dose totale)] avec une biodisponibilité totale de 50 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 40 minutes, la durée d'action est de 1 à 3,5 heures et semble augmenter avec des dosages élevés.

L'Instanyl® à l'autorisation européenne de mise sur le marché depuis juillet 2009. Il s'agit d'un spray intra nasal de fentanyl destiné au traitement des accès douloureux paroxystiques. Il est observé un soulagement cliniquement notable de la douleur au bout de 10 minutes pour 58 % des épisodes douloureux traités par Instanyl® et une bonne tolérance de toutes les doses d'Instanyl® pendant la phase de suivi de 10 mois.

L'Abstral® est présenté sous forme de comprimé (100-800 microgrammes de fentanyl) à placer en position sublinguale avec une dilution rapide en 1 minute, un Tmax variant de 15-47 minutes.

Pour les trois produits une titration est possible avec administration répétée d'une dose. L'intervalle de temps entre deux doses est au moins de 15 minutes. Le patient devra augmenter la posologie au dosage immédiatement supérieur lors du prochain accès douloureux paroxystique.

## **Conclusion**

---

Les opioïdes représentent la référence du traitement antalgique de la douleur post-opératoire. La morphine, bien que majoritaire dans son utilisation actuelle, peut être remplacée par d'autres opioïdes qui offrent des alternatives intéressantes.



## Références

---

1. **Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P.** A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*. 2008 Jul 15 ; 137 (2) : 441-51.
2. **Hasselstrom J, Sawe J.** Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Apr ; 24 (4) : 344-54.
3. **Manoir BD, Bourget P, Langlois M, Szekely B, Fischler M, Chauvin M, et al.** Evaluation of the pharmacokinetic profile and analgesic efficacy of oral morphine after total hip arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol*. 2006 Sep ; 23 (9) : 748-54.
4. **Vila H, Jr., Smith RA, Augustyniak MJ, Nagi PA, Soto RG, Ross TW, et al.** The efficacy and safety of pain management before and after implementation of hospital-wide pain management standards : is patient safety compromised by treatment based solely on numerical pain ratings ? *Anesth Analg*. 2005 Aug ; 101 (2) : 474-80, table of contents.
5. **Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, Wittmann M, Diederichs M, Nadstawek J.** Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone : a prospective clinical trial. *Clin J Pain*. 2006 Nov-Dec ; 22 (9) : 770-5.
6. **Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J.** A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg*. 2009 Oct ; 109 (4) : 1279-83.
7. **Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, et al.** Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain*. 2005 Nov ; 118 (1-2) : 15-22.
8. **Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A.** Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2007 Jul ; 105 (1) : 233-7.
9. **Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al.** Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly : consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008 Jul-Aug ; 8 (4) : 287-313.
10. **Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ.** Single dose dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 (2) : CD001440.
11. **Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS.** Propoxyphene (dextropropoxyphene) : a critical review of a weak opioid analgesic that should remain in antiquity. *Am J Ther*. 2006 Nov-Dec ; 13 (6) : 534-42.
12. [Formalized recommendations of experts 2008. Management of postoperative pain in adults and children]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 Dec ; 27 (12) : 1035-41.

## Annexe

**Tableau 1 :** Certains calculs de conversion peuvent varier d'une source bibliographique à l'autre et demeurent donc empiriques.

DCI	Ratio	Equivalence de la dose de morphine orale
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de D = 10 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de C = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de DC = 20 mg de morphine
Tramadol	1/5 à 1/6	50 à 60 mg de T = 10 mg de morphine
Péthidine	1/5	50 mg de P = 10 mg de morphine
<b>Morphine orale</b>	<b>1</b>	
Morphine IV	3	1 mg de morphine IV = 3 mg de morphine orale
Morphine SC ou IM	2	1 mg de morphine SC = 2 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	5 mg d'O = 10 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'Hydromorphone = 30 mg de morphine
Buprénorphine SL	30	0,2 mg de B = 6 mg de morphine orale
Nalbuphine SC	2	5 mg de Nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique (FTD)	variable	25 µg/h de FTD = 60 mg de morphine environ

**10 mg de morphine IV = 1 mg de morphine par voie péridurale = 0,1 mg de morphine par voie intrathécale.**

Agents	Dose intraveineuse (mg)	Dose orale (mg)
Morphine	10	30
Hydromorphone	1,5	7,5
Méthadone	2 (précautions)	2 à 3 (précautions)
Oxycodone	10	20