

Pharmacologie des opioïdes

Anh Nguyen, MD, FRCPC

Professeure agrégée de clinique d'anesthésie

Directrice, Centre de gestion de la douleur

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Centre affilié de l'Université de Montréal

8 novembre 2018

Plan

- 1) Historique et terminologie
- 2) Récepteurs opioïdes – Système opioïde endogène
- 3) Pharmacologie des opioïdes
- 4) Équivalence - Conversion des opioïdes
- 5) Gestion des effets secondaires
- 6) Tolérance versus hyperalgésie aux opioïdes
- 7) Variabilité de la réponse aux opioïdes
- 8) Conclusion

Opioides - Historique

Opium Extrait de la plante *Papaver somniferum* (pavot)
Terme grec signifiant jus
Jus de pavot est la source de 20 distinctes substances dérivées

Opiacé terme plus ancien utilisé pour désigner les médicaments dérivés de l'opium

- Morphine isolée en 1803
- Codéine en 1832

Opiïdes - Historique

Narcotique terme d'origine grecque désignant stupeur et utilisé traditionnellement pour analgésiques puissants semblables à la morphine avec un potentiel de produire une dépendance physique

Opiïde toute substance exogène, naturelle ou synthétique qui se fixe à certains récepteurs opioïdes spécifiques et qui produit un effet semblable à celui de la morphine

Opioides - Terminologie

Agoniste

- **Majorité** des opioides sont agonistes
- Effet observé est le résultat de la **stimulation des récepteurs opioides**
- Différences en activité et efficacité sont liées à
 - Stimulation relative de **divers récepteurs opioides** (μ , κ , δ)
 - **Différence génétique** de la sensibilité des récepteurs

Opioïdes - Terminologie

Agoniste - Antagoniste

- Liaison des molécules aux récepteurs opioïdes μ produit
 - Effets limités (agoniste partiel) ou
 - Aucun effet (antagoniste compétitif)
- Présence aussi d'agonisme partiel aux autres récepteurs (κ , δ)
- Peut causer de la **dysphorie** comme effet secondaire

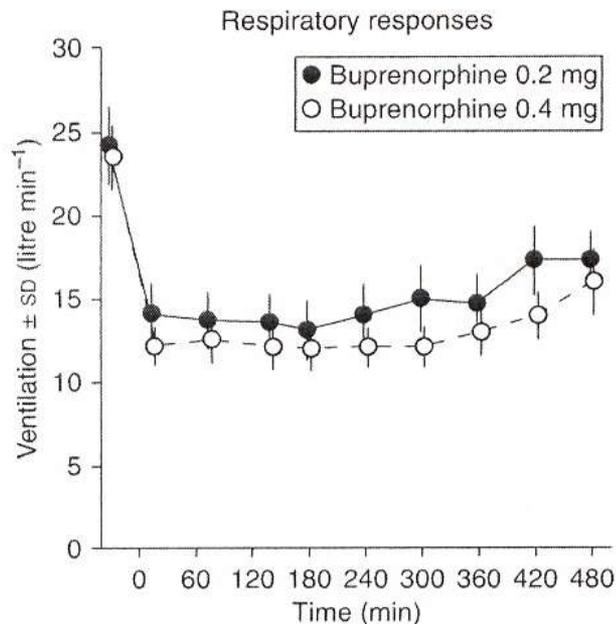
Opioides - Terminologie

Agoniste - Antagoniste

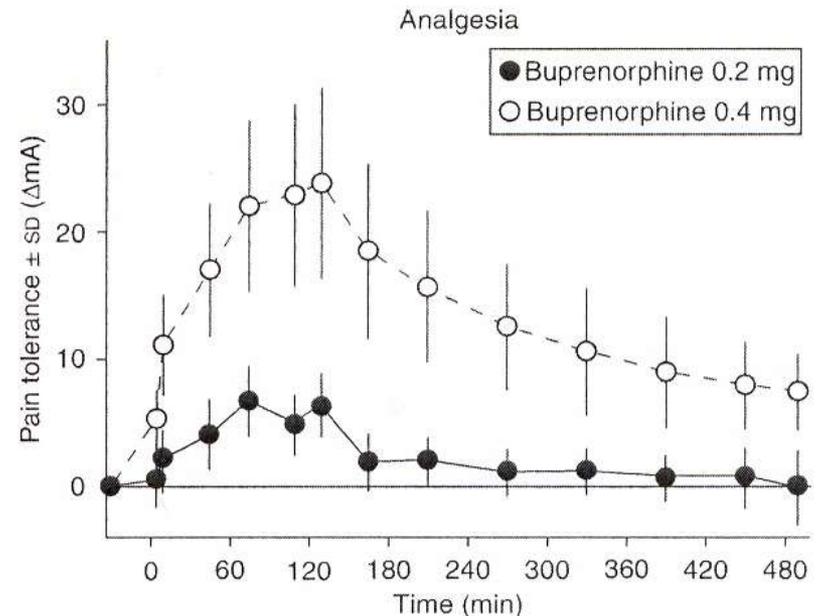
- Certains avantages par rapport aux agonistes
 - **Analgésie possible**
 - **Dépression respiratoire limitée**
 - « **Ceiling effect** » (↑ de la dose au-delà d'un certain niveau ne procure pas de réponse analgésique additionnelle mais donne davantage d'effets secondaires → ↓ potentiel d'abus)

Buprénorphine: Dépression respiratoire vs réponse analgésique

Pics et durées similaires de dépression respiratoire



Réponse analgésique proportionnelle à la dose



2 doses de buprénorphine (0,2 et 0,4 mg/70 kg), douleur expérimentale

Opioides - Terminologie

Antagoniste

- **Naloxone** (IV) et **Naltrexone** (PO) sont des pures antagonistes compétitifs des récepteurs μ , κ , δ
- **Haute affinité pour récepteurs μ** résulte en déplacement des agonistes μ
- Pour **renverser surdose et dépression respiratoire**
- Conduit à survenue du **syndrome de sevrage**

Classification des agonistes et antagonistes opioïdes

Agonistes	Agoniste-Antagonistes	Antagonistes
Codéine	Buprénorphine	Naloxone
Morphine	Nalbuphine	Naltrexone
Hydromorphone		Méthyl-naltrexone
Oxycodone		Naloxegol
Mépidine		
Fentanyl		
Alfentanil		
Sufentanil		
Rémifentanil		
Méthadone Tapentadol		

Récepteurs opioïdes et système opioïde endogène

Récepteurs opioïdes

- Découverte en **1973** (Candace Pert) (morphine radioactive pour localiser son site d'action)
- Attachement de la morphine aux régions spécifiques
- Association aussi avec découverte du **système opioïde endogène** (morphine endogène ou endorphine) en **1975** (John Hughes et Hans Kosterlitz)

Récepteurs opioïdes

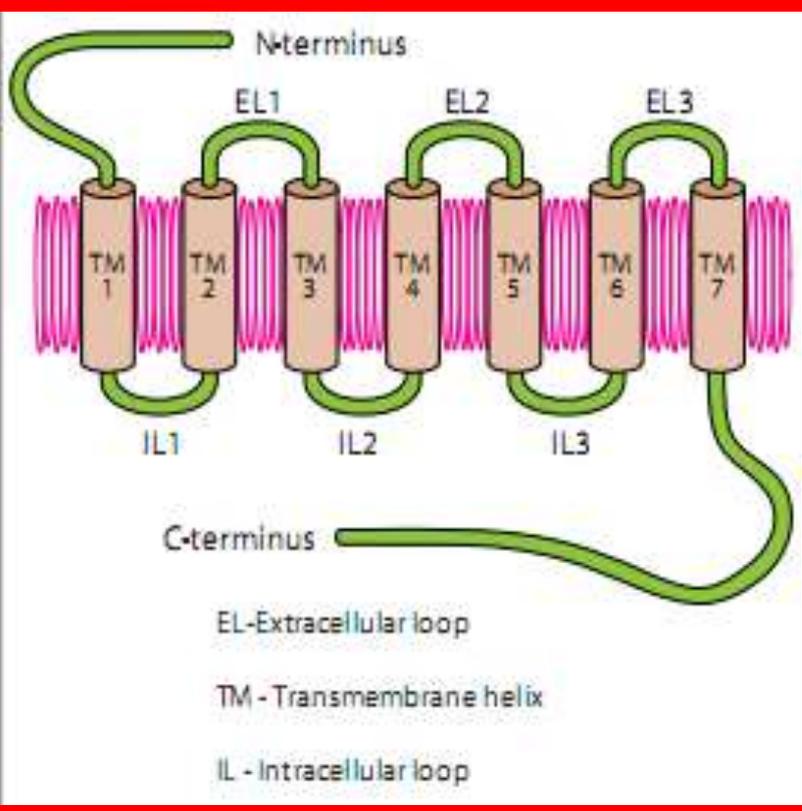
Récepteurs	Localisation	Remarques
Mu (μ)	Cortex cérébral Amygdale Hippocampe Thalamus Tronc cérébral Moëlle épinière Périphérie	OP3 ou MOR (mu opioid receptors)
Kappa (κ)	Système limbique Hypothalamus Tronc cérébral Moëlle épinière	OP2 ou KOR (kappa opioid receptors)
Delta (δ)	Cerveau Moëlle épinière	OP1 ou DOR (delta opioid receptors)

Différents récepteurs aux opioïdes

Effets

Mu ₁	Mu ₂	Kappa	Delta
Analgesia (suprascapinal, spinal)	Analgesia (spinal)	Analgesia (suprascapinal, spinal)	Analgesia (suprascapinal, spinal)
Euphoria	Depression of ventilation	Dysphoria, sedation	Depression of ventilation
Low abuse potential	Physical dependence	Low abuse potential	Physical dependence
Miosis	Constipation (marked)	Miosis	Constipation (minimal)
Bradycardia			
Hypothermia			
Urinary retention		Diuresis	Urinary retention

Récepteur opioïde: Structure

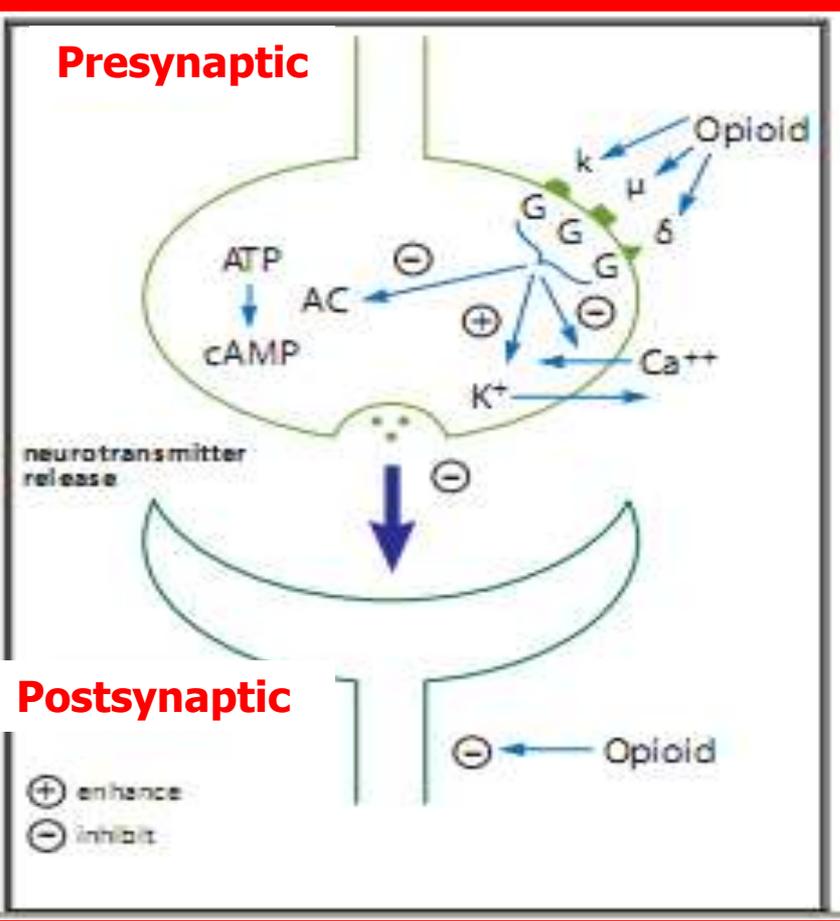


7 domaines transmembranaires
(**site de liaison des opioïdes**)

3 boucles extracellulaires
(**sélectivité de la liaison**)

3 boucles intracellulaires
(**couplées avec protéine-G,**
induisant une signalisation
moléculaire intracellulaire)

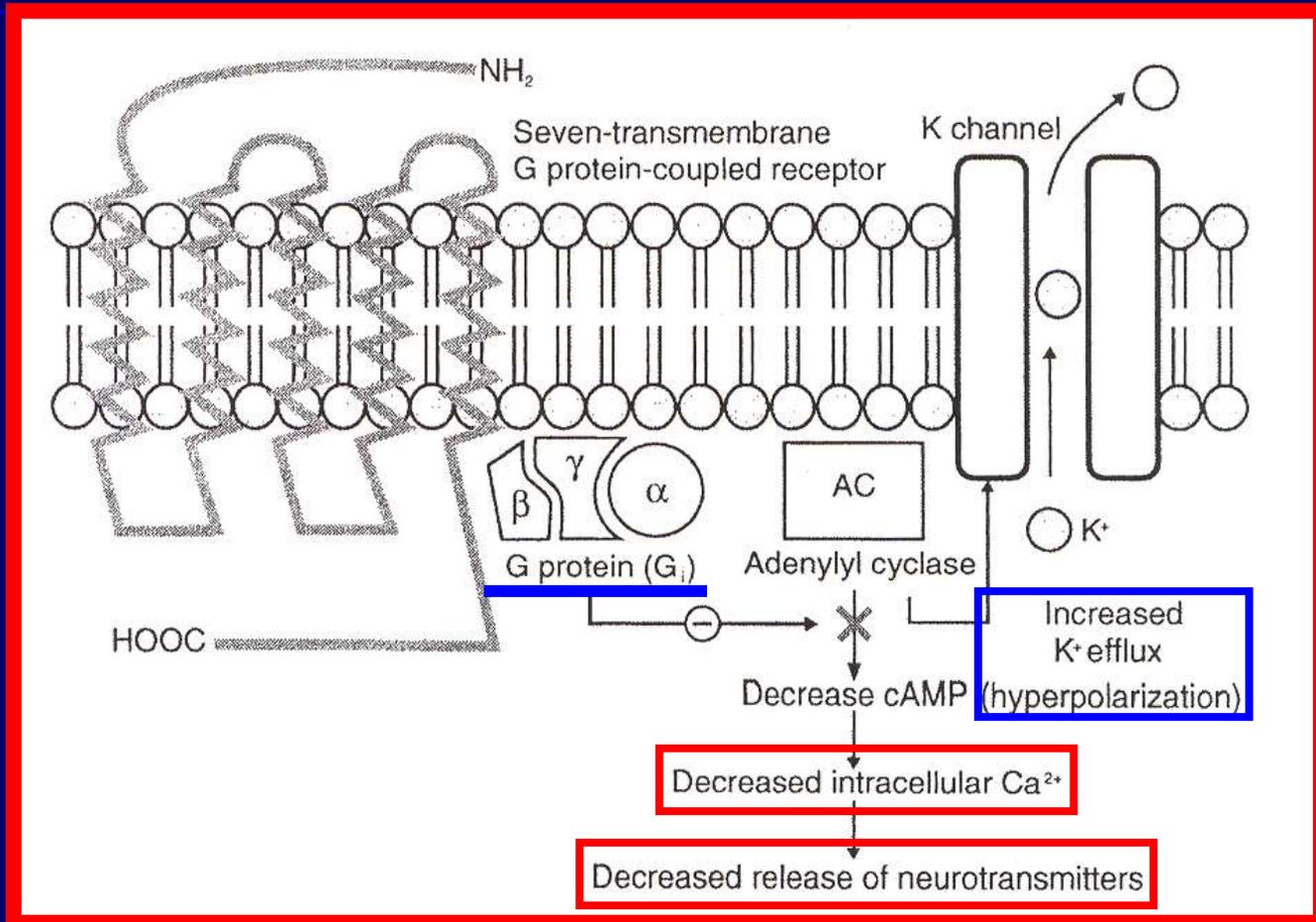
Opiïdes - Mécanisme d'action



Récepteurs localisés dans les fibres nociceptives A δ et C
Activation par agonistes opioïdes

- **Inhibition indirecte des canaux calciques voltage-dépendants**
- **Diminution de AMPc**
- **Blocage de la relâche des neurotransmetteurs**
(glutamate, substance P, CGRP...)
- **Hyperpolarisation membranaire**

Opioides - Mécanisme d'action



Systeme opioïde endogène

- Localisation et fonctionnement découverts **en 1973**
- **Enképhaline découverte en 1975**
 - **Enképhalines**: ligands relativement sélectifs des récepteurs δ
 - **Endorphines**: liaison avec récepteurs μ
 - **Dysnorphines**: hautement sélectives pour récepteurs μ

Opioïdes: Molécules

Classification d'opioïdes selon la structure chimique

Opioïdes naturels

(Codéine, Morphine)

Opioïdes semi-synthétiques

(Buprénorphine, Hydromorphone, Oxycodone)

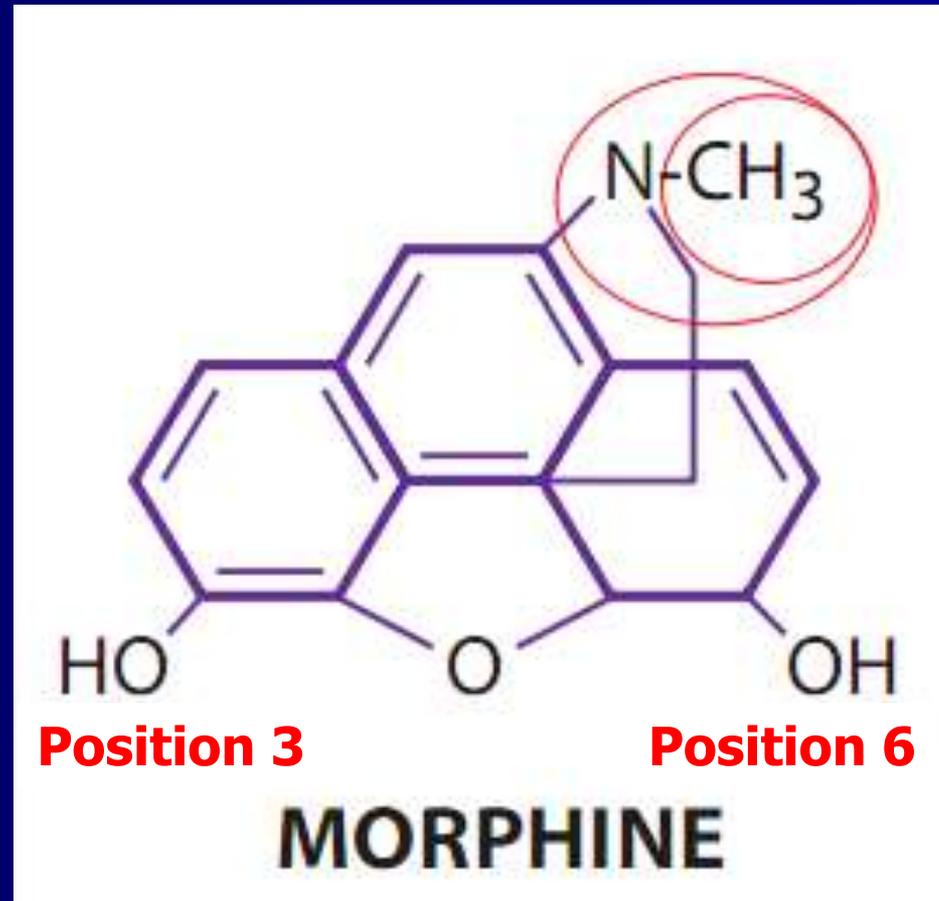
Opioïdes synthétiques

(Mépéridine) (Tapentadol)

(Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Rémifentanil)

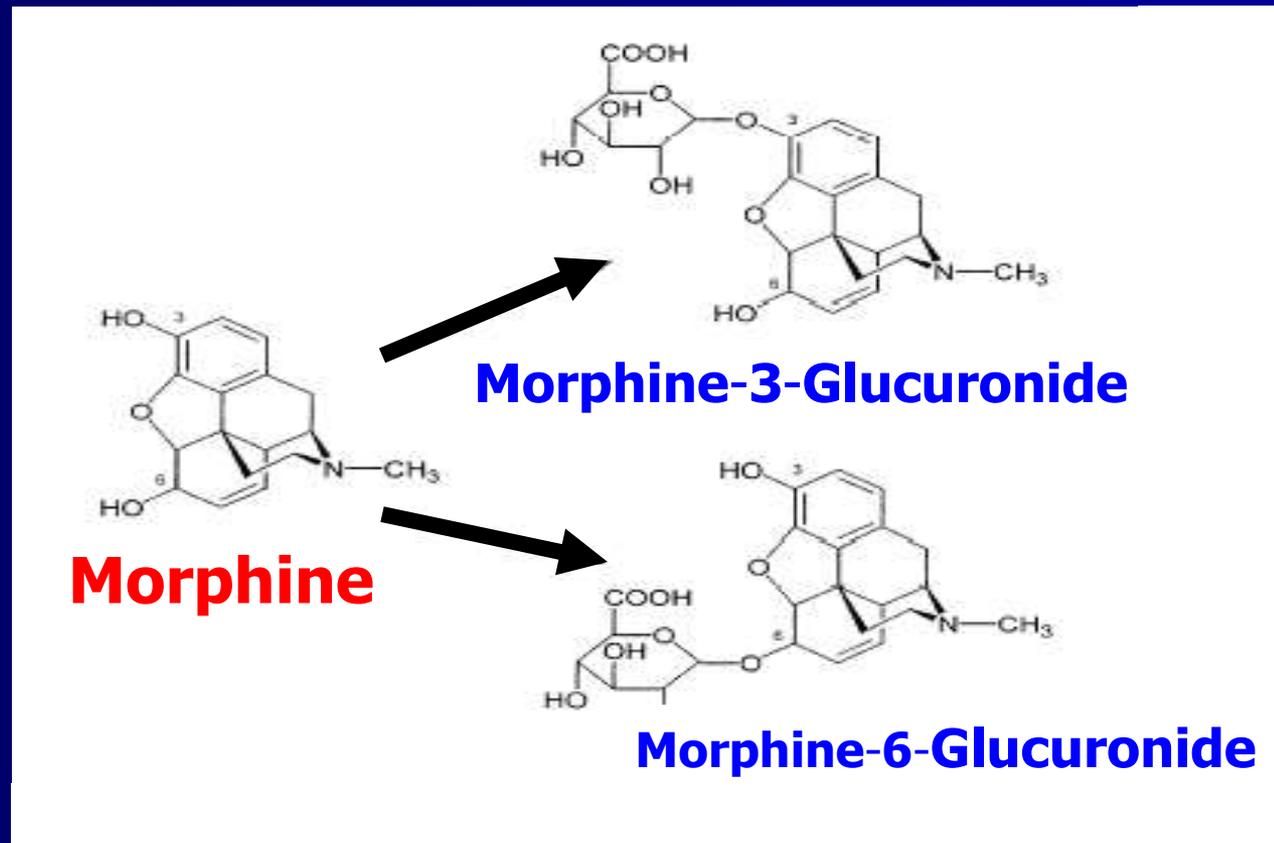
(Méthadone)

Morphine: Structure moléculaire



Morphine

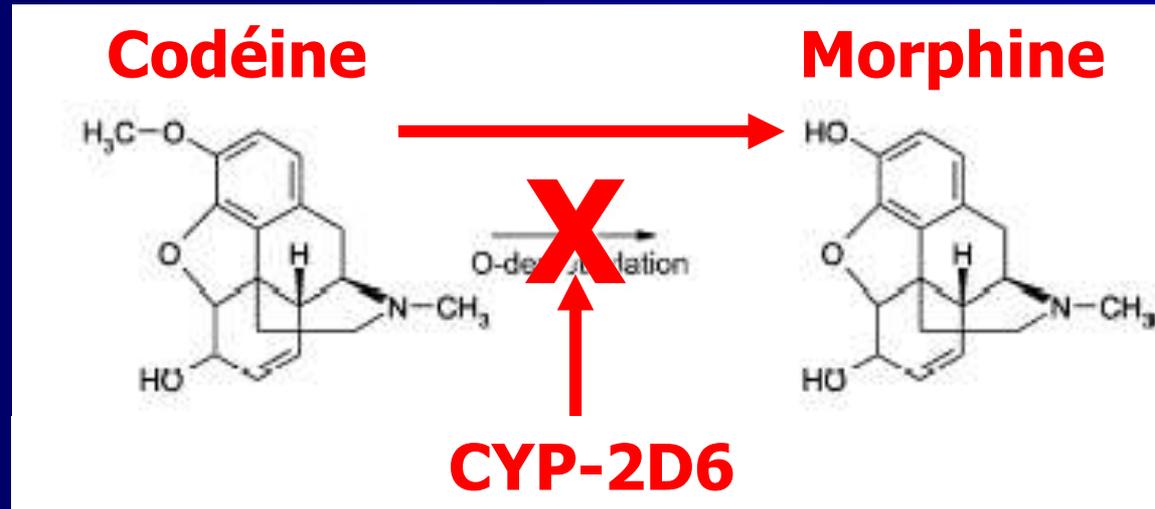
Opioïde naturel



Codéine

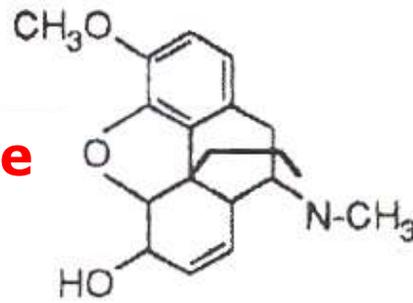
Opioïde naturel

Métabolisme par CYP-2D6



- **Effet de plafond** à environ **200 mg**
- Codéine est un « **pro-drug** », **polymorphisme génétique** du cytochrome **P450-CYP 2D6** (chez au moins 7-10% de la population caucasienne)

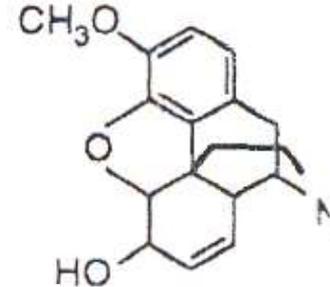
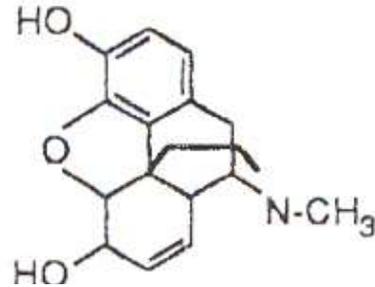
Codéine



CYP-2D6

CYP-3A4

codeine
6-glucuronide



Morphine (10%)

**Glucuroni-
dation**

normorphine

morphine
3-glucuronide

norcodeine

norcodeine
6-glucuronide

morphine
6-glucuronide

*Adapté de Sindrup et al.
Pharmacogenetics
1995; 5: 335-346*

Codéine et pharmacogénétique

- **100 variantes** de **CYP-2D6** identifiées
 - Enzyme totalement **inactive**
 - ↓ **Activité catalytique**
 - ↑ **Activité enzymatique** (duplication du gène)
- **4 phénotypes** du CYP-2D6 actuellement reconnus
 - **Lent** («poor metabolizer»)
 - Intermédiaire («intermediate») (10-15 % Caucasiens)
 - Bon («extensive») (60-70 % Caucasiens)
 - **Ultrarapide** («ultrarapid»)

Codéine et pharmacogénétique

- **Métaboliseurs lents (PM)**

- Homozygotes pour variante nulle, déficience complète
- **Aucune analgésie avec Codéine**
- **7-10 %** caucasiens
- 1-2 % africains
- 1 % asiatiques

- **Métaboliseurs ultrarapides (UM)**

- **Métabolisme accéléré** → **Risque d'intoxication à dose standard**
- **1-10 %** caucasiens
- 25 % Éthiopiens

Pro-médicament versus Médicament actif

Médicament actif

UM → Effet → M1 inactif

EM → Effet → M1 inactif

PM → Effet → **Aucun métabolisme** **Surdose**
Effets 2nd

Pro-Médicament

UM → Effet → M1 actif → ↑ Effet

EM → Effet → M1 actif → Effet

PM → Ø Métabolisme → Pas M1 → Ø Effet
CYP-2D6

Codéine et pharmacogénétique

Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism (Codéine 25 mg PO TID)

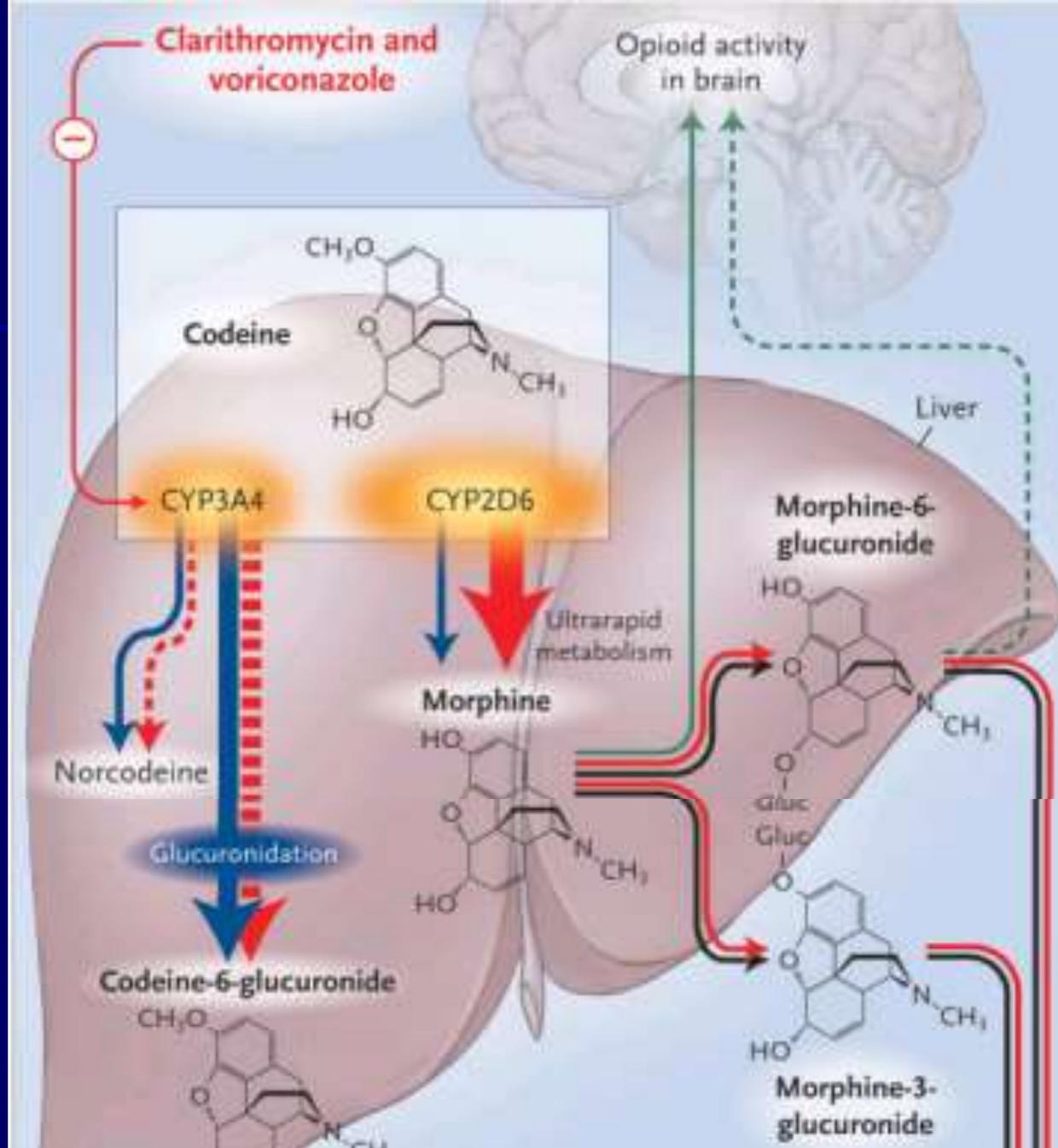
Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication (Codéine 30 mg PO, dose unique, mesures après 24h)

*«It might be good if physicians would know about the CYP-2D6 duplication genotype of their patients **before administering codeine**»*

BRIEF REPORT

Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism

- Patient de 62 ans, leucémie lymphoïde chronique
- Histoire clinique compatible avec pneumonie bilatérale
- Ceftriaxone, Clarithromycine et Voriconazole
- **Codéine 25 mg PO TID pour toux**
- **Coma et dépression respiratoire au jour 4**
- **Insuffisance rénale aiguë sur déshydratation**
- Excellente réponse au Naloxone (perfusion continue)



The Pharmacogenomics Journal (2007) 7, 257–265
Pharmacokinetics of codeine and its metabolite
morphine in ultra-rapid metabolizers due to
CYP2D6 duplication

- **Données pharmacocinétiques** (plasma et urine)
pendant 24hres après dose de Codéine
- **Dose unique** de **Codéine 30 mg PO, volontaires**
- Échantillon
 - 3 PM (**P**oor **M**etabolizers)
 - 12 EM (**E**xtensive **M**etabolizers)
 - 11 UM (**U**ltrarapid **M**etabolizers)

*«It might be good if physicians would know about the
CYP-2D6 duplication genotype of their patients **before**
administering codeine»*

Table 1 CYP2D6 and μ -opioid receptor genotypes of the study participants and phenotypical classifications (phenotype groups UM, EM, PM and fine activity groups)

CYP2D6 genotype	N	CYP2D6-activity group predicted by genotype ^a	CYP2D6 phenotype ^b	OPRM1 Asn40Asp	Cl/weight (l h ⁻¹ kg ⁻¹)	AUC (morphine) (μ g h l ⁻¹)
*3/*3	1	0	→ PM	Asn/Asn	1.7 (1.25–1.75)	0.5 (0.5–2.8)
*4/*4	2			Asn/Asn		
*1/*9	1	1.5	EM	Asn/Asn	1.7 (1.1–2.4)	8.4 (5.0–12)
*1/*10	1			Asn/Asn		
*2/*41	1			Asn/Asn		
*35/*41	1			Asn/Asn		
*1/*1	4	2		Asn/Asn	2.0 (1.7–2.6)	12 (6.9–17)
*1/*2	3			2 (Asn/Asn), 1 Asn/Asp		
*1/*35	1			Asn/Asn		
*1x2/*9	1	2.5	→ UM	Asn/Asn	1.8 (1.2–2.1)	16 (11–18)
*1x2/*10	1			Asn/Asn		
*1x2/*41	1			Asn/Asn		
*2x2/*41	1			Asn/Asn		
*35x2/*1	1	3		Asn/Asn	2.4 (1.7–2.8)	16 (10–24)
*2x2/*35	2			Asn/Asn		
*1x2/*35	1			Asn/Asn		
*2x2/*1	2			Asn/Asn		
*1x2/*1	1			Asn/Asn		
Significance ^c					P = 0.01	P < 0.001

Abbreviations: AUC, areas under the plasma concentration versus time curves; EM, extensive metabolizers; PM, poor metabolizers; UM, ultra-fast metabolizers. Data are given as median and range.

^aPredicted CYP2D6 activity: combination of alleles were calculated as follows: inactive alleles: CYP2D6*3, *4, *5, *6; alleles with decreased activity: factor 0.5 (CYP2D6*9, *10, *41); alleles with full CYP2D6 activity: factor 1 (CYP2D6*1, *2, *35).

^bPM: carriers of two inactive alleles CYP2D6*3, *4, *5, *6; EM: Carriers of any combinations of the active alleles CYP2D6*1, *2, *9, *10, *41 or *35; UM: carriers of one CYP2D6 gene duplication allele (*1 × 2, *2 × 2, *35 × 2) and one active CYP2D6 gene.

^cSignificance was tested with the non-parametric Jonckheere-Terpstra Trend test presuming a trend of decreasing AUC or C_{max} with increasing CYP2D6 genotype-based predicted activity.

Pharmacogénétique: Dose unique de Codéine 30 mg PO

Table 2 Pharmacokinetic parameters in plasma of codeine and its O-demethylated metabolites

	Codeine	Codeine-6-glucuronide	Morphine	Morphine-3-glucuronide	Morphine-6-glucuronide
<i>AUC_{0-∞}</i> (μg h l ⁻¹)					
PM (n=3)	180 (175–325)	4066 (2931–4347)	0.5 (0.5–2.8)	6.4 (5–18)	6.5 (3.7–6.5)
EM (n=11)	191 (163–403)	3850 (2812–4998)	11 (5–17)	382 (274–623)	63 (50–112)
UM (n=12)	192 (142–279)	3385 (2265–4492)	16 (10–24)	506 (333–726)	87 (66–134)
<i>p</i> * =	NS	NS	0.02*	0.02*	0.036*
<i>C_{max}</i> (μg l ⁻¹)					
PM	45 (37–56)	628 (626–841)	0.05 (0.03–0.07)	0.7 (0.6–0.9)	0.8 (0.2–0.8)
EM	51 (24–104)	652 (528–904)	2.1 (0.6–4.3)	39 (32–82)	9.6 (7.2–17)
UM	43 (30–70)	672 (456–1027)	2.6 (1.5–4.6)	59 (33–103)	13 (8.7–24)
<i>P</i> =	NS	NS	NS	0.02	0.036
<i>Elimination half-life</i> (h)					
PM	4.8 (3.8–5.0)	4.8 (3.8–5.2)	17 (15–60)	8.2 (7.6–13)	6.2 (6.2–14)
EM	3.6 (3.2–5.7)	3.5 (3.0–5.2)	13 (7.7–30)	9.3 (7.0–17)	7.2 (2.8–10.7)
UM	3.7 (3.2–4.1)	3.4 (2.6–4.0)	14 (6.3–27)	10 (6.3–14)	7.1 (5.7–14)
<i>P</i> =	NS	NS	NS	NS	NS

Sédation chez **90 % des UM** (10/11 pts)
vs 50 % (6/12 pts) des EM

Pharmacogénétique: Dose unique de Codéine 30 mg PO

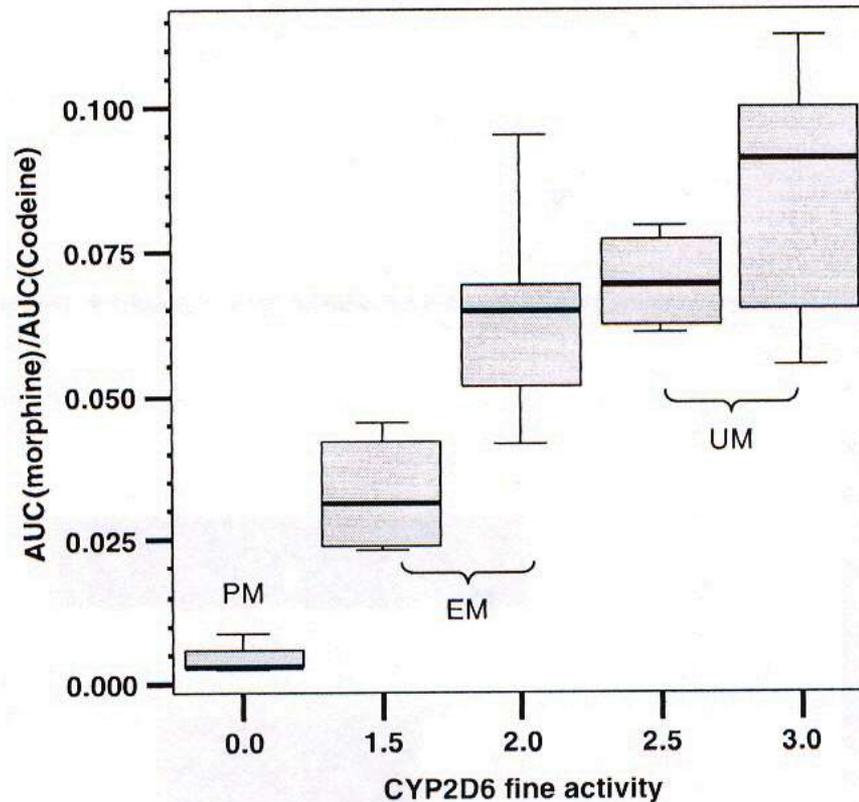
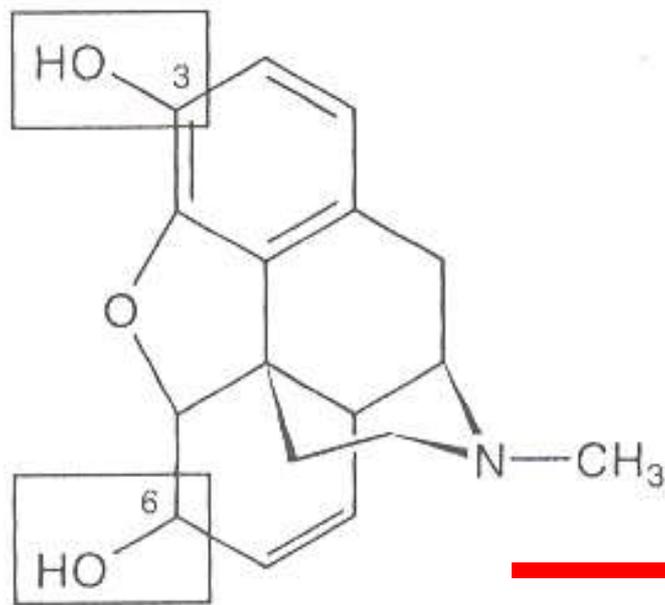


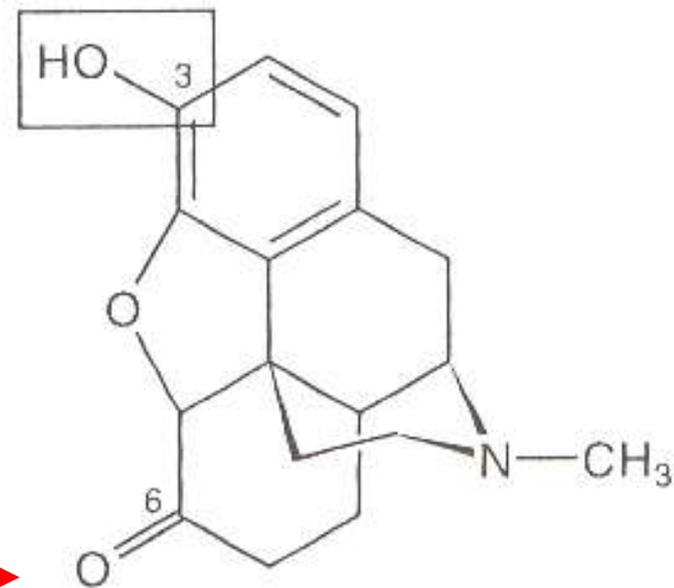
Figure 2 Ratio of plasma AUC of morphine over plasma AUC of codeine in relation to the CYP2D6 activity expressed by the number of active alleles differentiating between fully active alleles, which were considered with one arbitrary activity unit, and alleles with reduced activity, which were arbitrarily considered, which 0.5 activity units.

Hydromorphone

Opiöide semi-synthétique



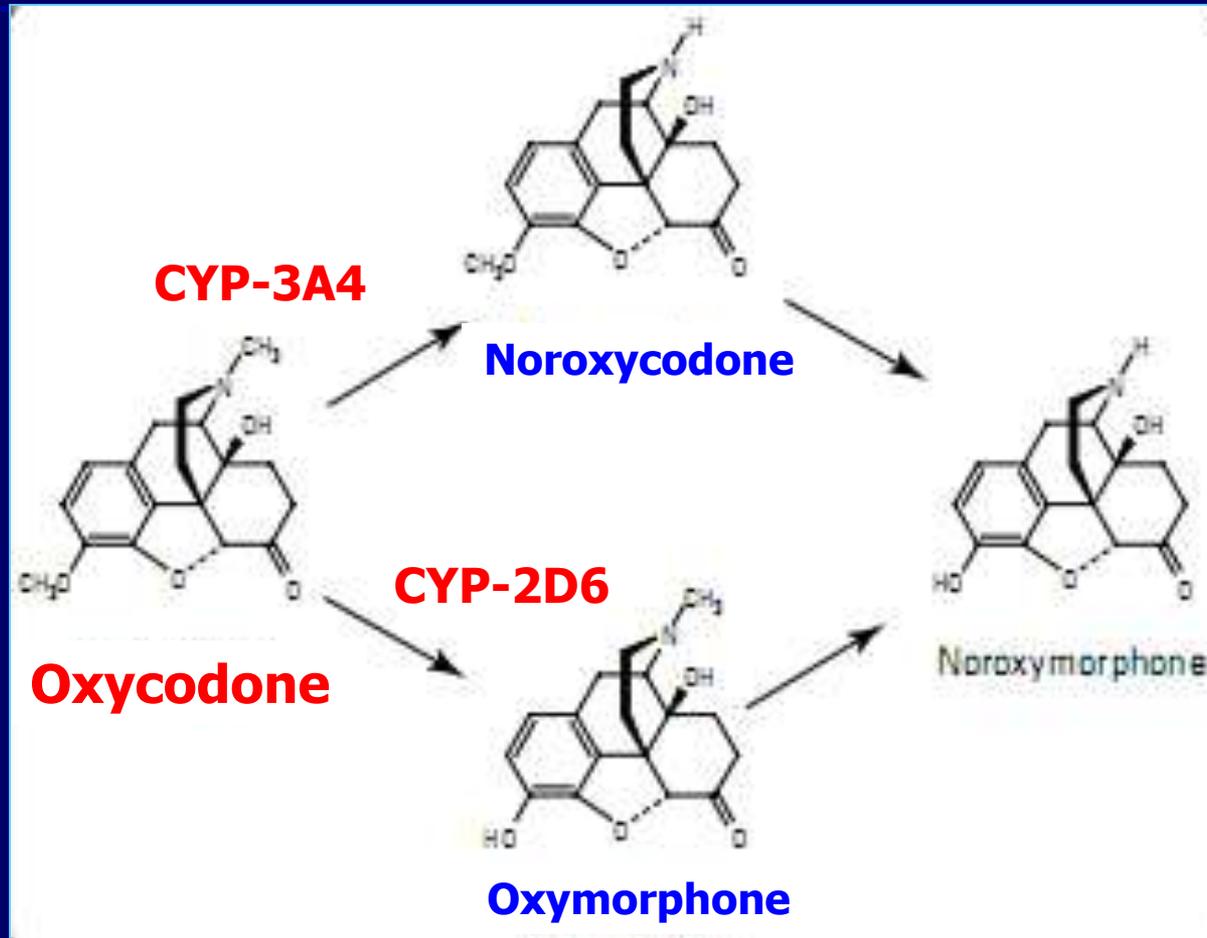
Morphine



Hydromorphone
Hydromorphone-3-Glucuronide

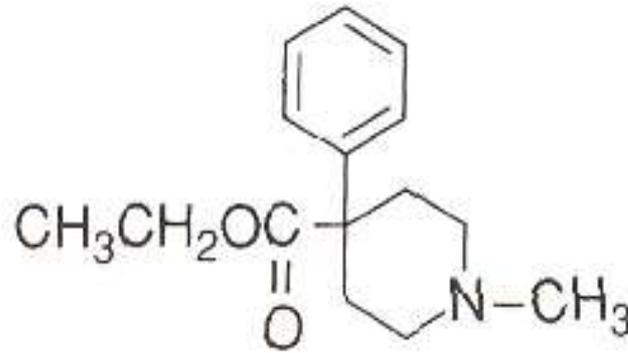
Oxycodone

Opioïde semi-synthétique



Méperidine

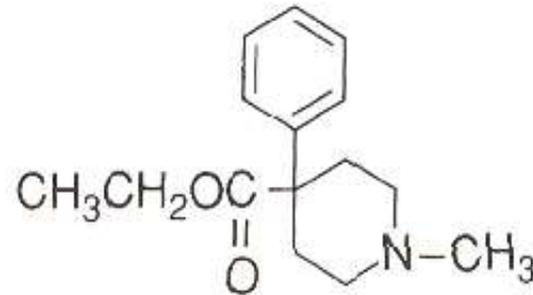
Opiöide synthétique



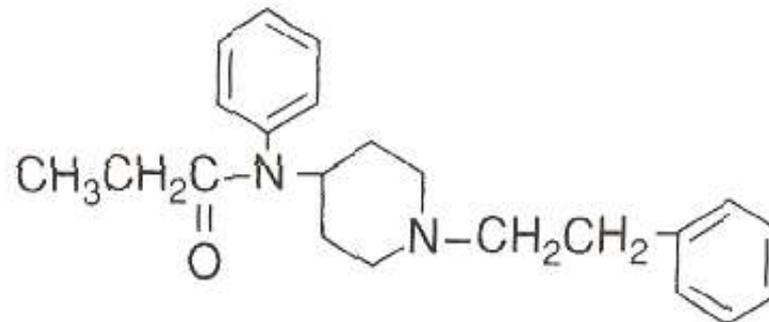
Méperidine

Fentanyl

Opiöide synthétique



Mépéridine

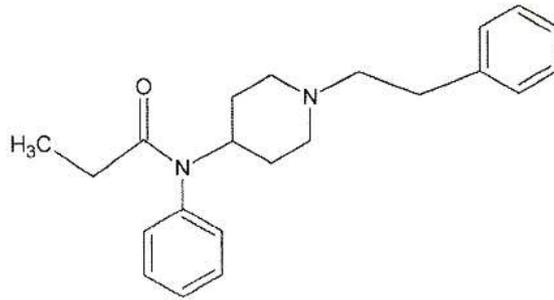


Fentanyl

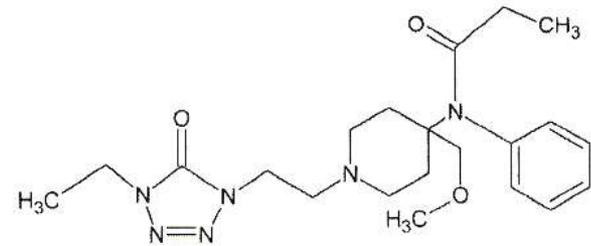
Alfentanil, Sufentanil et Rémifentanil

Opiïdes synthétiques

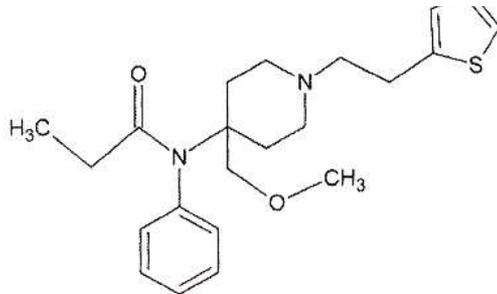
Fentanyl



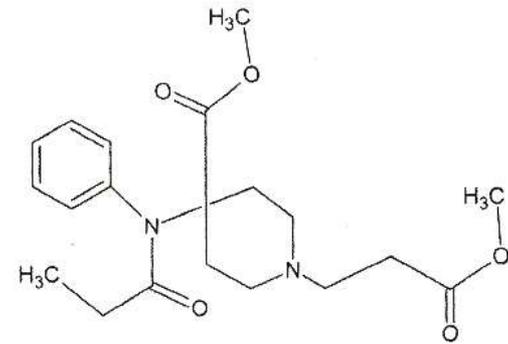
Alfentanil



Sufentanil

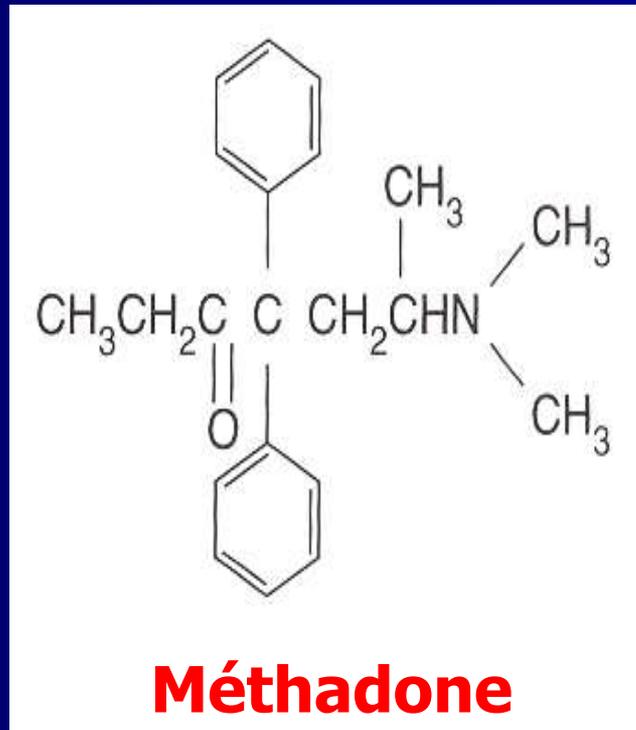


Rémifentanil



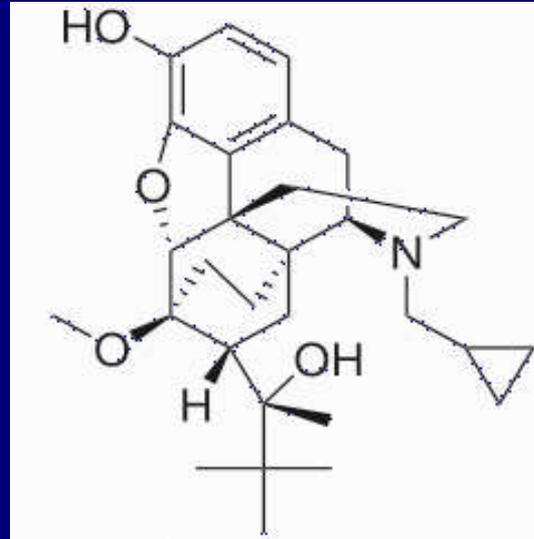
Méthadone

Opioïde synthétique



Buprénorphine

Opiöide agoniste-antagoniste



CYP-3A4

Glucuronidation

Norbuprénorphine
($\approx 30\%$)

Buprénorphine 3-O-glucuronide

Norbuprénorphine-glucuronide

Tapentadol

Mode d'action double (unique)

Activité synergique de **deux mécanismes d'action**

- **Agoniste des récepteurs μ -opioïdes**
 - Affinité 18 fois plus faible envers les récepteurs μ -opioïdes par rapport à la morphine
 - Cependant, seulement deux à trois fois moins puissant que la morphine pour ce qui est de l'effet analgésique
- **Inhibition du recaptage de la norépinéphrine**

Caractéristiques	Tapentadol IR et ER (NUCYNTA IR® et NUCYNTA LP®)	Tramadol (ULTRAM®) (DURELA®, RALIVIA®, TRIDURAL®, ZYTRAM XL®)
Puissance analgésique	Analgésique puissant Classé narcotique	Analgésique faible Analgésique synthétique à action centrale
Mode d'action	<ul style="list-style-type: none"> • Agoniste des récepteurs μ-opioïdes • Inhibiteur du recaptage de la norépinéphrine 	<ul style="list-style-type: none"> • Agoniste des récepteurs μ-opioïdes (essentiellement sous forme de métabolite) • Inhibiteur du recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine
Métabolisme / Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> • Glucuronidation • Aucun métabolite actif • Faible risque d'interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxydation P450-2D6 • Métabolite M1 fort actif • Interaction avec P450-2D6 et P450-3A4
Ordonnance	Non renouvelable Mêmes précautions que les autres opioïdes	Renouvelable Pas considéré comme narcotique

Caractéristiques	Tapentadol IR et ER (NUCYNTA IR® et NUCYNTA LP®)	Tramadol (ULTRAM®) (DURELA®, RALIVIA®, TRIDURAL®, ZYTRAM XL®)
Équivalence analgésique	50 mg Tapentadol = 10 mg Oxycodone	??? Tramacet® ≅ Empracet®
Affinité avec le récepteur μ	50 fois moins que la morphine (analgésie de 2-3 fois moins puissante)	6 000 fois moins que la morphine M1 20–30 fois moins que morphine
Indications	Douleur chronique modérée à sévère Douleur nociceptive et neuropathique	Douleur aiguë modérée à sévère Douleur chronique modérée à sévère Douleur nociceptive et neuropathique
Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min)	Contre-indiqué en insuffisance rénale sévère	Seule la formulation de courte action peut être utilisée Réduire la dose à 2 CO aux 12h

Classification d'opioïdes selon le mode d'action

Action brève

- codéine, hydromorphone, mépéridine, morphine, oxycodone

Libération prolongée

- libération lente PO de codéine, hydromorphone, morphine, oxycodone, oxycodone-naloxone, tapentadol
- formulation transdermique à libération lente de buprénorphine et fentanyl

Action longue

- méthadone

Opioides à action brève

Avantages versus Inconvénients

Avantages

- Délai d'**action rapide**
- Posologie facile à ajuster
- Clairance rapide, **effets indésirables dissipés rapidement**
- Utilité pour **percées de douleur**

Inconvénients

- **Fluctuations** du soulagement de la douleur et des effets secondaires
- Sommeil peut être perturbé
- Anxiété par anticipation
- Problème d'observance
- Risque d'**abus élevé**

Opiïdes à action prolongée

Avantages versus inconvénients

Avantages

- Pas de fluctuations de la douleur et de mini-sevrage
- Meilleure maîtrise de la douleur
- Meilleure **qualité de vie**
- Meilleure **observance**
- Peu ou **pas d'abus**

Inconvénients

- Délai d'action **plus lent**
- Ajustement posologique lent
- Effets indésirables prolongés
- Percées de la douleur non contrôlées

Opioïdes à libération prolongée

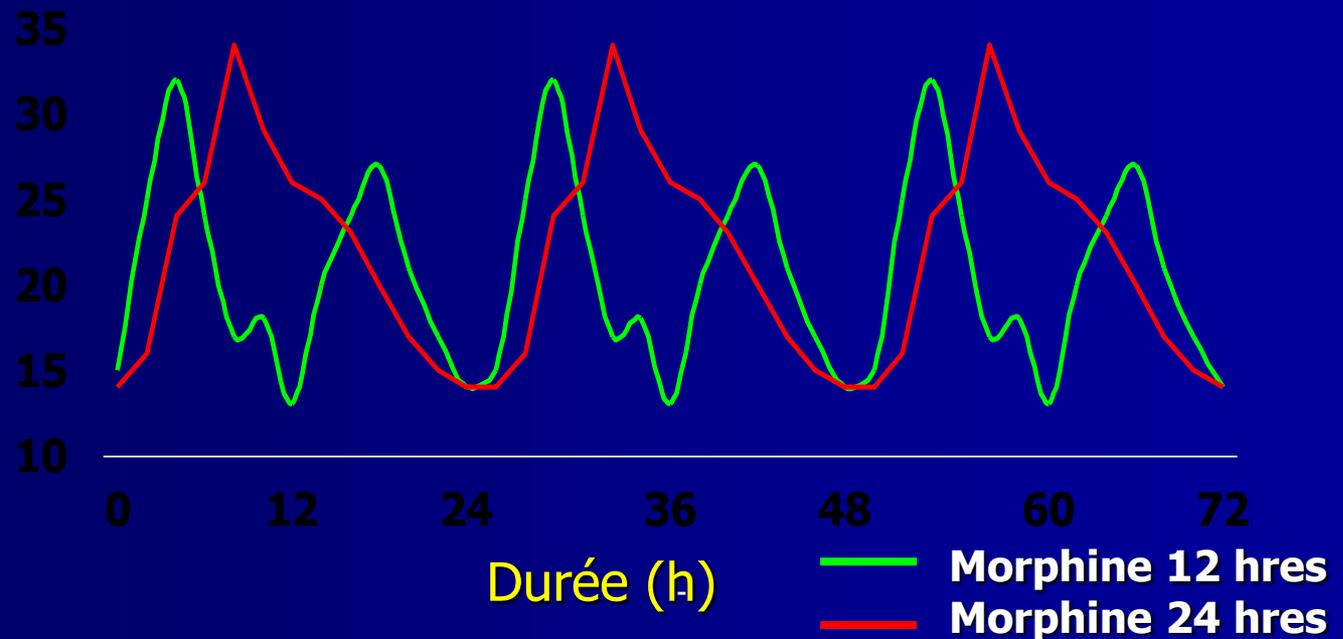
- **Quatre puissants opioïdes à libération prolongée sont disponibles au Canada**
 - 5 agents oraux, formulations de 12 hres ou 24 hres
 - 3 agents transdermiques
- Certaines différences sont dues à la molécule, d'autres sont dues à la voie d'administration

Opioïdes à libération prolongée

Avantages

Traitement par voie orale

Concentrations
sériques
(mcg/ml)



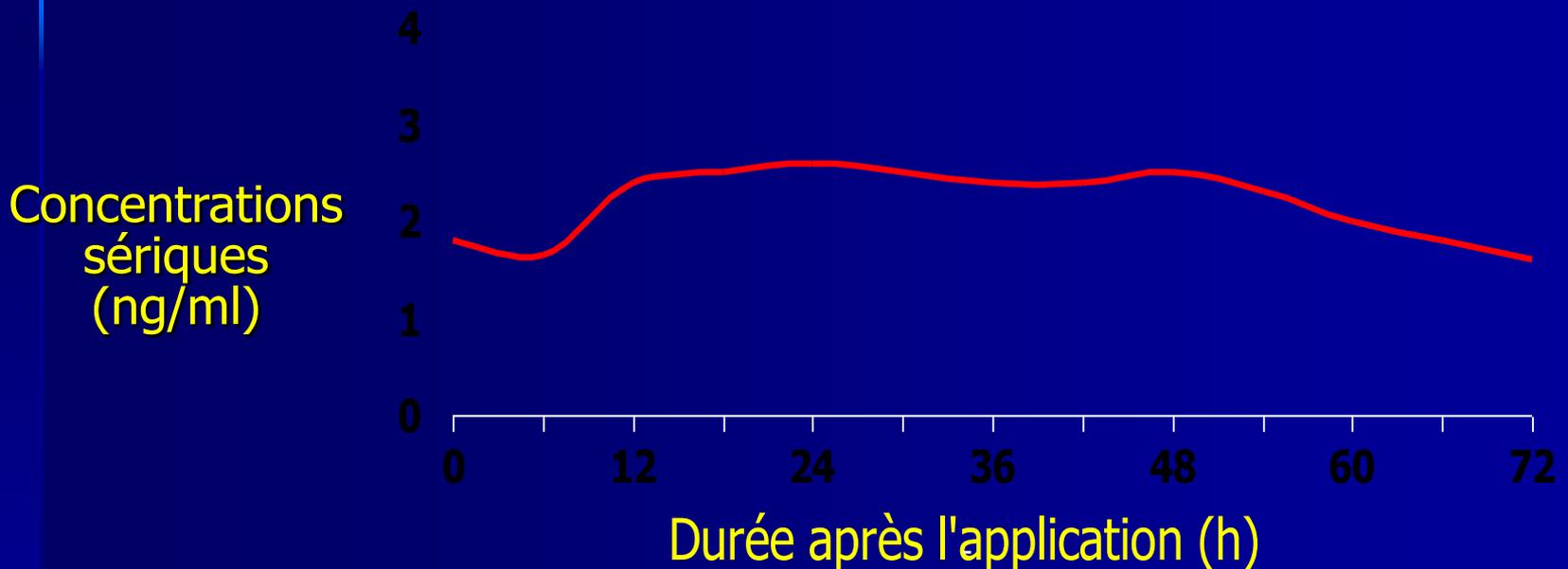
Selon données sur 24 hres le jour 7 (n = 24)

Adaptation d'après Gourlay et al. Pain 1997; 69(3): 295-302
Southam MA Anticancer Drugs 1995; 6(Suppl. 3): 29-34
Hazzen et al. Eur J Pain 1999; 3:9

Opioïdes à libération prolongée

Avantages

Fentanyl par voie transdermique

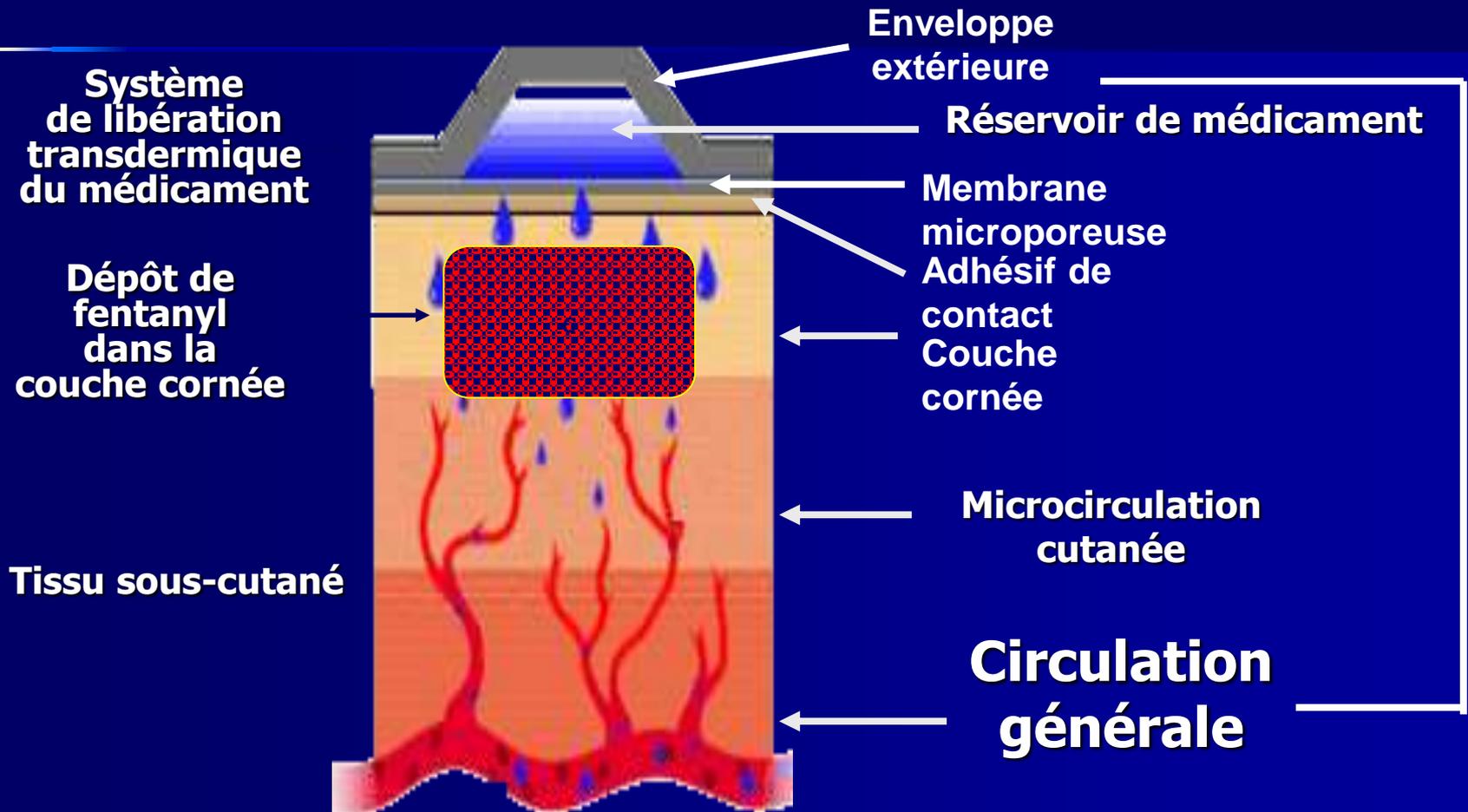


Niveaux sanguins du Fentanyl à l'état d'équilibre, pendant la 5^e application du système transdermique (n = 10)

*Adaptation d'après Portenoy et al. Anesthesiology 1993; 78: 36
Southam MA Anticancer Drugs 1995; 6 (Suppl. 3): 29
Haazen L et al. Eur J Pain 1999; 3: 9*

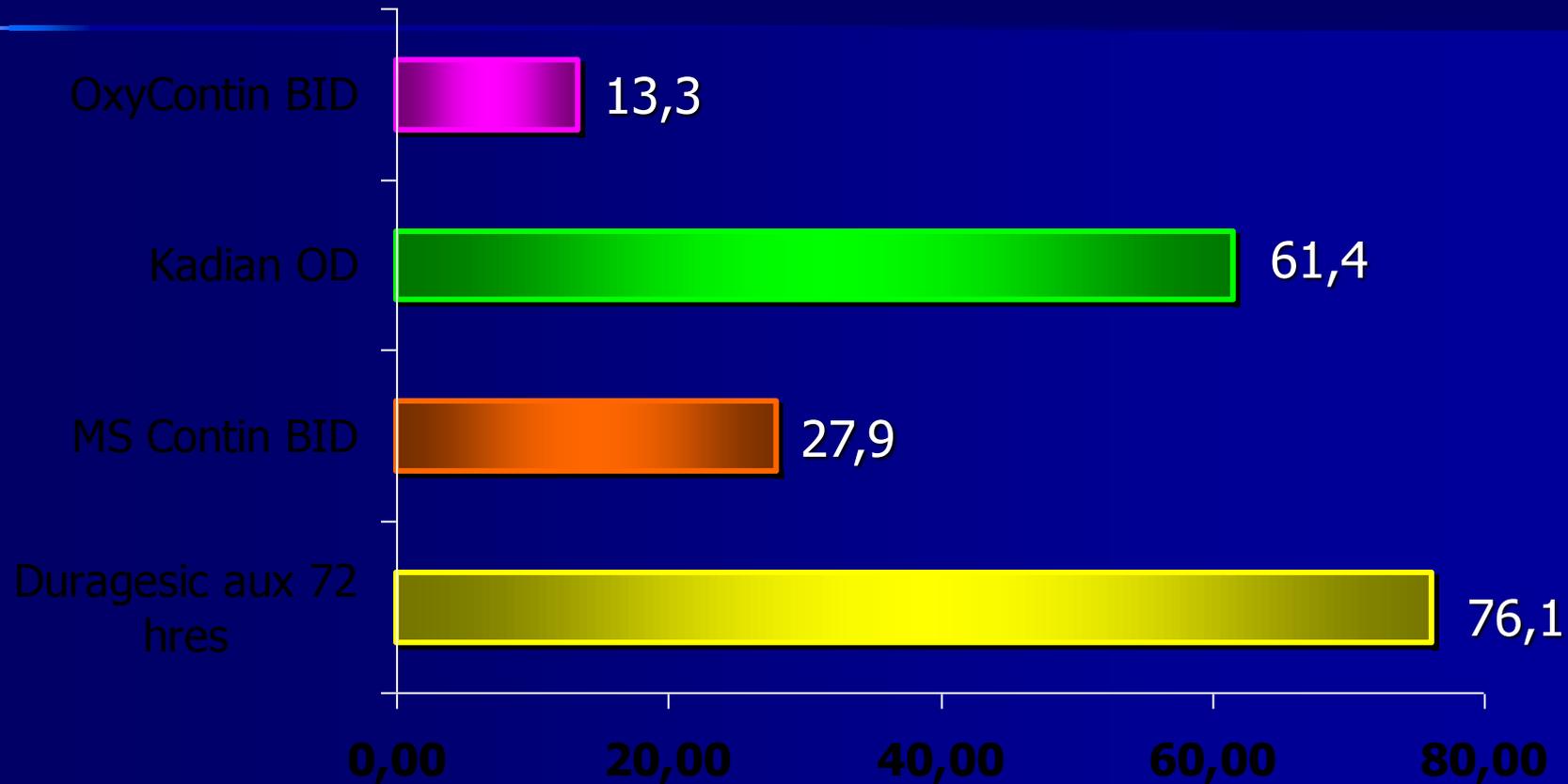
Fentanyl transdermique

Mode d'absorption



Opioides à libération prolongée

Fréquence des doses



n = 258 patients

Anh Nguyen, 2018

*Retrospective Assessment of Frequency of Dosing of Sustained Release Opiate Preparations in Chronic Pain Patients
Internal Medicine and Anesthesiology/Pain Management,
Oklahoma University College of Medicine*

Opioïdes: Métabolisme

Différents récepteurs aux opioïdes

Effets

Mu ₁	Mu ₂	Kappa	Delta
Analgesia (supraspinal, spinal)	Analgesia (spinal)	Analgesia (supraspinal, spinal)	Analgesia (supraspinal, spinal)
Euphoria	Depression of ventilation	Dysphoria, sedation	Depression of ventilation
Low abuse potential	Physical dependence	Low abuse potential	Physical dependence
Miosis	Constipation (marked)	Miosis	Constipation (minimal)
Bradycardia			
Hypothermia			
Urinary retention		Diuresis	Urinary retention

Pharmacologie des opioïdes (1)

	Morphine	Oxycodone	Hydromorphone	Fentanyl	Mépéridine
Nom	Statex® MS-IR® MS Contin® MEslon® Kadian®	Supeudol® Oxy-IR® OxyContin® OxyNéo®	Dilaudid® Hydromorph Contin® Hydromorphone OROS Journista®	Sublimaze® Duragesic® (format transder- mique)	Démérol®
Métabolites	M3G M6G	Oxymorphone Noroxycodone	H3G	Norfentanyl	Normépé- ridine
Voie métabolique	Glucuroni- dation	CYP - 2D6 CYP - 3A4 Glucuronidation	Glucuronidation	CYP - 3A4	CYP - 2B6 CYP - 3A4

Kalso E. J Pain Symp Manage 2005; 29: S47-S56

Lotsch J. J Pain Symp Manage 2005; 29: S10-S24

Kornick et al. Drug Safety 2003; 26(13): 951-973

Murray et al. J Pain Symp Manage 2005; 29: S57-S66

Pharmacologie des opioïdes (2)

	Morphine	Oxycodone	Hydromorphone	Fentanyl	Mépéridine
Biodisponibilité PO	35 %	60-87 %	50 %	92 % (transdermique)	50 %
Demi-vie (h) par voie IM	2-3	NA	2-3	NA	3-4
Récepteurs	μ + + + , K + , δ +	μ + + + , K + , δ +	μ + + + , δ +	μ + + +	μ + + , K + , δ +

Kalso E. J Pain Symp Manage 2005; 29: S47-56

Lotsch J. J Pain Symp Manage 2005; 29: S10-24

Murray et al. J Pain Symp Manage 2005; 29: S57-66

Pharmacotherapy: A Pathophysilologic Approach, 4th edition, 1999

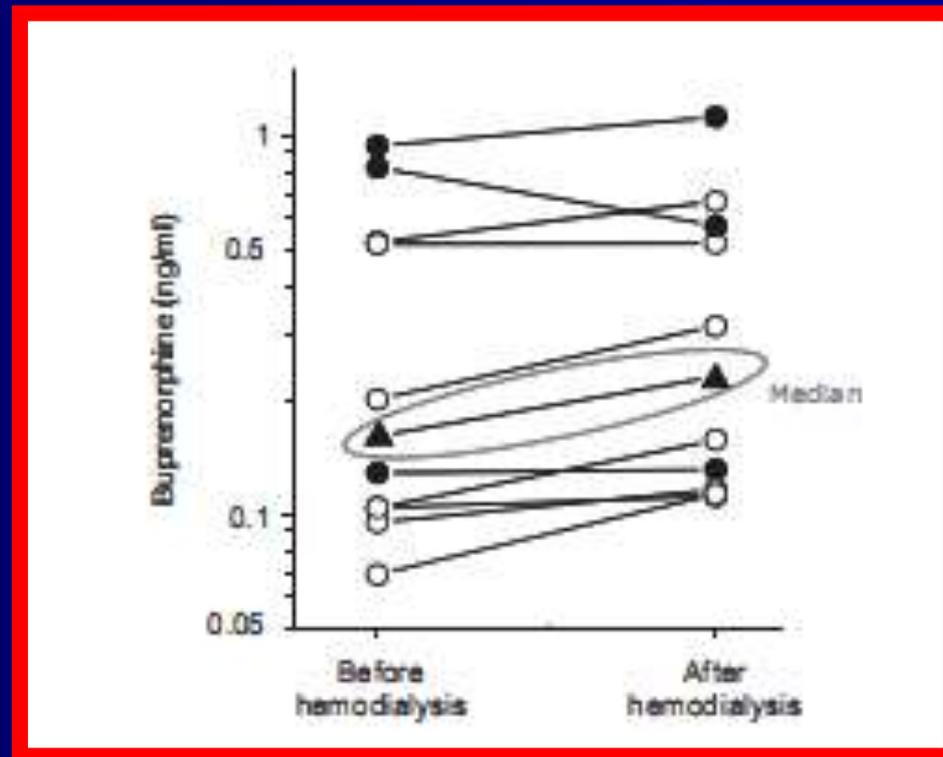
Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4th edition, 2005

Buprénorphine - Métabolisme

Particularités uniques

- Métabolisme principalement hépatique
- **2/3 de la dose** de buprénorphine **excrétés inchangés par la bile**
- 1/3 de la dose de buprénorphine éliminé par l'urine
- **Métabolites inactifs** (Buprénorphine-3-Glucuronide) et faiblement actif (Norbuprénorphine) **excrétés par la bile**
- **Pas d'ajustement ni accumulation chez patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (dialysée)**
- Ajustement requis en présence de cirrhose hépatique

Buprénorphine et insuffisance rénale



Cercles pleins représentent les concentrations détectables de norbuprénorphine

Buprénorphine transdermique (BuTrans®)

- Buprénorphine **se lie aux récepteurs μ et s'en dissocie lentement**
- Phénomène pouvant expliquer la **durée prolongée de l'analgésie** et en partie, le **risque limité de dépendance et sevrage physique**
- **Pas d'internalisation des récepteurs μ** , ce qui se traduit par un **moindre risque de tolérance**
- Atteinte des concentrations à **l'équilibre à 72h**

Morphine - Métabolites actifs

Propriétés toxiques

M3G (75-85%)

Agitation centrale
Hallucinations visuelles
et tactiles
Convulsions
Coma

Hyperalgésie?

M6G (5-10%)

Sédation
Nausées
Dépression respiratoire
Coma

Effet analgésique

Autres métabolites: normorphine, hydromorphone, codéine

Oxycodone - Métabolites actifs

Oxymorphone

**10 plus puissante que
la morphine**

Très grande affinité
avec récepteurs μ

Noroxycodone

Peu d'affinité avec
récepteurs μ

1% de la puissance
analgésique de la
molécule-mère

Hydromorphone - Métabolite actif

Propriétés toxiques

H3G

Agitation centrale

Hallucinations visuelles
et tactiles

Dépression respiratoire

Myoclonies

Convulsions

Coma

Hydromorphone - Métabolite actif

Propriétés toxiques

H3G*

Avec des doses répétées, le niveau sérique de H3G peut être 30 fois plus élevé que celui de la molécule-mère

En présence d'insuffisance rénale chronique sévère, ce **ratio** peut atteindre un niveau de **100 fois plus élevé**

H3G est environ **2,5 fois plus puissant que M3G** en tant que **substance neuroexcitatrice chez modèles animaux**

Mépéridine - Métabolite actif

Propriétés toxiques

Normépéridine

Coma

Confusion

Myoclonies

Hallucinations

Convulsions

Contre-indiquée en combinaison avec IMAO (peut conduire à dépression respiratoire sévère, hyperpyrexie, délirium et convulsions)

Mépéridine - Métabolite actif

Propriétés toxiques

Normépéridine*

Risque d'accumulation plus rapide et plus grave en présence d'une insuffisance rénale (demi-vie d'élimination de 15h, ad **35h en IR**, présence détectable ad 3 jours)

Toxicité documentée à multiples reprises même avec un usage de courte durée

2 fois moins active du point de vue analgésique

2 fois plus **proconvulsivante** que la molécule-mère

Métabolisme des opioïdes

Importance de l'élimination rénale

Molécule	Métabolites	Accumulation
Codéine	Morphine Active	Oui
Morphine	M3G, M6G Actifs	Oui
Buprénorphine	Norbuprénorphine Peu active	NON
Hydromorphone	H3G Actif	Oui
Oxycodone	Noroxycodone, Oxymorphone Actives	Oui
Tapentadol	Tapentadol-O-Glururonide Inactif	Oui (car élimination exclusivement rénale)
Fentanyl	Norfentanyl Inactif	NON

Pharmacocinétique des agonistes opioïdes (1)

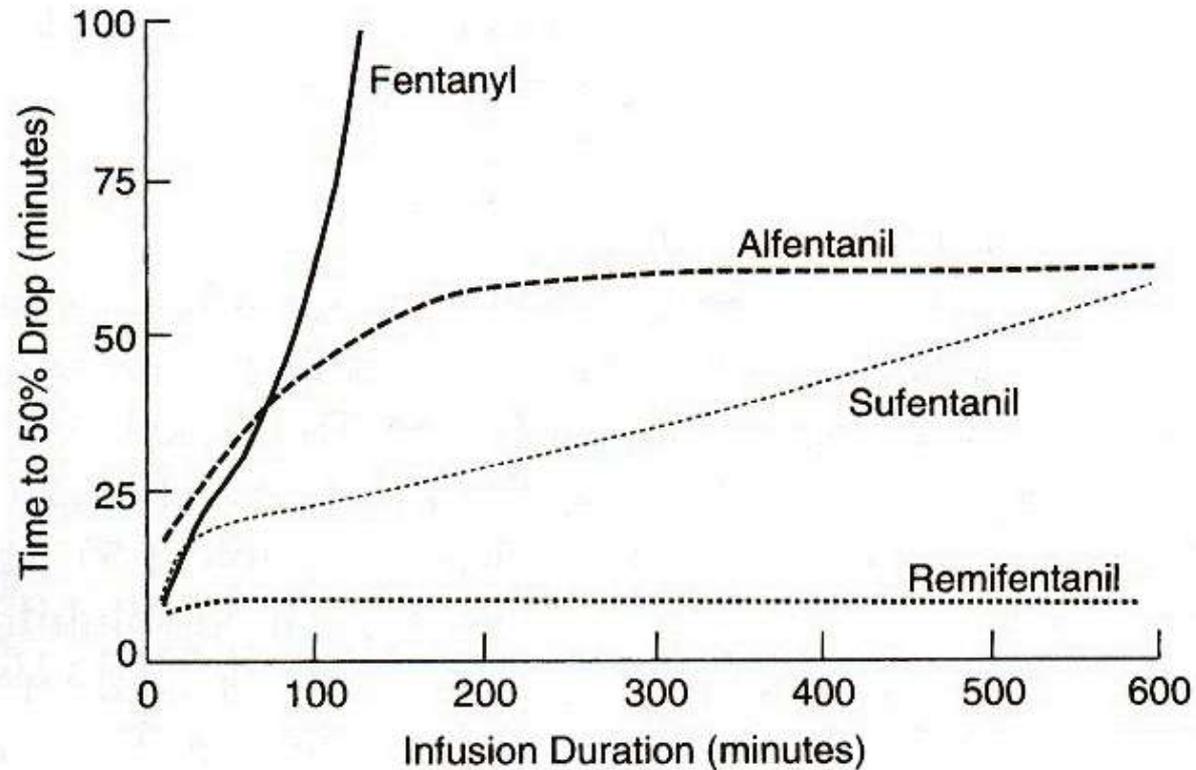
	pK	% non-ionisé	Liaison protéique	Clairance (ml/min)	Volume de Distribution (l)
Morphine	7.9	23	35	1,050	224
Mépéridine	8.5	7	70	1,020	305
Fentanyl	8.4	8.5	84	1,530	335
Sufentanil	8.0	20	93	900	123
Alfentanil	6.5	89	92	238	27
Rémifentanil	7.3	58	66-93	4,000	30

Pharmacocinétique des agonistes opioïdes (2)

	Coefficient de partition	Demi-vie d'élimination (h)	Demi-vie contextuelle avec perfusion de 4h	Délai (min) d'équilibre (sang/cerveau)
Morphine	1	1.7 - 3.3		
Mépidine	32	3 - 5		
Fentanyl	955	3.1 - 6.6	260	6.8
Sufentanil	1,727	2.2 - 4.6	30	6.2
Alfentanil	129	1.4 - 1.5	60	1.4
Rémifentanyl		0.17 - 0.33	4	1.1

Fentanyl et ses dérivés

Demi-vie contextuelle



Simulation par ordinateur

Fentanyl et ses dérivés

Demi-vie contextuelle

Fentanyl

- **Après 2h de perfusion, demi-vie contextuelle du Fentanyl dépasse largement celle du Sufentanil**
- **Saturation des tissus inactifs** pendant la perfusion et **retour du compartiment périphérique au plasma**
- **Ce réservoir tissulaire** remplace la molécule éliminée par métabolisme hépatique → Faible baisse de la concentration plasmatique à l'arrêt de la perfusion

Fentanyl et ses dérivés

Demi-vie contextuelle

Sufentanil

- Demi-vie contextuelle du Sufentanil moins longue que celle de l'Alfentanil après une perfusion de 8h
- Plus grand volume de distribution du Sufentanil (par rapport à Alfentanil)
- **Profil pharmacocinétique plus favorable** si usage en **longue période de temps**

Fentanyl et ses dérivés

Demi-vie contextuelle

Alfentanil

- Demi-vie contextuelle de l'Alfentanil est plus longue que celle du Sufentanil pour une perfusion d'une durée de 8h
- Alfentanil représente un **avantage pour des stimulations douloureuses transitoires** grâce à son **délai d'équilibre très court au site effecteur** (1,4 min)
- Dose recommandée: 30 mcg/kg

Rémifentanyl

Demi-vie contextuelle

- **Structurellement unique** car possède des liens esters
 - Hydrolyse par estérases non spécifiques plasmatiques et tissulaires
- **Propriétés uniques et particulières** avec
 - Très courte durée d'action
 - Effet précis et rapidement titrable car début d'action rapide (similaire à Alfentanyl)
 - **Effets non cumulatifs**
 - **Demi-vie contextuelle indépendante** de la durée de perfusion (environ 4 min)

Méthadone

Quelques particularités

- Nécessite **licence spéciale** de Santé Canada et du Collège des médecins du Québec **jusqu'en juin 2018**
- **Dose équi-analgésique bien variable**
- **Pharmacocinétique inter-individuelle variable** (demi-vie d'élimination variant entre 15-190 heures), avec moyenne de 24 heures → risque possible de surdose secondaire à l'accumulation
- Est aussi **un antagoniste des récepteurs NMDA**

Méthadone

Quelques particularités

- **Formulation** actuellement disponible est **racémique**
- **Forme R-méthadone (L-Isomère)**
 - Plus puissante
 - **10X plus d'affinité avec récepteurs opioïdes μ**
(virtuellement responsable des effets analgésiques)
- **Forme S-méthadone (D-Isomère)**
 - **Antagoniste des récepteurs NMDA**
 - **Inhibe aussi recaptage de 5-HT et NA**

Méthadone

Quelques particularités

- Réel opioïde synthétique, non semblable aux autres opioïdes standards (**Utile dans vrais cas d'allergie**)
- **Métabolisme hépatique et intestinal**
- **Excrétion presque exclusivement dans les selles** (grand avantage en insuffisance rénale)
- **Moins de myoclonies, hyperalgésie et neurotoxicité** (par rapport à la morphine)

Méthadone

Quelques particularités

- **Certains cas de décès** rapportés liés au syndrome du QT long → **Torsade de pointes**
- **Attention aux facteurs de risque** d'arythmie secondaire au QT long
 - QT long congénital
 - Hypokaliémie
 - Hypomagnésémie
 - Haute dose (> 60-100 mg/jour)

Opioïdes: Gestion des effets secondaires

Opioïdes: Gestion des effets secondaires

Opiïdes - Effets sur l'architecture du sommeil

Phase ou stade du sommeil	Changements observés avec opioïdes en usage chronique	Durée par rapport au sommeil total
Stade N1	N/↓	5% à 15%
Stade N2	↑	50% à 60%
Stade N3	↑/↓	15% à 20%
Sommeil REM	↓	15% à 25%
Latence du REM	↑	
Excitations	↑/↓	
Durée totale du sommeil	N/↓	
Efficacité du sommeil	N/↑	

Légende : REM : «rapid eye movement»; N : normal; ↓ : diminution; ↑ : augmentation

Perturbations variables selon la **molécule**, la présence ou non de la **douleur** et les **phases du traitement chronique à base d'opioïdes** (titration, maintien ou sevrage)

Opioïdes - Effets sur la fonction respiratoire (1)

- **Générateurs de rythme** respiratoire (au tronc cérébral)
- **Chémorécepteurs centraux** (sensibles à **hypercarbie**)
- **Chémorécepteurs périphériques** (sensibles à **hypoxémie**)
- **Motoneurones inspiratoire et expiratoire** au niveau du tronc cérébral avec **projections directes** aux **mononeurones** phrénique, intercostaux et abdominaux
- **Noyau moteur hypoglosse** (**perméabilité** des **voies aériennes** pendant le sommeil)

Opioïdes - Effets sur la fonction respiratoire (2)

- **Thermorécepteurs centraux hypothalamiques** (coordination centrale corporelle des **besoins énergétiques et métaboliques** en relation avec la respiration)
- **Mécanorécepteurs pulmonaires périphériques** (Communication directe avec la **musculature respiratoire** en relation avec la **distension** et le **volume pulmonaire**)

Opioïdes - Effets sur la fonction respiratoire (3)

À petite dose

- **Dépression respiratoire** → via ↓ **Vt** (volume courant)
→ proportionnelle à la **dose**
et à la **puissance du Rx**

À haute dose

- ↓ **rythme** et ↓ **fréquence respiratoire**
- ↓ **puis abolies** a/n de la **réponse à hypercarbie** et à **hypoxémie**

Opioïdes en usage chronique et désordres respiratoires du sommeil

Patients sous opioïdes chroniquement sont à risque de développer différents **désordres respiratoires suivants pendant le sommeil**

- **Apnées centrales du sommeil (24 à 60%)**
→ **Avec ou sans** respiration artaxique non périodique de Biot
- **Apnées obstructives du sommeil (15 à 57%)**
- **Hypoventilation (10%)**
- **Hypoxémie (10%)** ($\text{SaO}_2 < 90\%$ pendant au moins 5 minutes avec nadir de $< 85\%$)

Opioïdes et apnées du sommeil

Définitions importantes

Apnée centrale du sommeil

- **Absence** pendant **plus de 10 secondes** du **flot aérien** et **de tout effort abdominal ou thoracique pour respirer**

Apnée obstructive du sommeil

- **Effort inspiratoire est présent** mais les **voies aériennes sont complètement fermées**
- Ou **le débit aérien est réduit d'au moins 90%**
- Durée de **10 secondes et plus**
- Présence d'**hypoxémie** et de micro-éveils

Opioïdes en usage chronique

Désordres respiratoires - Prévalence

Études	N	Âge (ans)	IMC (Kg/m2)	ACS (%)	AOS (%)	AOS/ACS (%)
<u>Teichtahl</u> et coll. (2001)	10	33	27	60	60	10
Wang et coll. (2005)	50	35	27	30	30	20
Webster et coll. (2008)	140	51	29.7	24	39	8
<u>Mogri</u> et coll. (2009)	98	48	30.1	24	36	21
<u>Sharkey</u> et coll. (2010)	71	37.7	28.4	35	14	7

Légendes : N : nombre; IMC : Index de masse corporelle; ACS : Apnée centrale du sommeil; AOS : Apnée obstructive du sommeil; AOS/ACS : Apnée mixte centrale et obstructive

Dose moyenne équivalente en morphine: 150 à 400 mg/die
(7,5 mg - 1160 mg)

Opioides en usage chronique et apnées centrales du sommeil (1)

- Cause multifactorielle
- Études rétrospectives en majorité
- Plusieurs facteurs de confusion: utilisation concomitante de BZD et d'antidépresseurs

Journal of Clinical
Sleep Medicine

SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

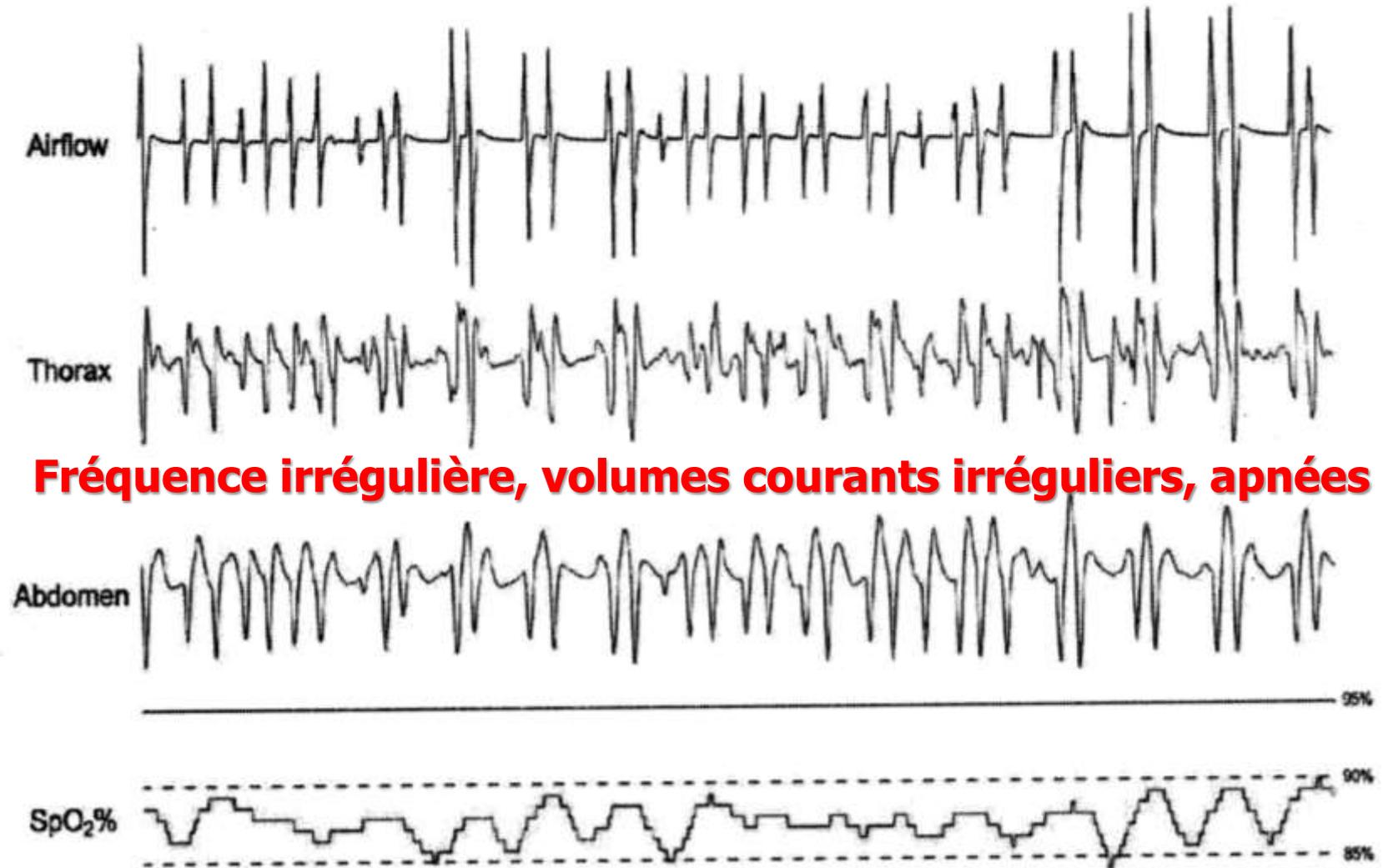
Chronic Opioid Use is a Risk Factor for the Development of Central Sleep Apnea and Ataxic Breathing

James M. Walker, Ph.D.; Robert J. Farnay, M.D.; Steven M. Rhondeau, M.D.; Kathleen M Boyle, B.S.; Karen Valentine, B.S.; Tom V. Cloward, M.D.; Kevin C. Shilling, M.D.

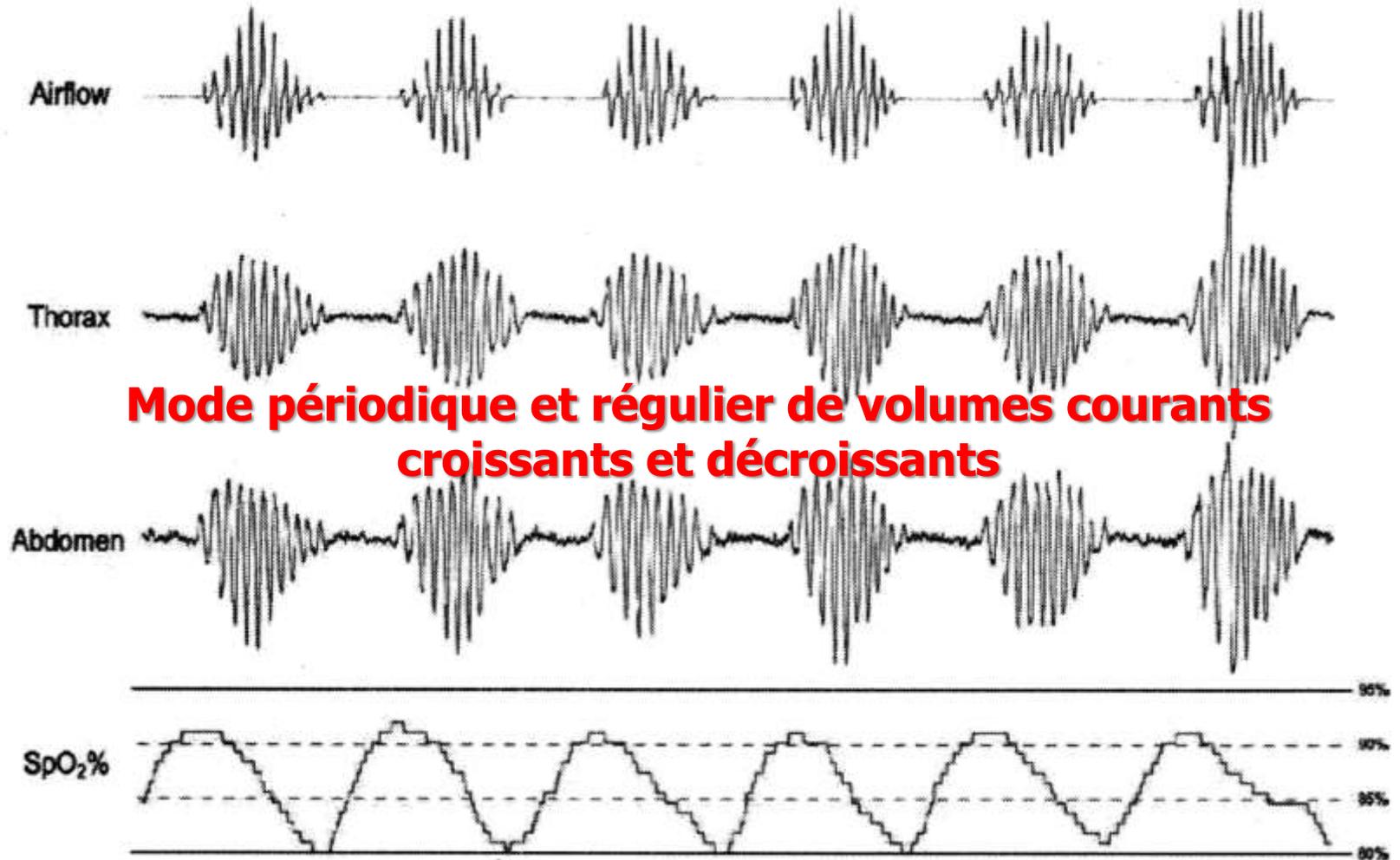
Opioïdes en usage chronique et apnées centrales du sommeil (2)

- **Étude rétrospective la plus éloquente**, 60 patients
- **Morphine, méthadone, oxycodone, hydromorphone, fentanyl transdermique**
- **Usage chronique d'opioïdes = facteur de risque indépendant important de l'apnée centrale**
- **Relation dose-dépendante des apnées centrales**
- **Respiration ataxique de Biot** observée chez
- **92 %** patients recevant **> 200 mg de morphine/jour**
- **62 %** patients recevant **< 200 mg de morphine/jour**
- **5 % des patients ne recevant pas d'opioïdes**

Apnées centrales du sommeil Respiration ataxique de Biot



Apnées centrales du sommeil Respiration de Cheyne-Stocks



Opioïdes en usage chronique et apnées centrales du sommeil

- **Après l'ajustement pour le poids, l'âge et le sexe: chaque dose équivalente de 100 mg de morphine**
 - **↑ Risque général d'apnées de 14,4 %**
 - **↑ Risque d'apnée centrale de 29 %**
 - **IMC est inversement proportionnel aux apnées centrales**
- **Autres facteurs de risque** contributifs aux **apnées centrales**
 - AVC
 - Âge > 65 ans
 - Maladie cardiaque
 - Sexe masculin
 - Tumeur cérébrale

Opioïdes en usage chronique

Désordres respiratoires - Traitement

- **Pas de consensus actuellement**
- **Réduire** (sevrer) les **opioïdes si possible**
- **Succès variables décrits** avec
 - **CPAP** («Continuous Positive Airway Pressure»)
 - **BPAP** («Bilevel Positive Airway Pressure»)
 - **Servo-ventilation adaptative**
 - **Ajustement dynamique** de la pression inspiratoire **selon les efforts du patient avec fréquence respiratoire minimale**
 - Semble être **méthode la plus prometteuse**

Opioïdes - Effets secondaires

Myoclonies

- **Activités musculaires squelettiques cloniques**
- **Sursauts d'intensité** et de **fréquence variable**
- **Posologie maximale** de l'opioïde est **probablement atteinte**
- Diminuer si possible la dose de l'opioïde
- Ajouter une benzodiazépine au besoin

Opioïdes

Traitement des myoclonies

Nom générique	Nom commercial	Posologie
Lorazépam	<i>Ativan</i> ®	0,5-1 mg PO/SL/IV TID
Clonazépam	<i>Rivotril</i> ®	0,5-1 mg BID

Opioïdes - Effets secondaires

Somnolence

- Effet souvent **temporaire, tolérance sera développée**
- Peut survenir chez ad 60 % des patients en postop
- ↓ 25 % dose d'opioïdes ou passer à un autre opioïde si la somnolence persiste
- **Réduire/Cesser Rx ayant des effets sédatifs**
(antihistaminiques, antiémétiques, benzodiazépines)

Opioïdes - Effets secondaires

Prurit

- Incidence de **5-10 %**
- **Libération d'histamine** par les récepteurs mu
- **Aucune relation** avec une **réaction allergique**
- **Fréquent avec la codéine et la morphine**
(opioïdes naturels)
- Bonne réponse aux antihistaminiques

Opioïdes neuraxiaux

Effets secondaires - Prurit

- Avec opioïdes neuraxiaux, prurit est un effet commun
- Présentation clinique peut être généralisée mais plus **souvent au visage, cou et thorax**
- Particulièrement fréquent chez parturientes (oestrogène)
- **Prurit** induit **par opioïdes neuraxiaux** est lié à la **migration céphalique des opioïdes dans LCR** et **interaction subséquente avec le noyau trigéminé**

Opiïdes - Effets secondaires

Nausées

- Chez **10 à 40 % des patients** traités avec opioïdes
- Causées par l'actions des opioïdes à 2 niveaux
 - **Stimulation de la zone chimioréceptrice**
(plancher du 4^e ventricule)
 - **Stase gastrique**
 - Diminution de la motilité gastro-intestinale
 - Retard de la vidange gastrique

Opioïdes

Traitement des nausées

Actions sur la motilité gastro-intestinale

Nom générique	Nom commercial	Posologie
Dompéridone	<i>Motilium</i> ®	5-20 mg PO TID-QID
Métoclopramide	<i>Maxéran</i> ® <i>Réglan</i> ®	10-20 mg PO/IV TID-QID
Prucalopride	<i>Résotran</i> ®	1-2 mg PO die

Opioïdes

Traitement des nausées

Actions sur la zone chimioréceptrice

Nom générique	Nom commercial	Posologie
Chlorpromazine	<i>Largactil®</i>	10-50 mg PO/IM q 4-6 hres
Halopéridol	<i>Haldol®</i>	0,5-5 mg PO/SC q 6-8 hres
Méthotriméprazine	<i>Nozinan®</i>	2,5-25 mg PO/SC q 4-6 hres
Prochlorpérazine	<i>Stémétil®</i>	5-20 mg PO/IM/IV q 4-6 hres Disponible par voie rectale
Dimenhydrinate	<i>Gravol®</i>	25-50 mg PO/IM/IV q 4-6 hres Disponible en sirop et suppositoires
Ondansétron	<i>Zofran®</i>	4-8 mg PO/IV q 8 hres Disponible en solution orale

Opioïdes - Effets secondaires

Spasme du sphincter d'Oddi

- Action des opioïdes sur la **constriction du sphincter d'Oddi** → ↑ importante de la pression biliaire
- Dose de 10 mg de morphine SC peut la provoquer
 - Pression dans canal biliaire commun (ad 10 fois)
 - En dedans de 15 minutes
 - Durée > 2 heures
- **Tableau clinique semblable au colique biliaire**
- **Renversé** par **naloxone ou NTG** en sublingual

Opioïdes

Effets gastro-intestinaux

Estomac

- ↓ Motilité gastrique
- ↓ Vidange gastrique

Intestin grêle

- ↓ Contractions péristaltiques
- ↓ Sécrétion de liquide
- ↑ Temps de transit oro-cæcal
- ↓ Digestion

Opioïdes

Effets gastro-intestinaux

Gros intestin

- Temps de transit
 - ↓ Contractions péristaltiques
 - ↑ Contractions non péristaltiques
- ↑ Dessèchement des selles
- ↓ Réflexe de relâchement du sphincter
- ↑ Tonus du sphincter anal

Opioïdes - Effets secondaires

Constipation

- Effet indésirable **le plus fréquent** et **persistant**
- **Aucune tolérance développée** pour la **constipation**
- **Prévention** de la constipation est **recommandée**
- Traitement agressif dès la prise de d'opioïdes

Opioïdes

Traitement de la constipation

Nom générique	Nom commercial	Posologie
Docusate de sodium	<i>Colace</i> ®	1-2 CO QID (max 8 CO/jour)
Sénosides	<i>Senna</i> ® <i>Sénokot</i> ®	1-2 CO QID (max 8 CO/jour) Disponibles en granules et sirop
Docusate-Sénosides	<i>Sénokot-S</i> ®	1-2 CO QID (max 8 CO/jour)
Bisacodyl (5-10 mg)	<i>Dulcolax</i> ®	1-4 CO QID Disponibles en suppositoires
Citrate de Magnésium		30-60 ml BID (Contre-indiqué en IRénale)
Lactulose (osmotique)		15-60 ml TID
Solution iso-osmotique	<i>GoLytely</i> ® <i>Lax-a-day</i> ®	240-480 ml/jour 17 gm PO/jour

Traitement de la constipation chronique: Données probantes

Modalité de traitement	Qualité des données	Posologie recommandée
Activité physique	Faible	–
Psyllium	Modérée	6 à 12 g par jour
Docusate sodique	Faible	100 à 200 mg b.i.d.
Lactulose	Modérée	15 à 30 ml par jour
PEG (enrichi en électrolytes)	Élevée	250 à 500 ml par jour
PEG 3350 (exempt d'électrolytes)	Élevée	17 g par jour
Séné*	Faible	Varie
Bisacodyl/PSS*	Modérée	10 mg par jour au besoin
Probiotiques	Faible/très faible	Varie
Prucalopride	Élevée	2 mg par jour

Sélectivité comparative des agents de motilité

Médicament	Récepteur cible/mode d'action ¹					
	5-HT ₄	5-HT ₃	5-HT ₂	5-HT ₁	hERG*	D ₂
Dompéridone					Inhibiteur ⁴	Antagoniste ₂
Métoclopramide	Agoniste	Antagoniste				Antagoniste
Cisapride	Agoniste	Antagoniste	Antagoniste		Inhibiteur ³	
Tégasérod	Agoniste		Antagoniste	Agoniste		
Prucalopride	Agoniste					

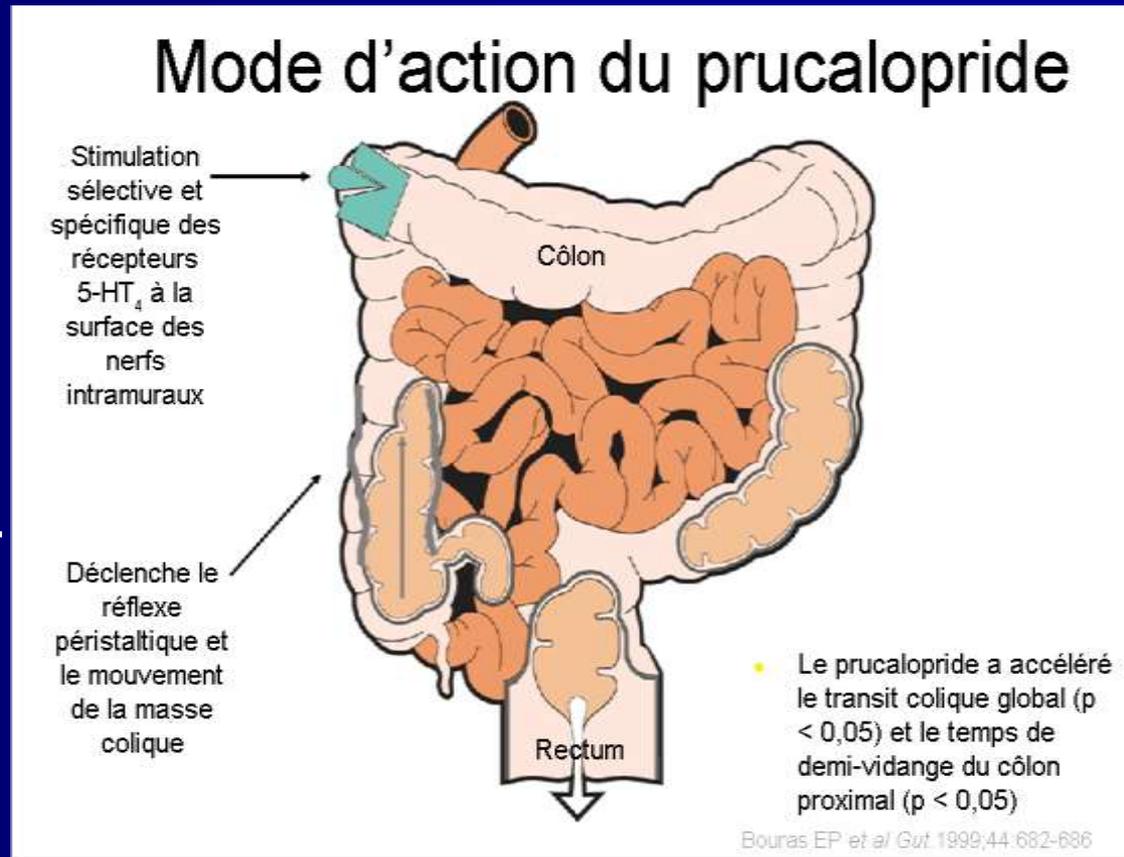
* hERG = canal potassique human Ether-go-go

Anh Nguyen, 2018

1. De Maeyer JH et al. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 :99-1122
2. Sander JO et al. 2001; 96(3): 689-696
3. Vitola J et al. *C J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1109-1113
4. Drolet et al. *Circulation* 2000; 102(16): 1883-1885

Prucalopride (RESOTRAN®)

- Indiqué pour traitement de la constipation idiopathique chronique chez les femmes qui n'ont pas obtenu un soulagement suffisant au moyen de laxatifs
- Efficacité démontrée pour constipation liée aux opioïdes
- Dose de **2 mg PO die,**
↓ à 1 mg PO die si IRC
ou si > 65 ans



Opioïdes - Constipation

Traitement avec antagonistes

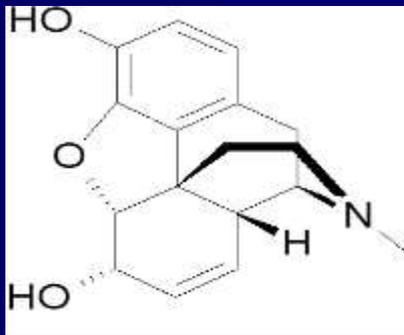
Antagonistes non sélectifs

- **Naloxone** et **naltrexone**
- **Antagonistes** des récepteurs mu

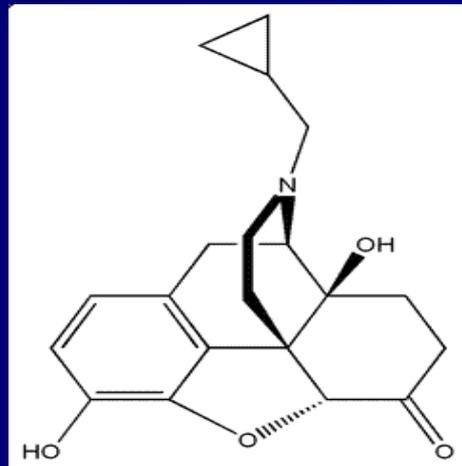
- **Traversent** la **barrière hémato-encéphalique**
- **Symptômes de sevrage** et **réduction du soulagement de la douleur**

Antagonistes des opioïdes

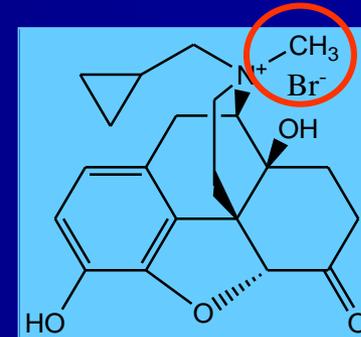
Considérations importantes



Morphine
agoniste
central et
périphérique



Naltrexone
antagoniste
central et
périphérique



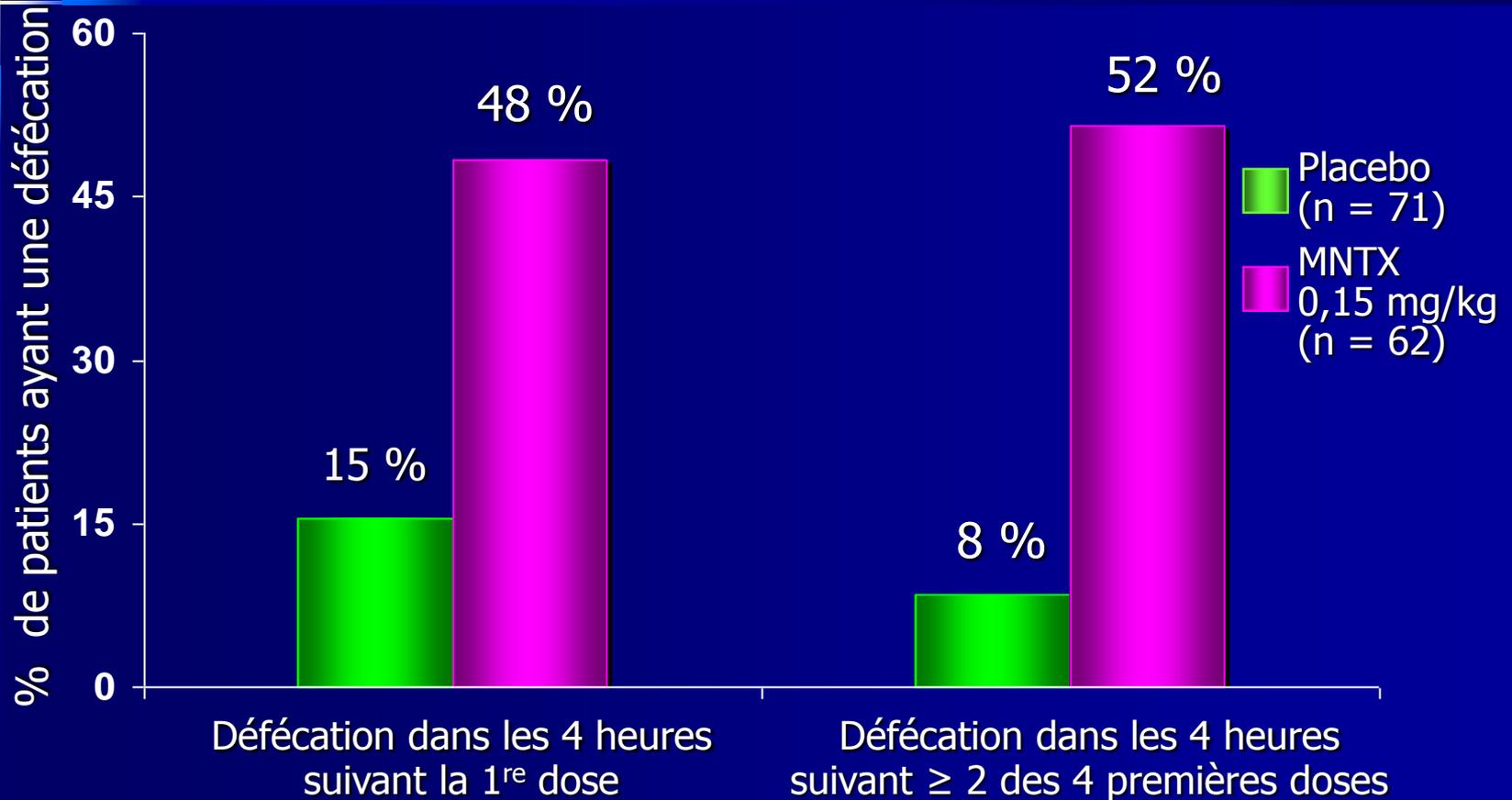
Méthylnaltrexone
antagoniste
périphérique sélectif
sans effets centraux

Antagoniste opioïde sélectif Méthylbaltrexone (MNTX)

- 1^{er} antagoniste opioïde périphérique
- **Ne traverse pas** la **barrière hémato-encéphalique**
- Facilement soluble dans l'eau
- Faible taux de déméthylation

- Présentation par **voie SC**
- **0,15 mg/kg (8 - 12 mg/die) aux 48h**

Défécation sans traitement de secours



Naloxéfol – PAMORA*

Antagoniste opioïde sélectif périphérique

Chez les patients adultes souffrant de constipation liée aux opioïdes et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs¹

Efficacité

- Réponse plus élevée que le placebo dans les populations ayant une réponse inadéquate aux laxatifs
- Plus de **60 % des** patients ont eu **une selle spontanée dans les 24 heures qui ont suivi la première dose**

(* *Peripherally acting mu opioid receptor antagonist*)

Naloxéfol – PAMORA*

Antagoniste opioïde sélectif périphérique

Efficacité

- Augmentation du nombre de jours par semaine avec ≥ 1 selle spontanée complète et du nombre moyen de selles spontanées par semaine
- **Atténuation des symptômes de constipation liée aux opioïdes** (efforts de défécation, consistance des selles, jours avec une selle spontanée complète)
- Amélioration des scores PAC-QOL et PAC-SYM

Naloxéfol – PAMORA

Antagoniste opioïde sélectif périphérique

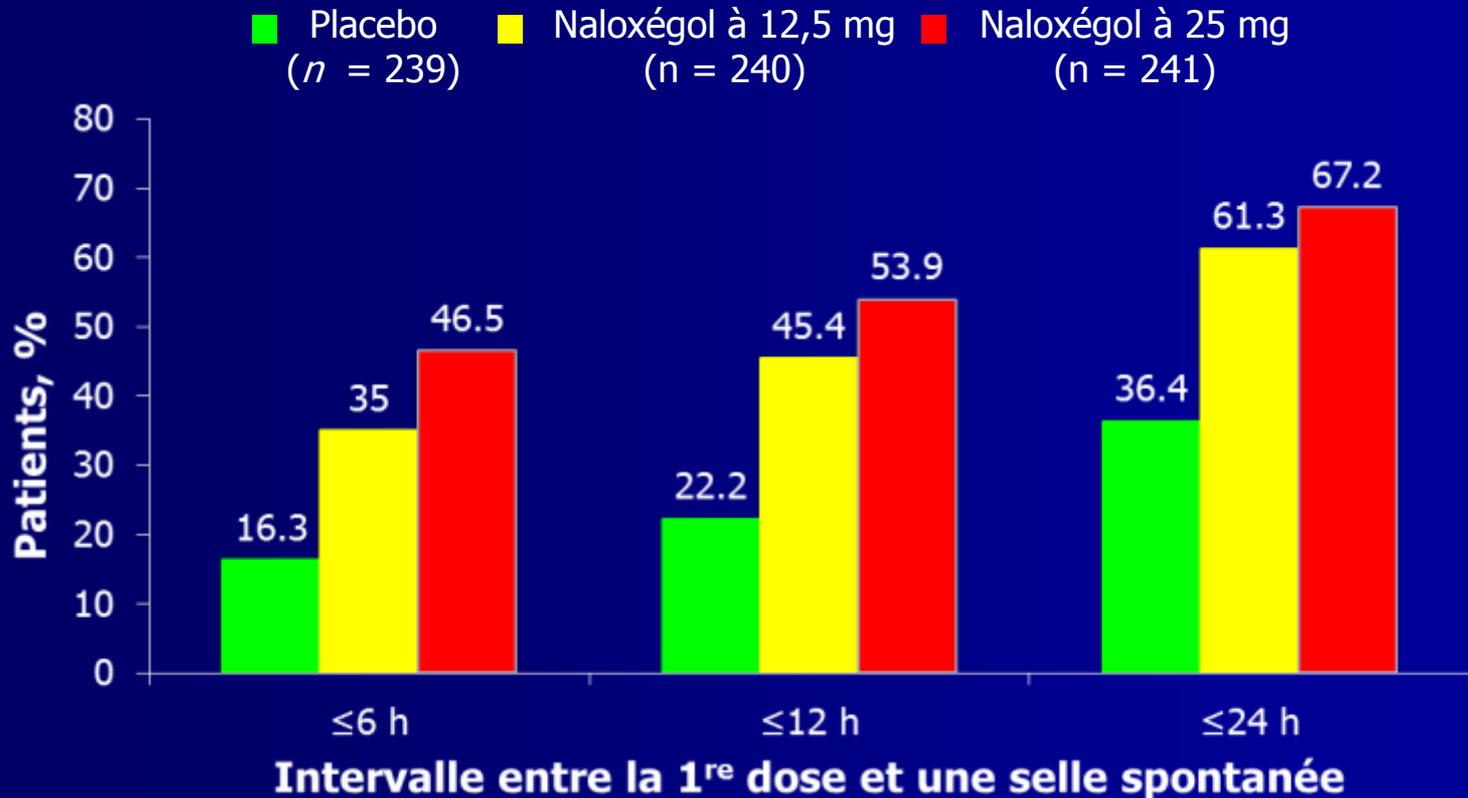
Innocuité

- Aucune variation d'importance clinique de l'utilisation quotidienne d'opioïdes ou des scores de douleur²
- **Effets adverses apparaissant en cours de traitement les plus fréquents** (rapportés indépendamment de la causalité) **sous naloxéfol** ($\geq 5\%$) étaient la **douleur abdominale, la diarrhée, les nausées et la flatulence**²

Naloxéfol – PAMORA

Selle spontanée dans les 6, 12 ou 24h suivant la première dose

Analyse groupée des études KODIAC 4 et KODIAC 5*



Surdosage aux opioïdes

- Cesser entre-doses/Diminuer posologie de l'opioïde pour 24 heures et ré-évaluer
- **Symptômes possibles**
 - **Coma**, somnolence excessive
 - **Myosis**
 - Hallucinations visuelles et/ou tactiles
 - **Pauses respiratoires, arrêt respiratoire**
- Cesser opioïde pour 24 hres, laisser doses PRN, **renverser partiellement** l'effet de l'opioïde (*Narcan®*), **ajouter stimulant du SNC** (*Ritalin®*, *Concerta®*)

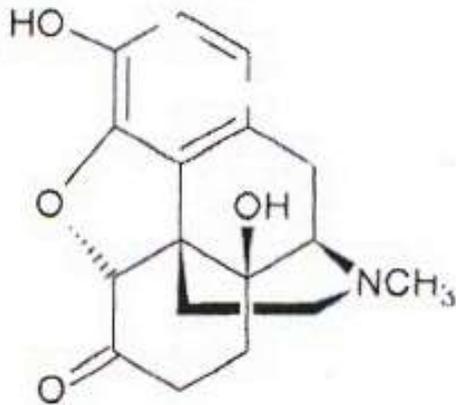
Antagoniste des opioïdes

- **Changement mineur structurel** d'un **agoniste opioïde** peut convertir Rx en antagoniste opioïde
- **Changement le plus commun** est la **substitution** du **groupe alkyl pour un groupe méthyl** d'un agoniste opioïde
- **Naloxone est un dérivé** de N-alkyl de l'**Oxymorphone**

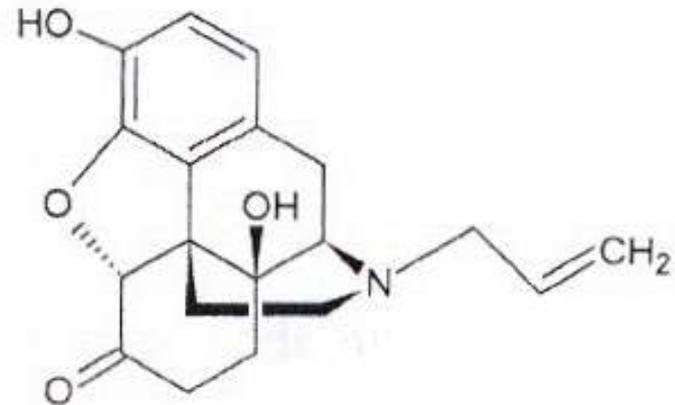
Naloxone

Antagoniste des opioïdes

Oxymorphone



Naloxone



Naloxone

Antagoniste des opioïdes

- **Antagoniste non sélectif** des **3 récepteurs opioïdes**
- **Haute affinité** pour récepteurs opioïdes → déplacement des agonistes opioïdes à partir des récepteurs
- Plusieurs indications
 - 1) **Dépression respiratoire** en période postopératoire
 - 2) **Dépression respirtatoire** chez nouveau-né causée par usage d'opioïdes chez mère
 - 3) **Surdose accidentelle** d'opioïdes
 - 4) **Détection** d'une **dépendance physique**

Naloxone

Antagoniste des opioïdes

- **Renverse efficacement surdose des opioïdes** avec doses de **bolus** entre **1 et 4 mcg/kg** aux **2-3 minutes**
- **Courte durée d'action: 30-45 minutes**
- **Demi-vie d'élimination: 60-90 minutes**
- Si antagonisme des opioïdes désiré pour une plus longue période, **perfusion continue de la Naloxone** avec doses entre **5 et 10 mcg/kg/heure**

Naloxone

Antagoniste des opioïdes

- **Inefficace en administration PO** car premier passage hépatique extensif
- **Attention aux effets secondaires**, surtout si administration en bolus rapide
 - Abolition de l'analgésie
 - Nausée, vomissement (fortement liés à la dose et vitesse d'administration de la naloxone)
 - **Stimulation sympathique** (tachycardie, HTA, œdème pulmonaire, arythmie cardiaque)
 - Syndrome de sevrage chez nouveau-né

Opioides: Équivalences Conversions

Opioides: Équivalences Conversions

Morphine versus Fentanyl

Puissance analgésique

Molécule	Puissance analgésique
Morphine IV	1
Fentanyl IV	75-125

Fentanyl et ses dérivés

Puissance analgésique

Molécule	Puissance analgésique
Fentanyl	1
Sufentanil	5-10
Alfentanil	0,1-0,2
Rémifentanil	1

Échelle analgésique modifiée de l'OMS

Intensification de la douleur

**Douleur
légère**



Acétaminophène
AINS
Inhibiteurs COX-2

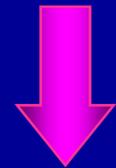
**Douleur
modérée**



Codéine
Codéine-Acétaminophène
Tramadol
Tramadol-Acétaminophène
Buprénorphine

Tapentadol

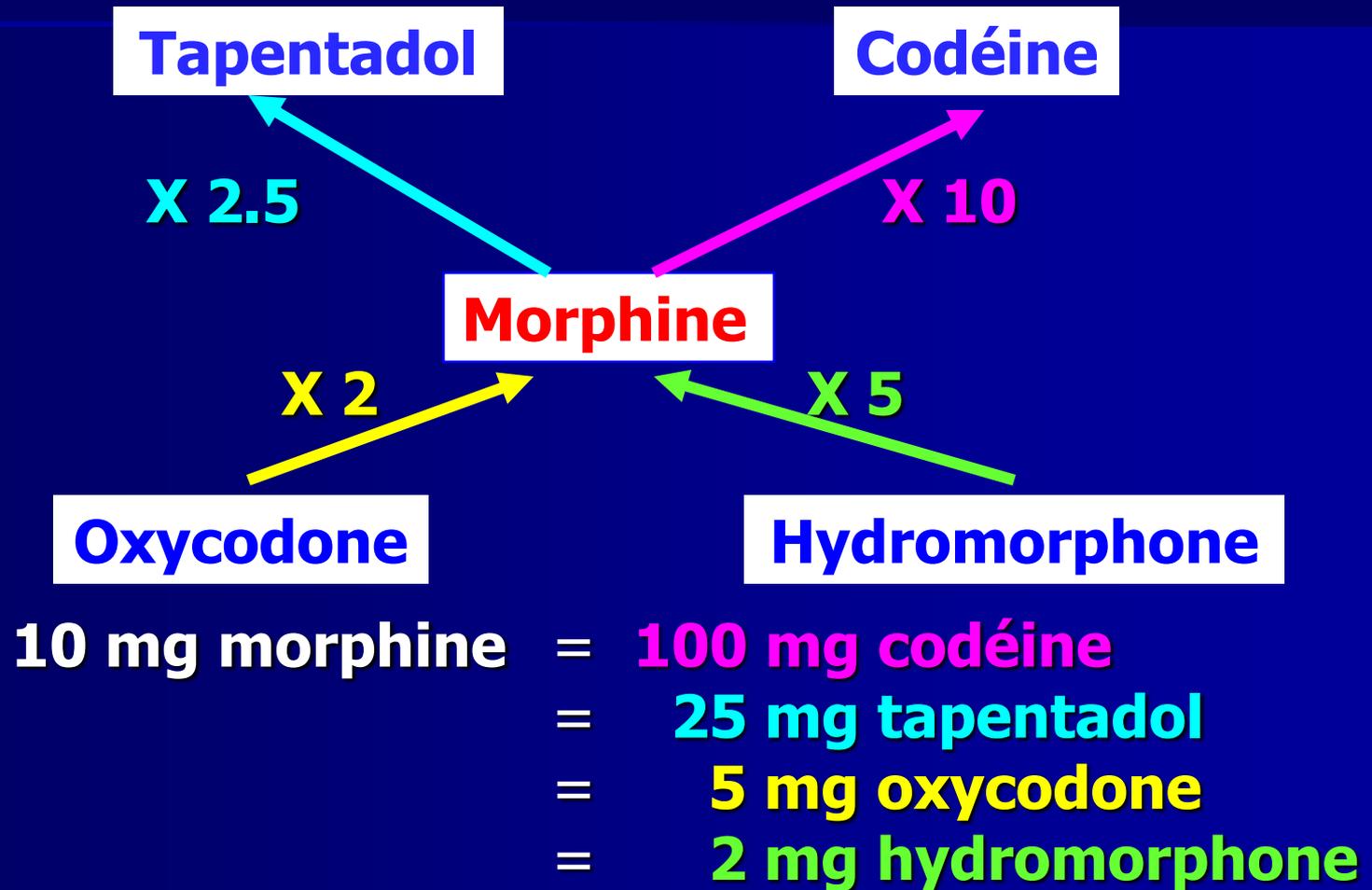
**Douleur
intense**



Tapentadol

Morphine
Oxycodone
Hydromorphone
Fentanyl
Méthadone

Conversion des opioïdes



Exemples de conversion

- 2 comprimés d'Empracet-30® PO aux 3 hres
- **EVA à 8/10** (douleur sévère, non contrôlée)
- **Échelle NUMÉRIQUE verbale** (/10)
 - Douleur légère: 1-3
 - Douleur modérée: 4-6
 - Douleur sévère: 7-10
- **Échelle VISUELLE analogue** (/100 mm)

Exemples de conversion

Dose quotidienne de 360 mg PO de Codéine
EVA à 8/10 (douleur sévère, non contrôlée)

Hausse de 30 % pour mieux soulager

Division en 6-8 doses aux 3-4 hres

Morphine 36 mg + 12 mg = 48 mg/ 24 hres
→ **5-7,5 mg PO** aux 3-4 hres

Oxycodone 18 mg + 6 mg = 24 mg/ 24 hres
→ **2,5-5 mg PO** aux 3-4 hres

Exemples de conversion

Dose quotidienne de 360 mg PO de Codéine
EVA à 8/10 (douleur sévère, non contrôlée)

Hausse de 30 % pour mieux soulager

Division en 6-8 doses aux 3-4 hres

Hydromorphone 7 mg + 2,6 mg = 9,6 mg
→ **1,5-2 mg PO** aux 3-4 hres

Exemples de conversion

Morphine → 5-7,5 mg PO aux 3-4 hres

Hydromorphone → 1,5-2 mg PO aux 3-4 hres

Diviser par 2 pour obtenir dose en forme injectable

Morphine → 2,5-3,5 mg S/C-IV aux 3-4 hres

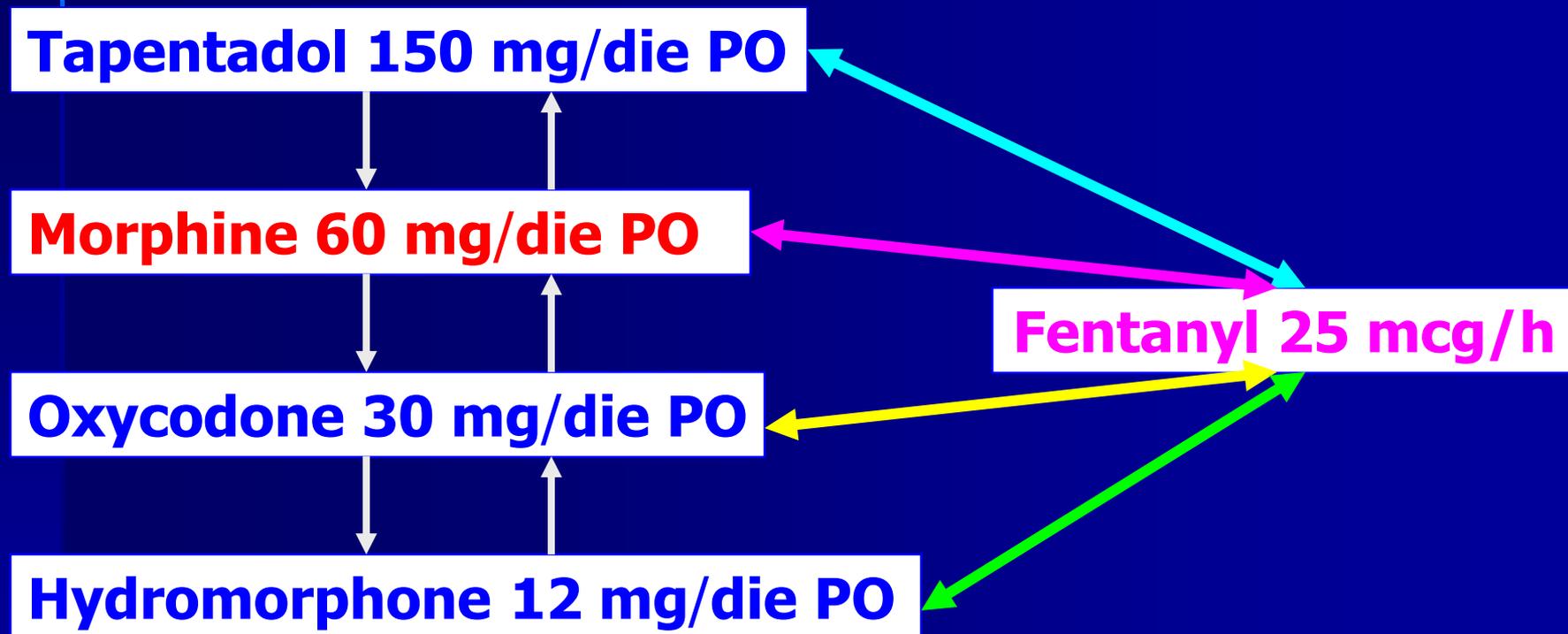
Hydromorphone → 0,75-1 mg S/C-IV aux 3-4 hres

Exemples de conversion

Quelle sera la **dose équivalente** en

- 1) **Oxycodone PO** à partir de la dose initiale de 20 mg de morphine PO ?
- 2) **Morphine PO/IV** à partir de la dose initiale de 4 mg d'hydromorphone IV ?
- 3) **Hydromorphone PO/IV** à partir de la dose initiale de 20 mg d'oxycodone PO ?
- 4) **Tapentadol PO** à partir de la dose initiale de 50 mg de morphine IV ?

Conversion des opioïdes (2)



Utiliser 75 % de la nouvelle dose convertie
(Tolérance croisée)

Exemples de conversion

Quelle sera la **dose équivalente** en

- 1) **Fentanyl transdermique** de la dose initiale de 150 mg de Morphine PO/24h ?
- 2) **Hydromorphone PO LA** de la dose initiale de 100 mcg de Fentanyl transdermique aux 72 hres?
- 3) **Fentanyl transdermique** de la dose initiale de 120 mg d'Oxycodone PO/24h ?
- 4) **Tapentadol PO** de la dose initiale de 80 mg d'Oxycodone PO/24h ?

Tolérance aux opioïdes

Tolérance aux opioïdes

- Processus cellulaire → **Réponse réduite aux opioïdes**
- Peut être un grand défi dans le traitement de la douleur

Définition

Phénomène dans lequel **l'exposition répétée** à un opioïde conduit à **l'effet thérapeutique diminué** de l'opioïde ou **l'augmentation de la dose** afin de maintenir l'analgésie

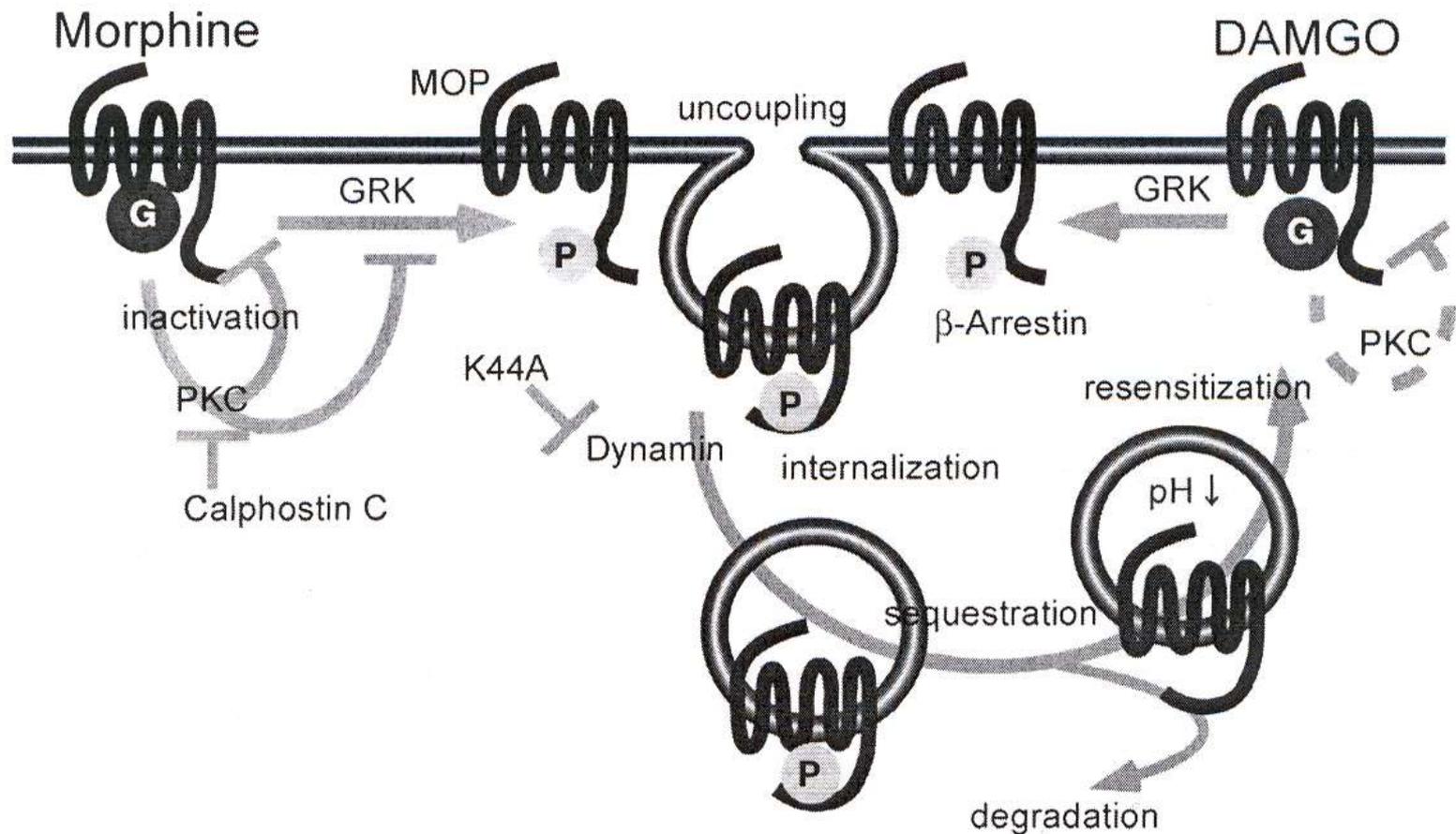
Tolérance aux opioïdes

- Implication directe de la **réponse diminuée** de la **protéine G couplée aux récepteurs opioïdes**
- **Plusieurs hypothèses** d'explication
 - PKC (protéine C kinase)
 - Activité relative d'**endocytose**
 - AMPc
 - Substances anti-opioïdes (Cholécystokinine, Neuropeptides FF, Nociceptine, Glutamate)

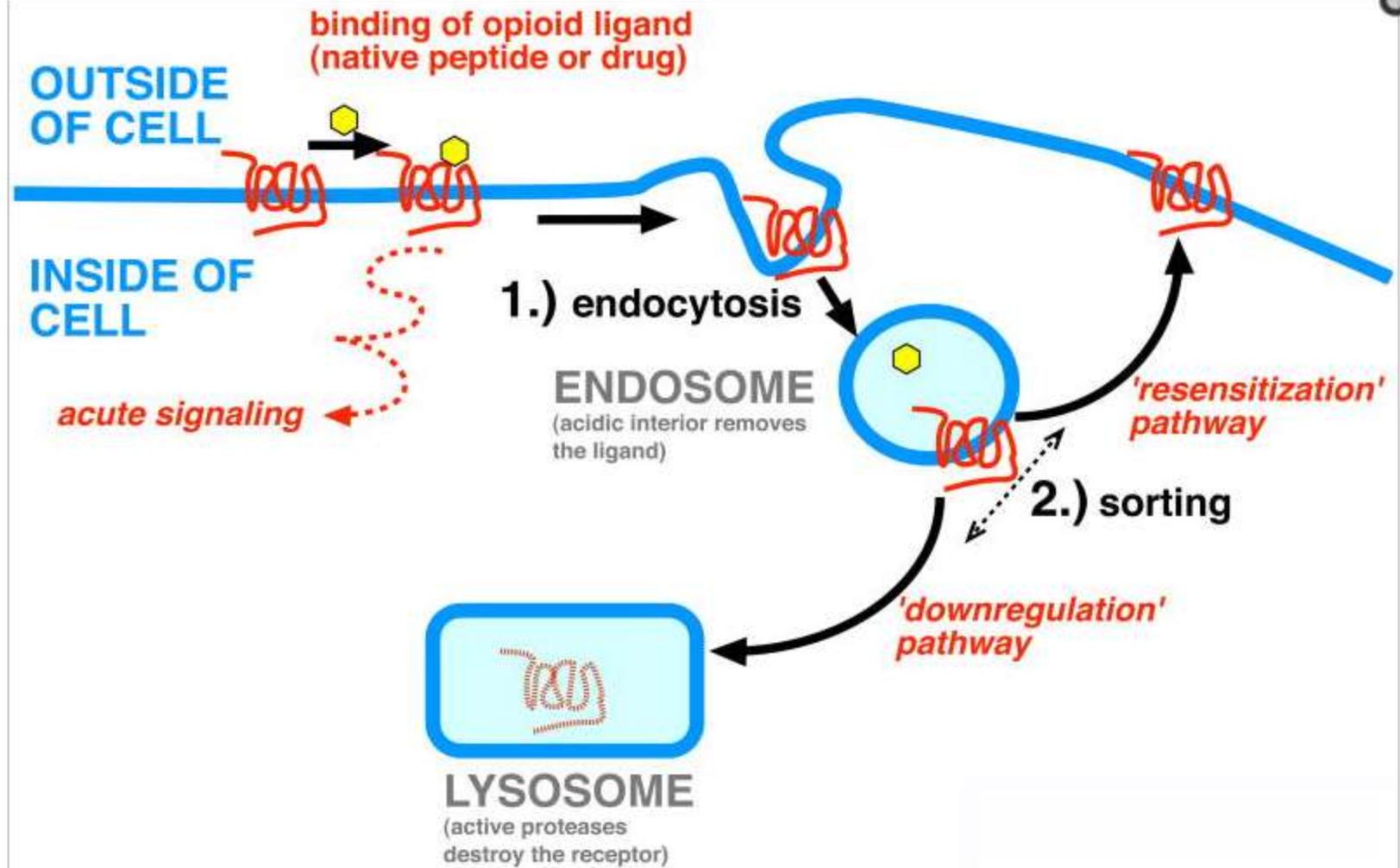
Tolérance aux opioïdes

- Plusieurs étapes séparées mais inter-reliées concernant «**receptor trafficking**»
 - Désensibilisation
 - Internalisation
 - Séquestration/Recyclage
 - «**Down Regulation**»

Tolérance aux opioïdes «Receptor Trafficking»



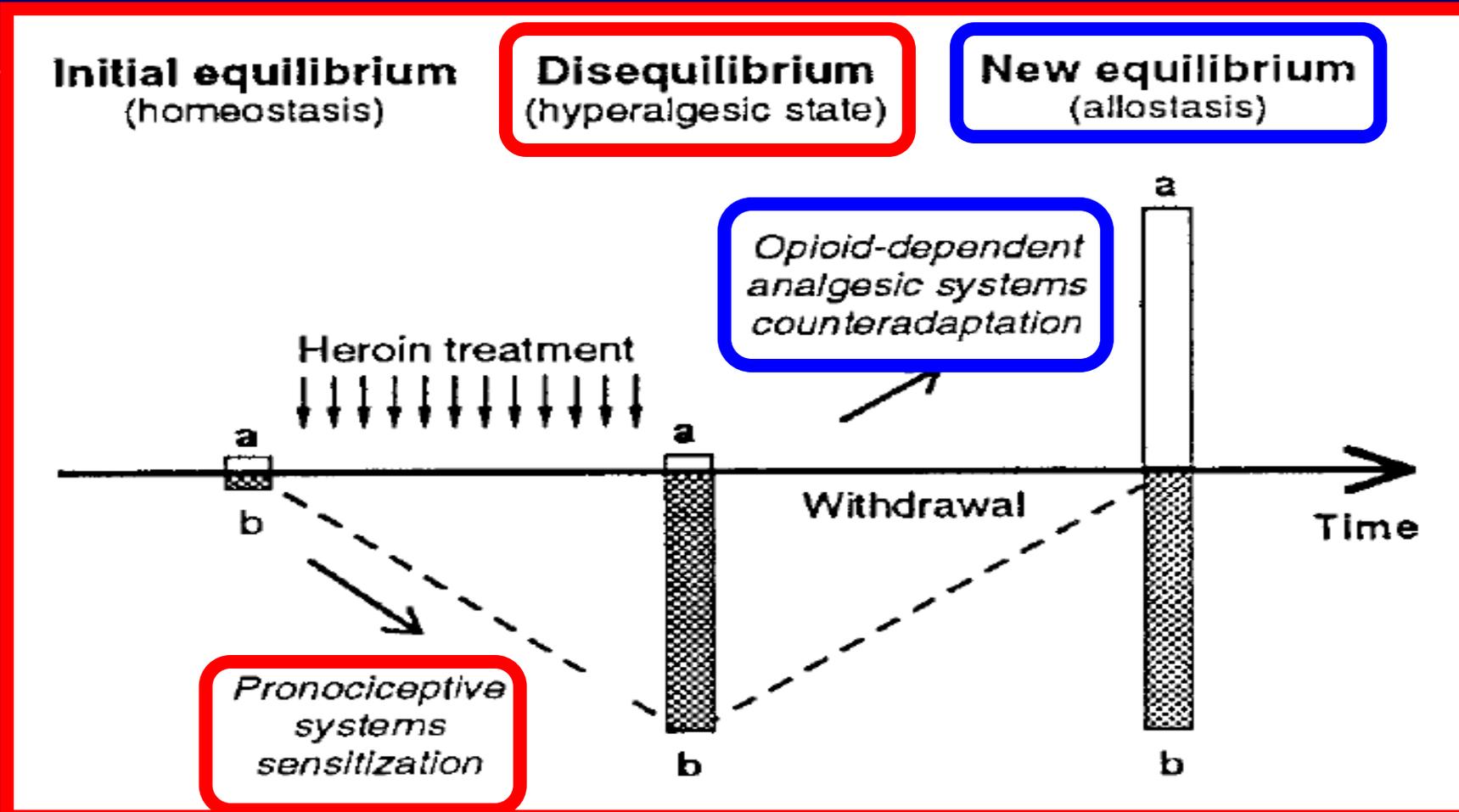
Tolérance aux opioïdes



Simplified model depicting opioid receptor endocytosis and sorting.

Hyperalgésie aux opioïdes

Hyperalgésie aux opioïdes



Hyperalgésie aux opioïdes

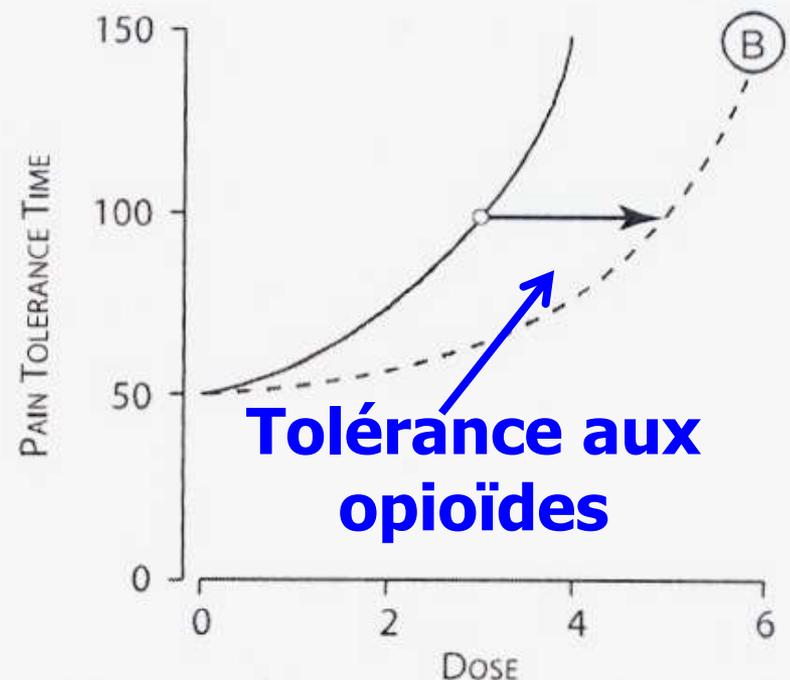
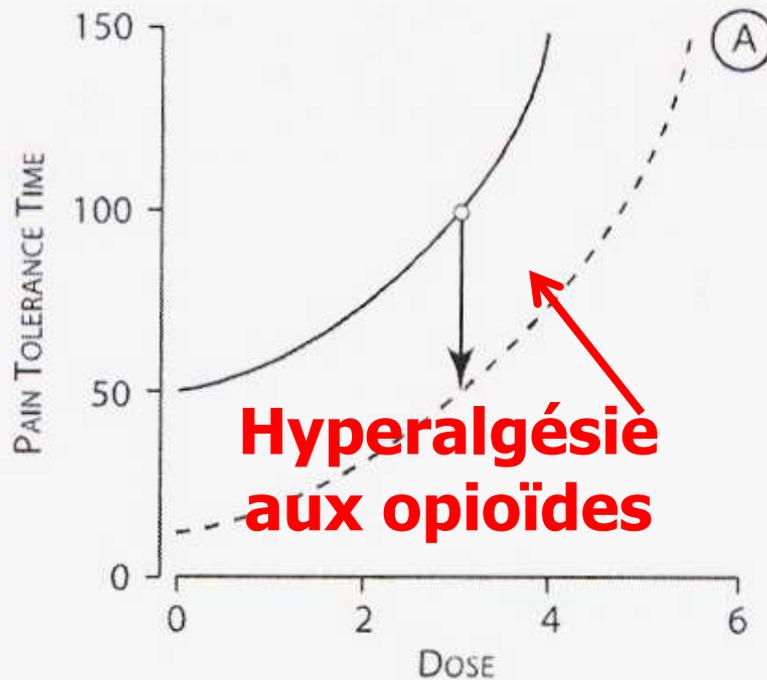
- Systèmes antinociceptif et pronociceptif sont en **équilibre à un bas niveau d'activité neuronale** juste avant l'exposition aux opioïdes
- Système **pronociceptif** devient «**upregulated**» à l'exposition aux opioïdes → **hyperalgésie aux opioïdes**
- Plusieurs cas rapportés avec la **morphine** (probablement **à cause de la contribution non négligeable de son métabolite actif M3G (morphine-3-glucuronide)**)
- **Buprénorphine** pourrait être **moins problématique** grâce à l'**antagonisme des récepteurs κ** (site d'action de la **dysmorphine**)

Hyperalgésie aux opioïdes

- **État de sensibilisation paradoxale aux opioïdes** à la suite d'une exposition
 - Patient qui reçoit un opioïde peut développer **plus de sensibilité à certaines stimulations douloureuses**
 - **Tableau bien souvent différent** de la douleur de base
- **Entité totalement distincte de la tolérance aux opioïdes**

Hyperalgésie aux opioïdes

Hyperalgésie versus Tolérance



**Augmentation de la sensibilité
à la douleur**

**Perte de la puissance
analgésique**

Hyperalgésie aux opioïdes

Hyperalgésie versus tolérance

- Pharmacologiquement, **2 phénomènes distincts mais** partagent cependant le **même effet net** (c'est-à-dire **réduire l'efficacité**) sur la **dose requise**

Tolérance = **Désensibilisation voies antinociceptives**

- **Contrôlée** par **augmentation** de la **dose d'opioïdes**

Hyperalgésie = **Sensibilisation voies pronociceptives**

- **Aggravée** par **augmentation** de la **dose d'opioïdes**
- Il faut **réduire les doses** et faire **rotation d'opioïdes**

Tolérance versus hyperalgésie induite par les opioïdes

	Tolérance aux opioïdes	Hyperalgésie induite par les opioïdes
Durée de l'exposition	Exposition chronique	Exposition courte ou longue
Escalade de dose	Plutôt lente (semaines à mois)	Typiquement rapide (jours à semaines)
Caractéristiques de la douleur	Identiques à la douleur initiale	Différentes de la douleur initiale
Site de la douleur	Identique	Différent, douleur plus étendue, jusqu'à <u>pancorporelle</u>
Qualité de la douleur	Inchangée	Altérée, différente (<u>allodynie</u> , hyperalgésie)
Sensibilité à la douleur	Inchangée	Augmentée
Seuil de la douleur	Inchangé	Diminuée
Particularités	Absentes	Présence des signes <u>neuroexcitateurs</u> généralisés (agitation, <u>myoclonies</u> , convulsions, délirium)

Tolérance versus hyperalgésie induite par les opioïdes

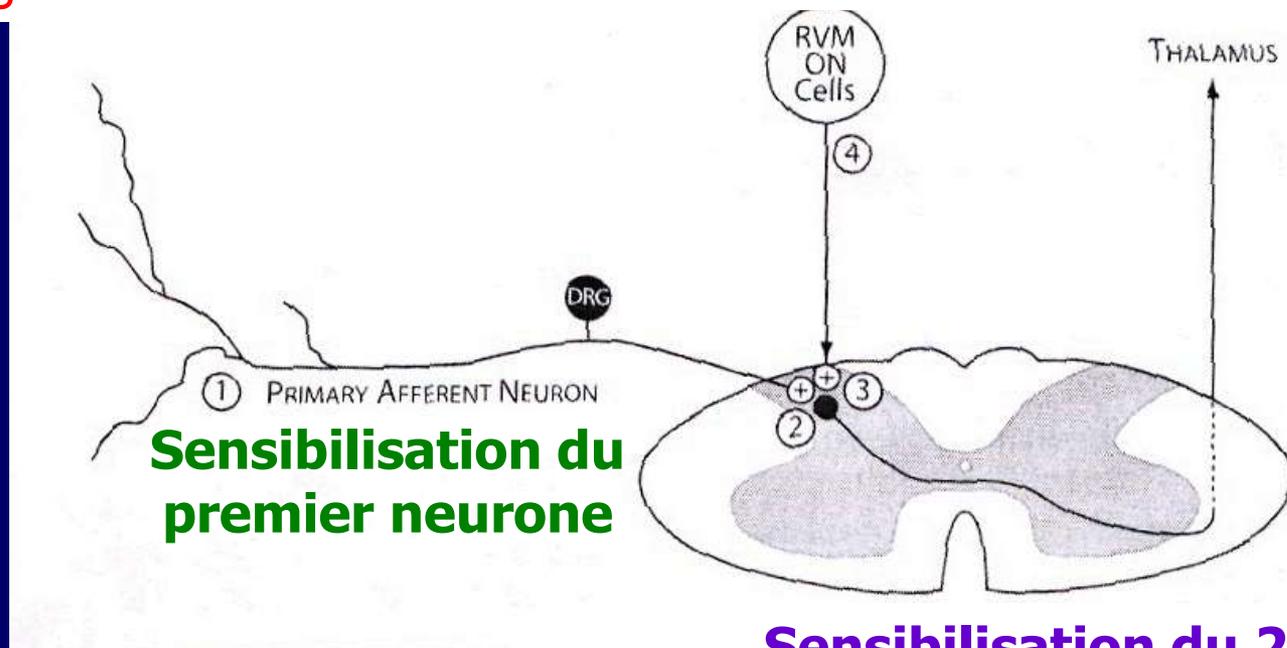
	Tolérance aux opioïdes	Hyperalgésie induite par les opioïdes
Réponse à l'augmentation des opioïdes	Meilleur soulagement	Douleur empirée, surtout en présence d'une escalade rapide
Réponse à la diminution des opioïdes	Douleur empirée	Meilleur soulagement
Hypothèses d'explication	Diminution du système <u>antinociceptif</u>	Amplification du système <u>pronociceptif</u> Implication de plusieurs facteurs : NMDA, CCK, <u>dysmorphines</u> spinales, système facilitateur descendant....
Stratégies thérapeutiques	Ajout (peut-être utile) de <u>coanalgésiques</u> non opioïdes Augmenter les opioïdes	Ajout (très utile) de <u>coanalgésiques</u> non opioïdes Éviter toute escalade de dose Rotation des opioïdes (méthadone peut être particulièrement intéressante) Ajout (effet prometteur) de la kétamine
Légende : NMDA (N-méthyl-D-aspartate); CCK (<u>cholécystokinine</u>)		

Hyperalgésie aux opioïdes

Mécanismes moléculaires

↑ Production et relâche des **neurotransmetteurs excitatoires**
et ↓ recaptage des neurotransmetteurs

Changements neuroplastiques
dans RVM → ↑ **facilitation
descendante** → ↑ douleur



Sensibilisation du 2^e neurone
aux neurotransmetteurs excitatoires

Hyperalgésie aux opioïdes

Études d'investigation

Do Opioids Induce Hyperalgesia in Humans ? An Evidence-Based Structured Review

Fishbain D, Cole B et al. Pain Medicine 2009; 10(5): 829-839

- **Résultats consistants chez les rats de laboratoire**
- **Preuves moins claires chez les humains**
- **Revue systématique de tous les niveaux d'évidence** (études et cas rapportés) **chez humains**
- 504 articles puis seulement 48 papiers sont retenus

Hyperalgésie aux opioïdes

Études d'investigation

Do Opioids Induce Hyperalgesia in Humans ? An Evidence-Based Structured Review

Fishbain D, Cole B et al. Pain Medicine 2009; 10(5): 829-839

Résultats

- **Évidences scientifiques très limitées** sur l'hyperalgésie aux opioïdes **chez les humains**
- Niveau d'évidence le plus élevé (de consistance A) provient des perfusions d'opioïdes chez les volontaires mesurant l'hyperalgésie secondaire

Hyperalgésie aux opioïdes

Études d'investigation

Opioids-Induced Hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis

Fletcher D, Martinez V. BJA 2014; 112(6): 991-1004

- 27 études RCT (1494 patients)

Résultats

- **Haute dose intraopératoire de rémifentanil** est associée à **tableau franc d'hyperalgésie** au repos **jusqu'à 24h postop**

Hyperalgésie aux opioïdes

Recommandations actuelles

Pharmacological Treatment of Opioid-Induced Hyperalgesia: A Review of the Evidence

Ramasubbu C et al. J Pain and Palliative Care Pharmacotherapy 2011; 25: 219-230

- Revue de la **littérature entre 1966 et 2011**
- Mots-clés: «opioïd induced hyperalgesia and drug therapy»
- Recherche de méta-analyse ou de RCT, sur les **humains**
- Seulement **9 études retenues dont 6 avec kétamine** (1 avec dextrométhorphan et 2 avec AINS)

Hyperalgésie aux opioïdes

Recommandations actuelles

Pharmacological Treatment of Opioid-Induced Hyperalgesia: A Review of the Evidence

Ramasubbu C et al. J Pain and Palliative Care Pharmacotherapy 2009; 25: 219-230

Conclusions

- **Manque de données, petits groupes de patients, courte durée du suivi, méthodologies variables**
- Régimes potentiellement intéressants à utiliser afin de contrôler OIH: **kétamine** (antagoniste NMDA) et **AINS et acétaminophène** (en terme de coanalgésiques)

Opioïdes et la génétique

Réponse aux opioïdes

Variabilité interindividuelle

Variabilité de la **réponse aux opioïdes dépend de**

- Génétique - Pharmacogénétique
- Caractéristiques de la douleur
- Condition médicale concomitante
- Médication et interactions
- Expérience antérieure du patient avec les opioïdes
- Présence ou absence des métabolites actifs

Réponse aux opioïdes

Prédicteurs (1)

Type de douleur	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique <ul style="list-style-type: none">- Douleur centrale- Douleur périphérique
Conditions médicales concomitantes	Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Métabolites actifs <ul style="list-style-type: none">- Codéine- Mèpéridine- Morphine- Hydromorphone- Oxycodone- Tapentadol

Réponse aux opioïdes

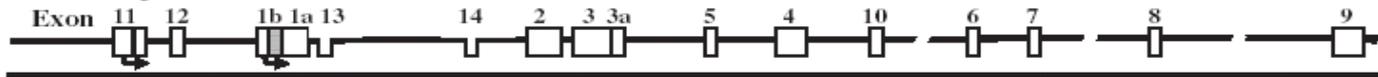
Prédicteurs (2)

<p>Interactions CYP-450</p>	<p>CYP-2D6</p> <ul style="list-style-type: none"> - Codéine (prodrug) - Oxycodone <p>CYP- 2B6</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mépéridine - Méthadone 	<p>CYP-3A4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Buprénorphine - Fentanyl - Mépéridine - Oxycodone
<p>Conditions génétiques</p>	<p>Différents récepteurs aux opioïdes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mu - Kappa - Delta... 	<p>Mosaïque déterminée génétiquement des récepteurs mu</p> <p>Variabilité interindividuelle de cette mosaïque</p>

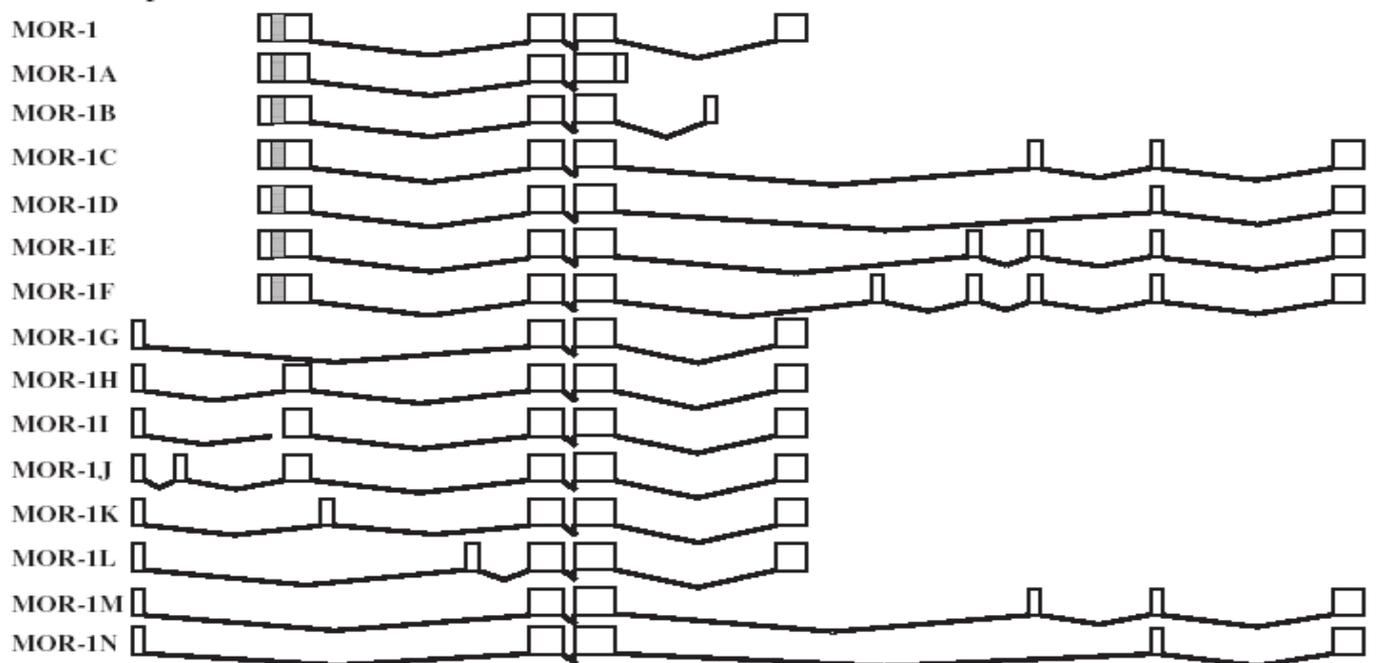
Récepteurs aux opioïdes

Mosaïque génétique

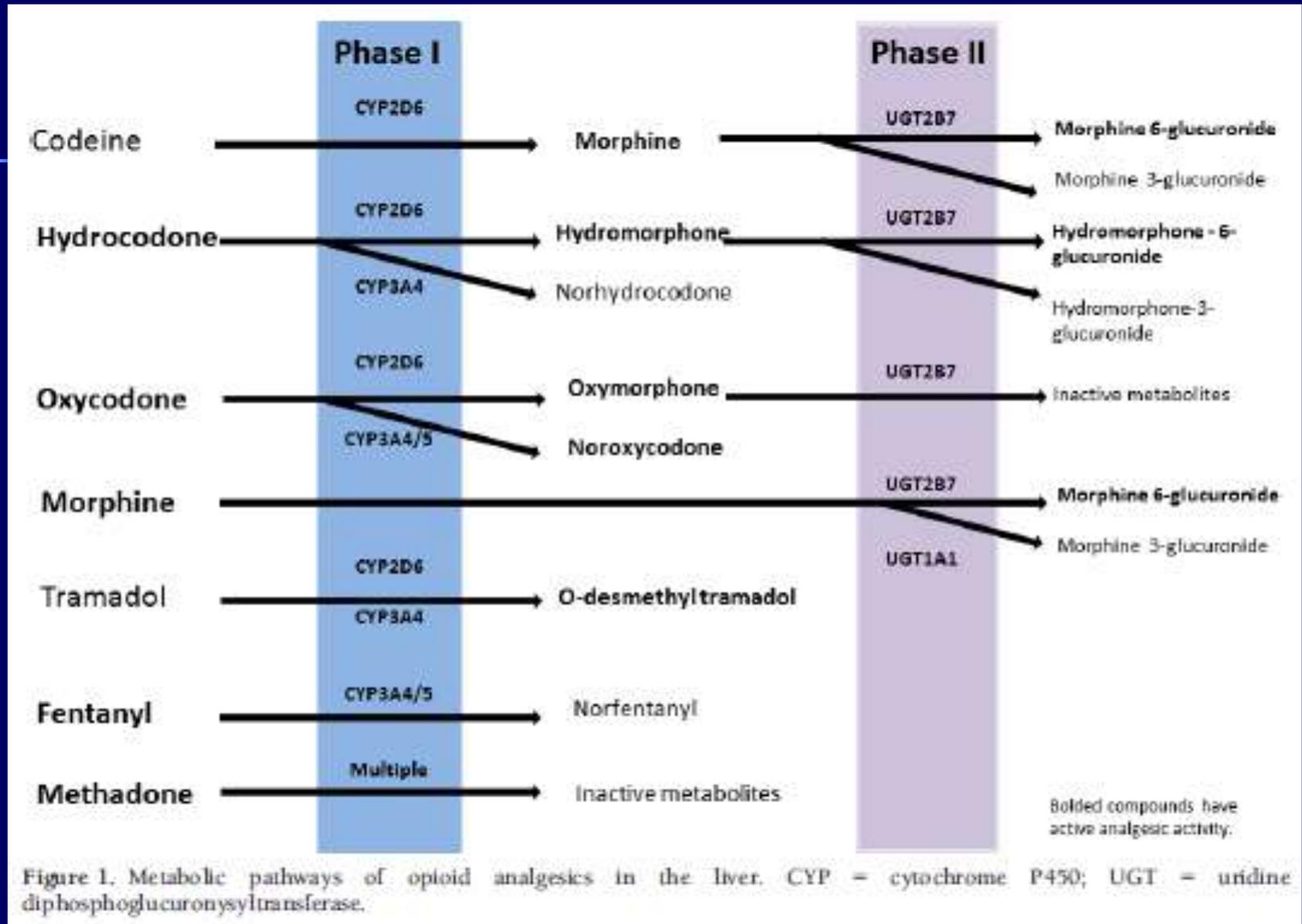
Mouse Oprm Gene



MOR-1 Splice variants



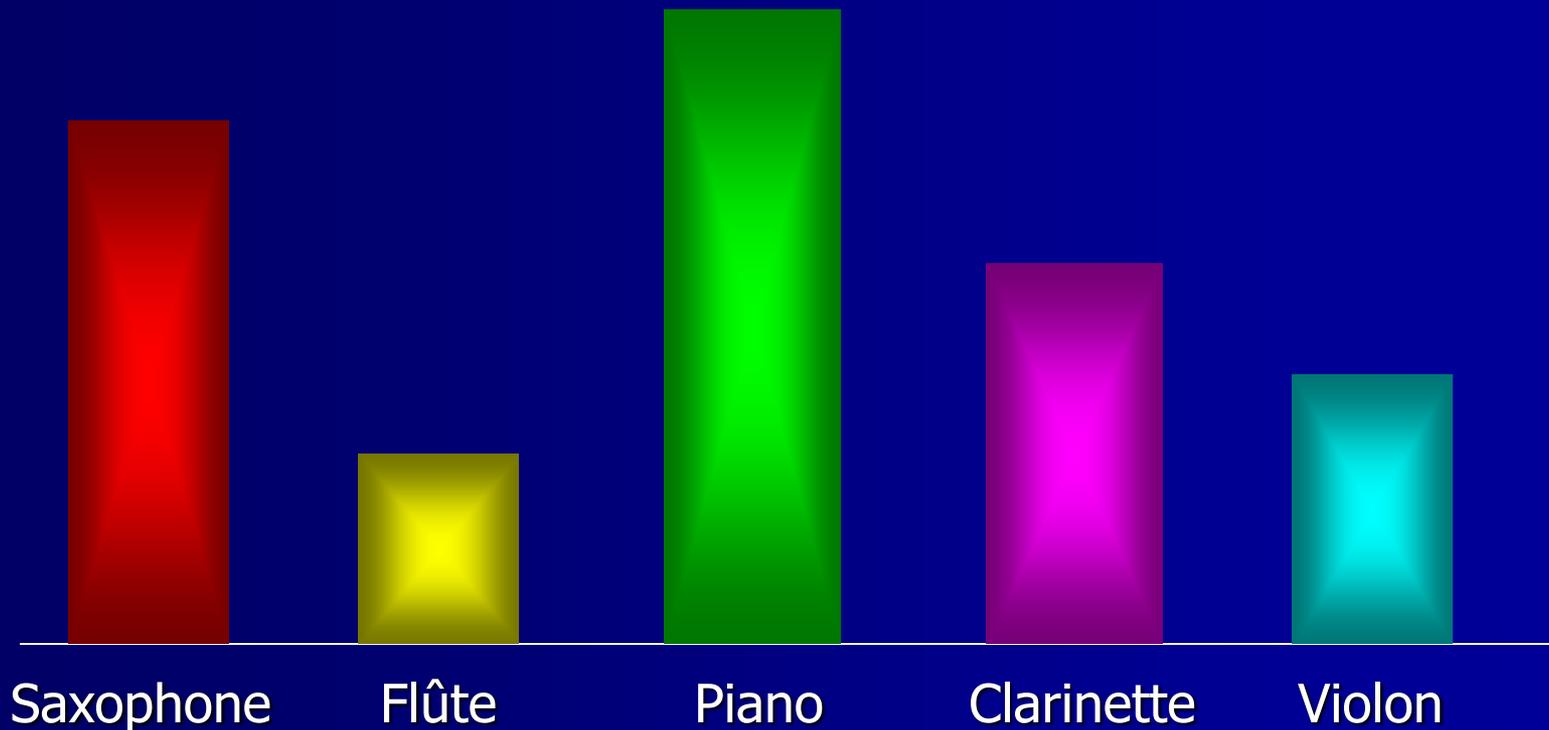
Opioides - Pharmacogénétique



Récepteurs aux opioïdes

Mosaïque génétique

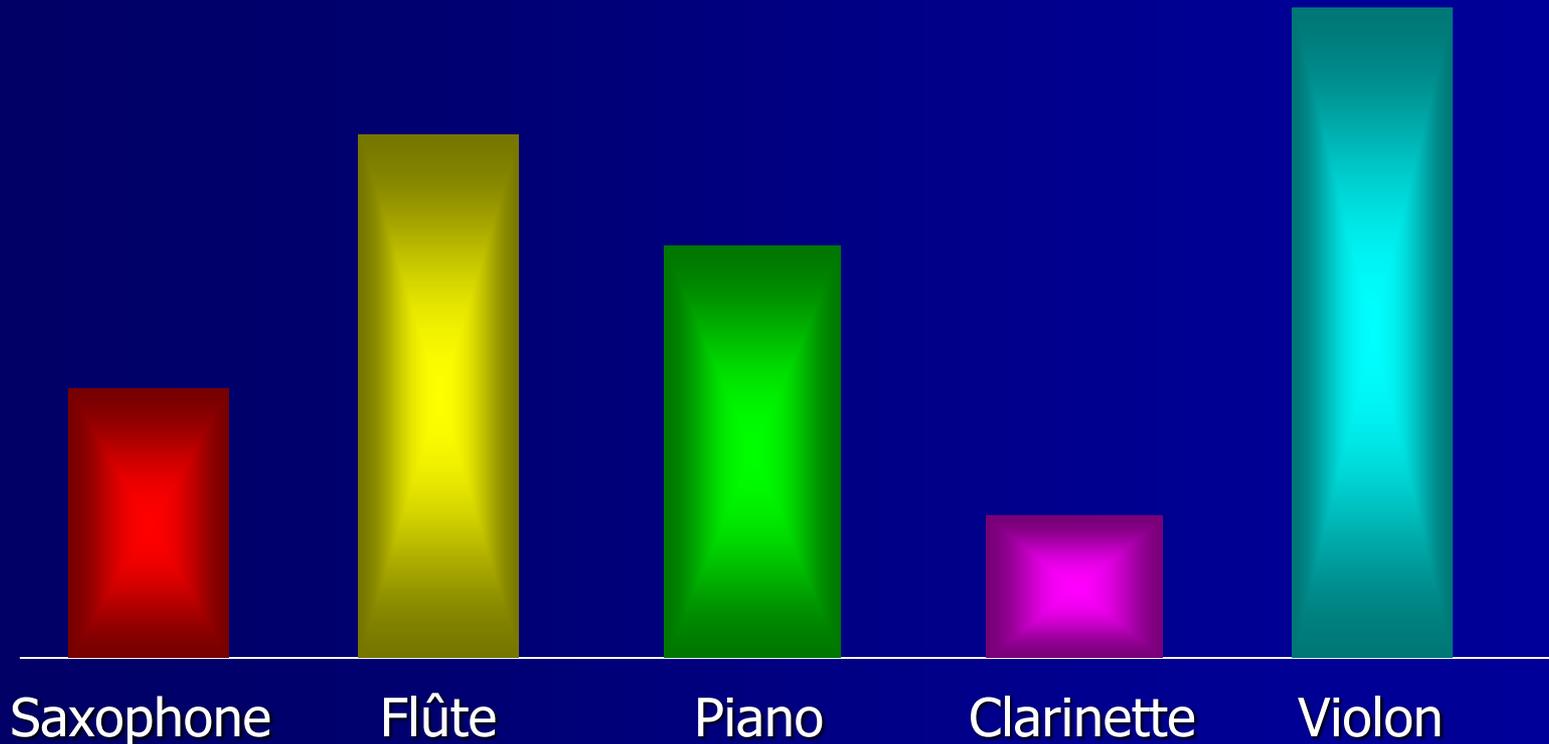
S
y
m
p
h
o
n
i
e



Récepteurs aux opioïdes

Mosaïque génétique

S
y
m
p
h
o
n
i
e



Opioïde « idéal »

- Administration facile
- Absorption facile
- Atteinte rapide de l'état d'équilibre
- Pas de métabolites actifs
- Peu/pas d'interactions médicamenteuses
- Peu d'effets secondaires
- Approprié pour dysfonctions rénale, hépatique
- Convenable à l'expérience du patient
- Choix selon caractéristiques de la douleur
- Faible risque de toxicomanie
- Faible coût

QUESTIONS ?

COMMENTAIRES ?

Exemples de conversion

Opioides de courte action (1)

20 mg PO de morphine



10 mg d'oxycodone PO

4 mg IV d'Hydromorphone



**20 mg IV de morphine
et 40 mg PO de morphine**

Exemples de conversion Opioides de courte action (2)

4 mg IV d'hydromorphone



**20 mg IV de morphine
et 40 mg PO de Morphine**

50 mg IV de morphine



**100 mg PO de morphine
et 250 mg PO de tapentadol**

Exemples de conversion Opioïde à longue action (1)

150 mg de Morphine PO/24h



62,5 mcg/h de Fentanyl transdermique aux 72 hres

100 mcg de Fentanyl transdermique aux 72 h



48 mg d'Hydromorphone PO/24 hres

Exemples de conversion Opioïde à longue action (2)

120 mg d'Oxycodone PO/24 h



100 mcg/h de Fentanyl transdermique aux 72h

80 mg d'Oxycodone PO/24h



400 mg de Tapentadol PO/24h