

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

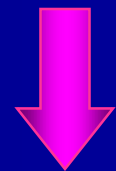
Douleur modérée



Codéine
Codéine-Acétaminophène
Tramadol
Tramadol-Acétaminophène
Buprénorphine

Tapentadol

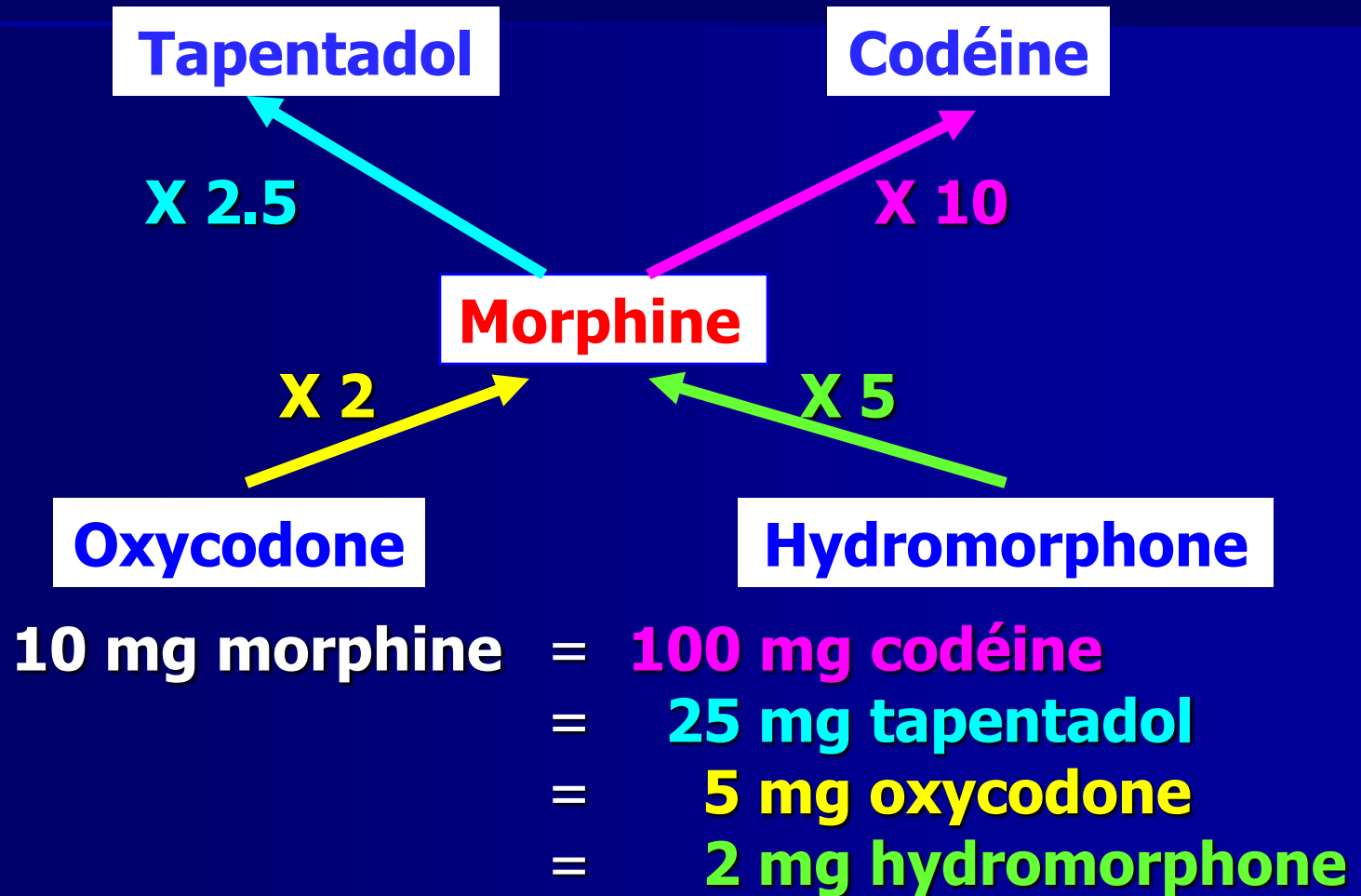
Douleur intense



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** de la douleur (/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

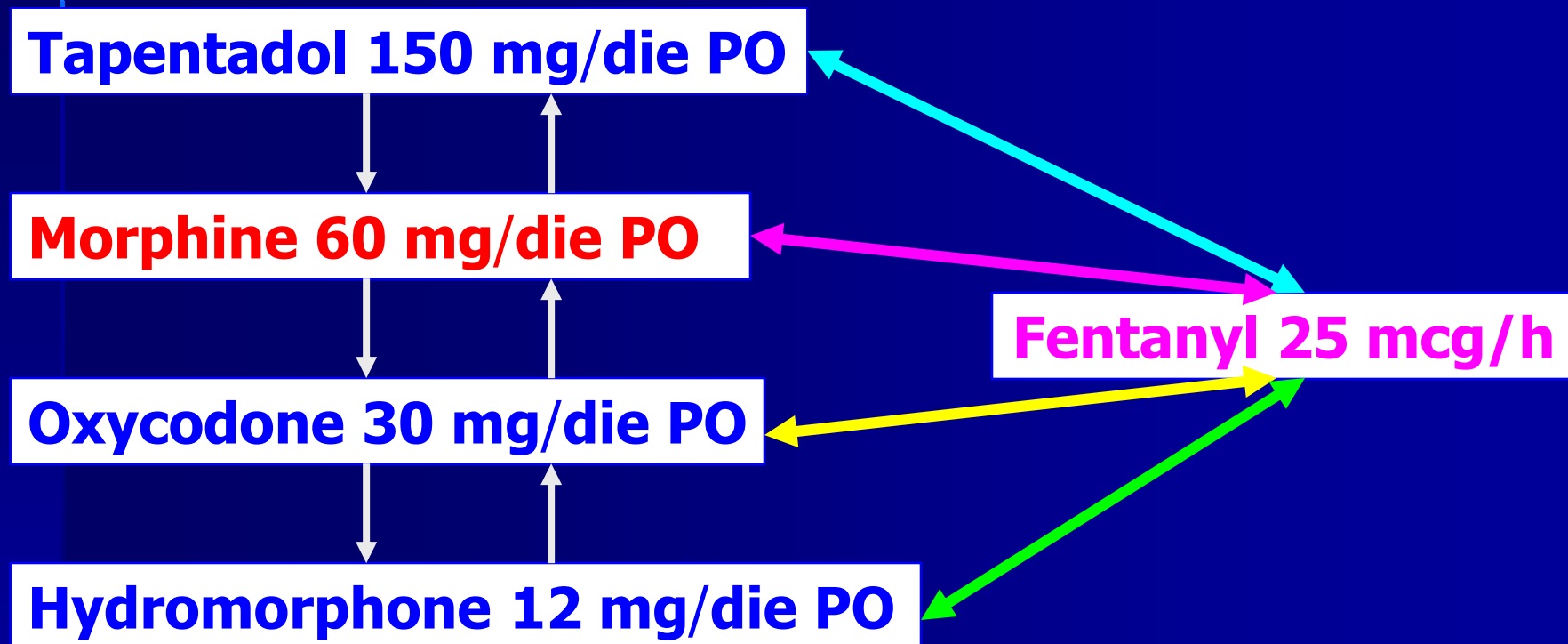
Hydromorphone → 0,75-1 mg S/C-IV aux 3-4 hres

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

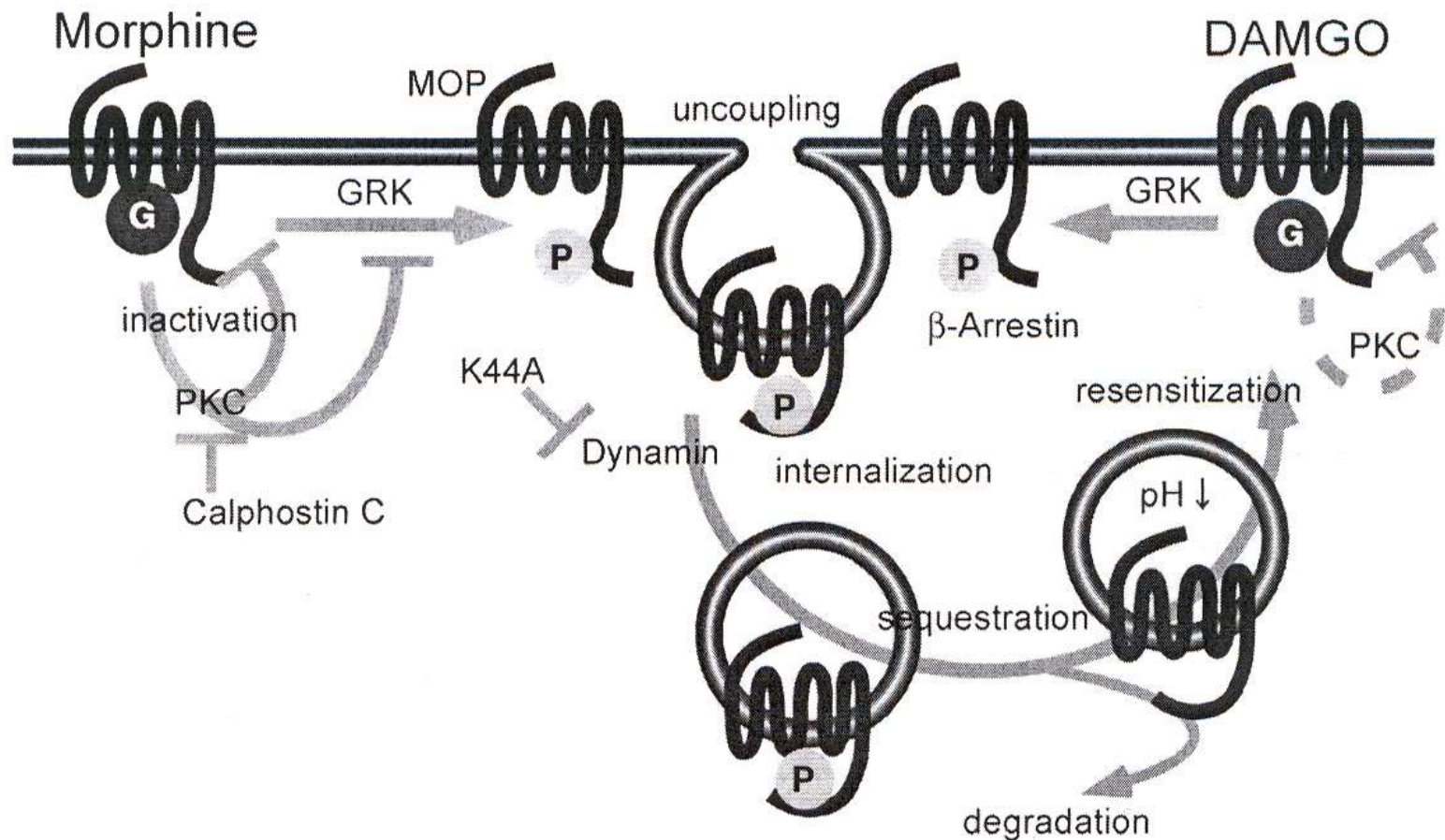
Tolérance aux opioïdes

- 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)

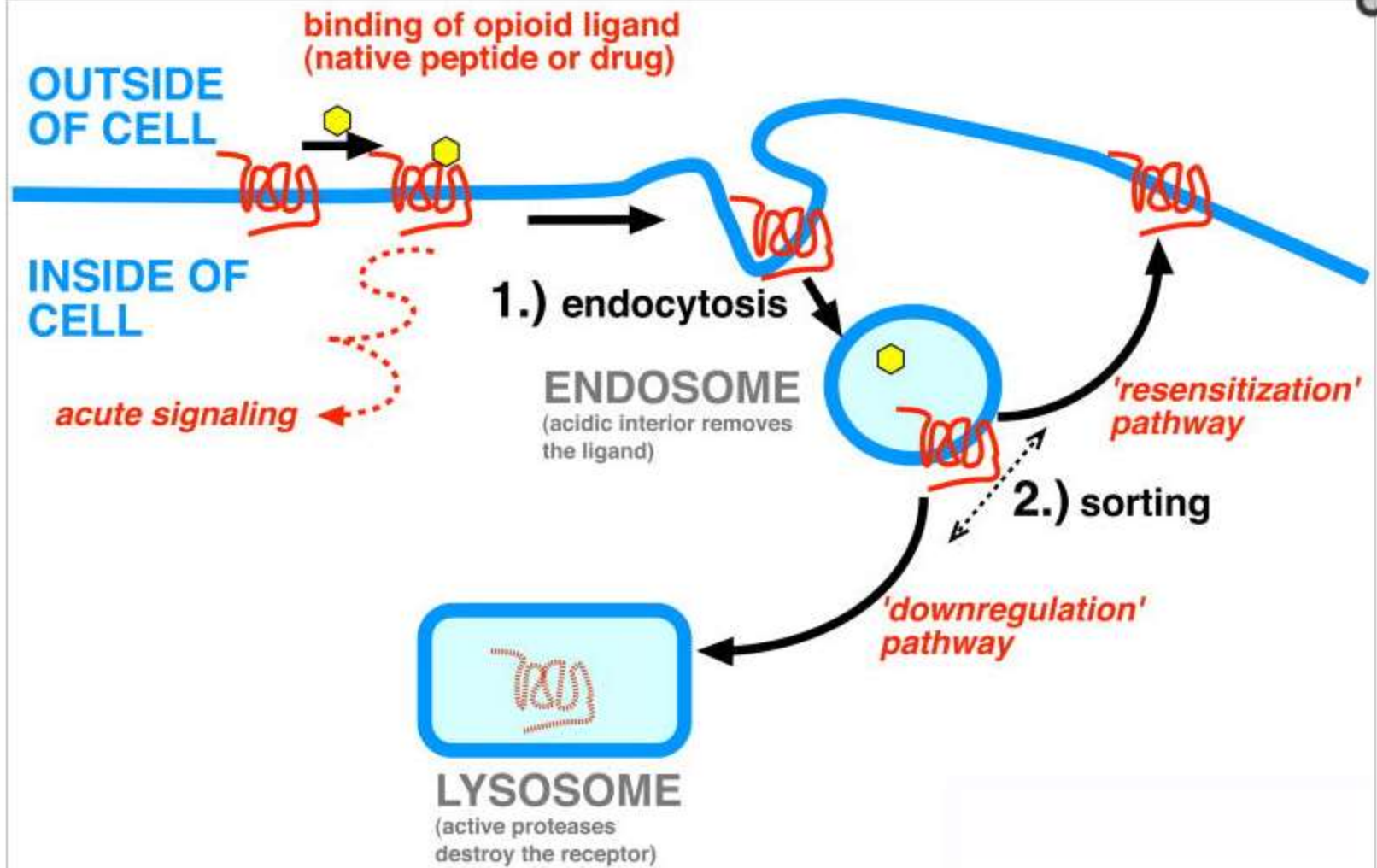
Tolérance aux opioïdes

- 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.

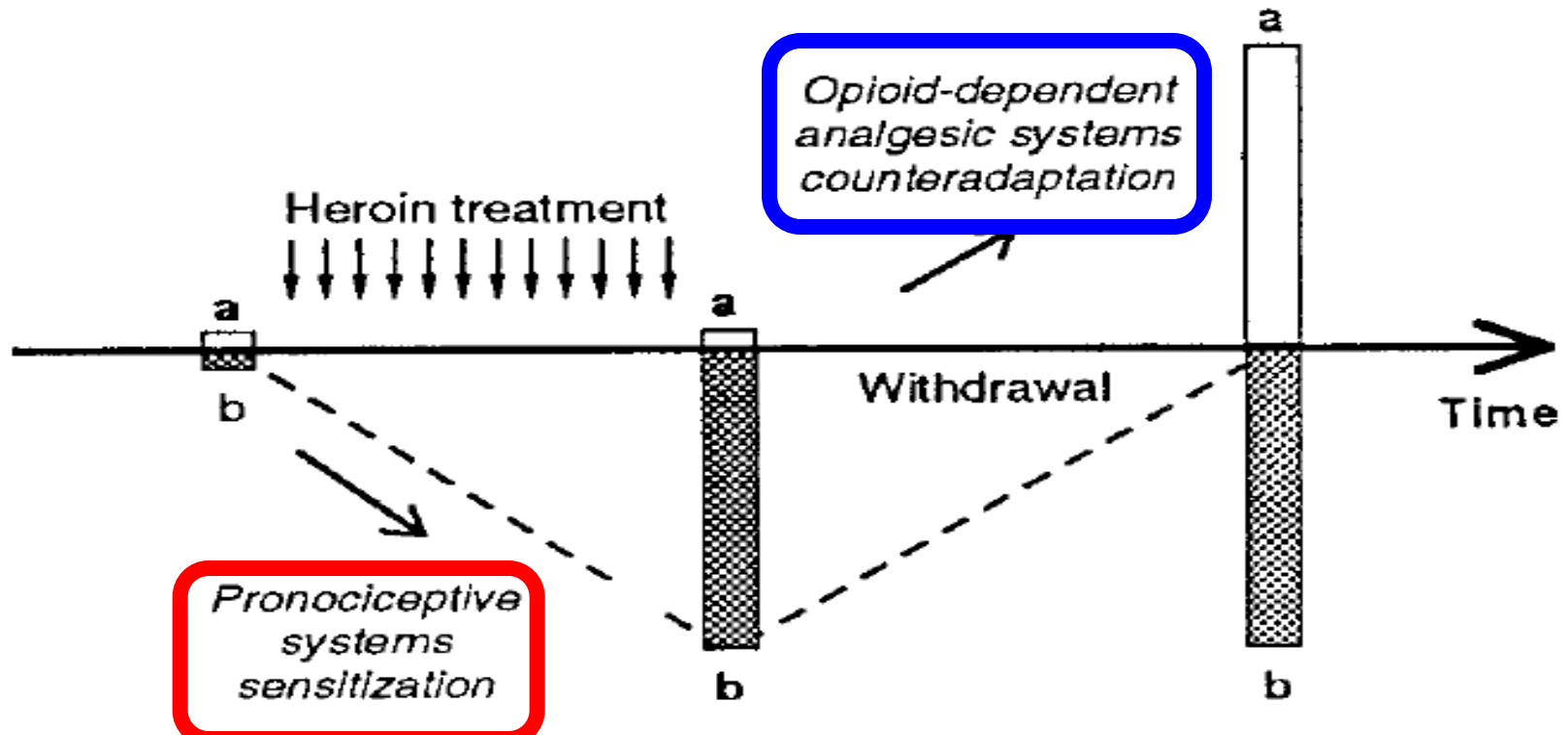
Hyperalgésie aux opioïdes

Hyperalgésie aux opioïdes

Initial equilibrium
(homeostasis)

Disequilibrium
(hyperalgesic state)

New equilibrium
(allostasis)



Hyperalgésie aux opioïdes

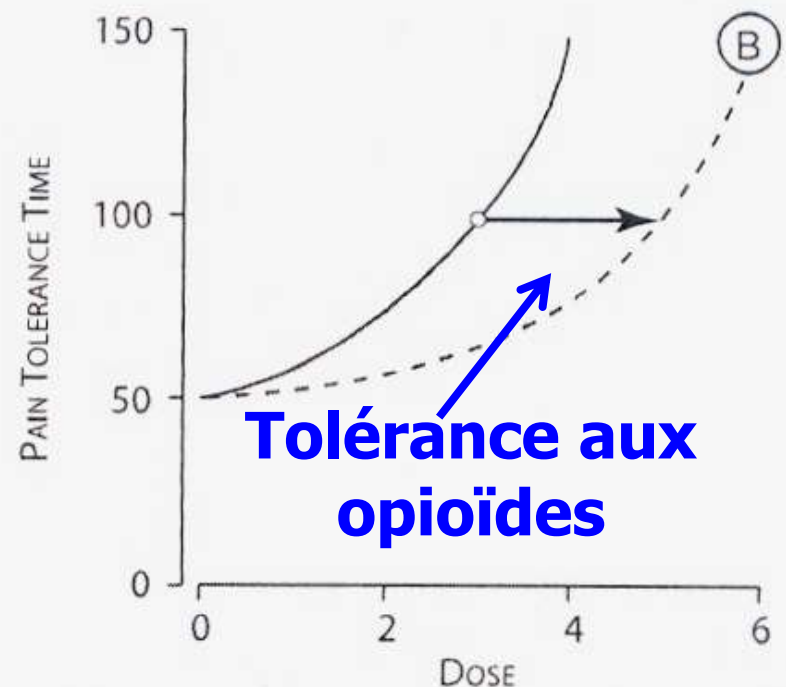
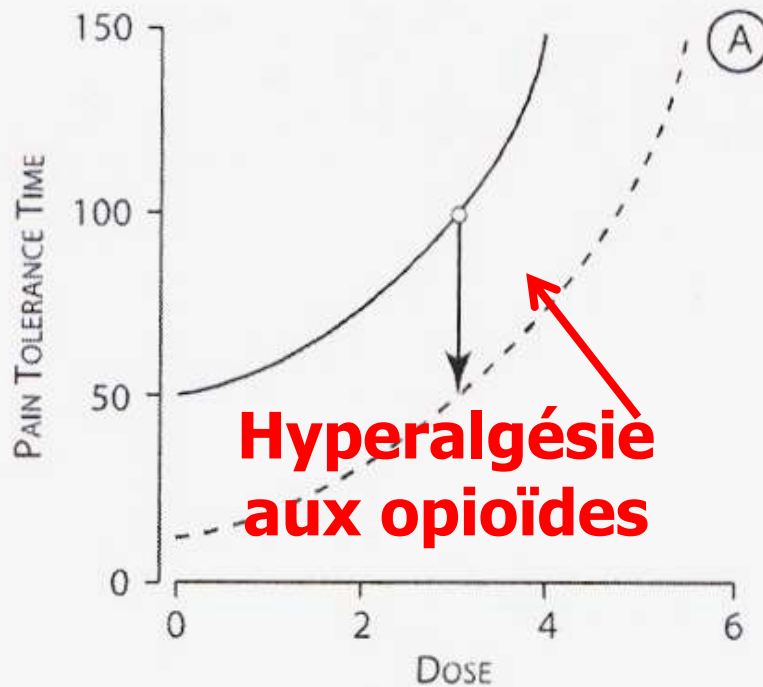
- Systèmes antinociceptif et pronociceptif sont en **équilibre à un bas niveau d'activité neuronale** juste avant l'exposition aux opioïdes
- Système **pronociceptif** devient «**upregulated**» à l'exposition aux opioïdes → **hyperalgésie aux opioïdes**
- Plusieurs cas rapportés avec la **morphine** (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

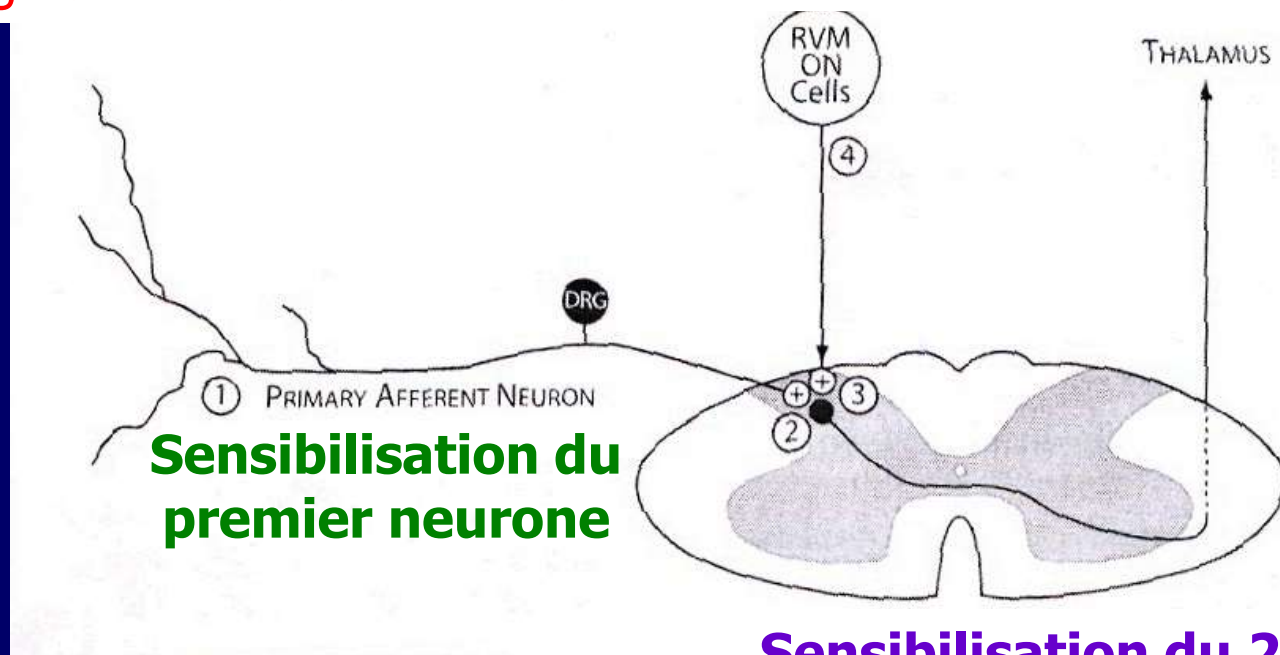
Légende : NMDA (N-méthyl-D-aspartate); CCK (cholécystokinine)

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- Mépéridine- 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>

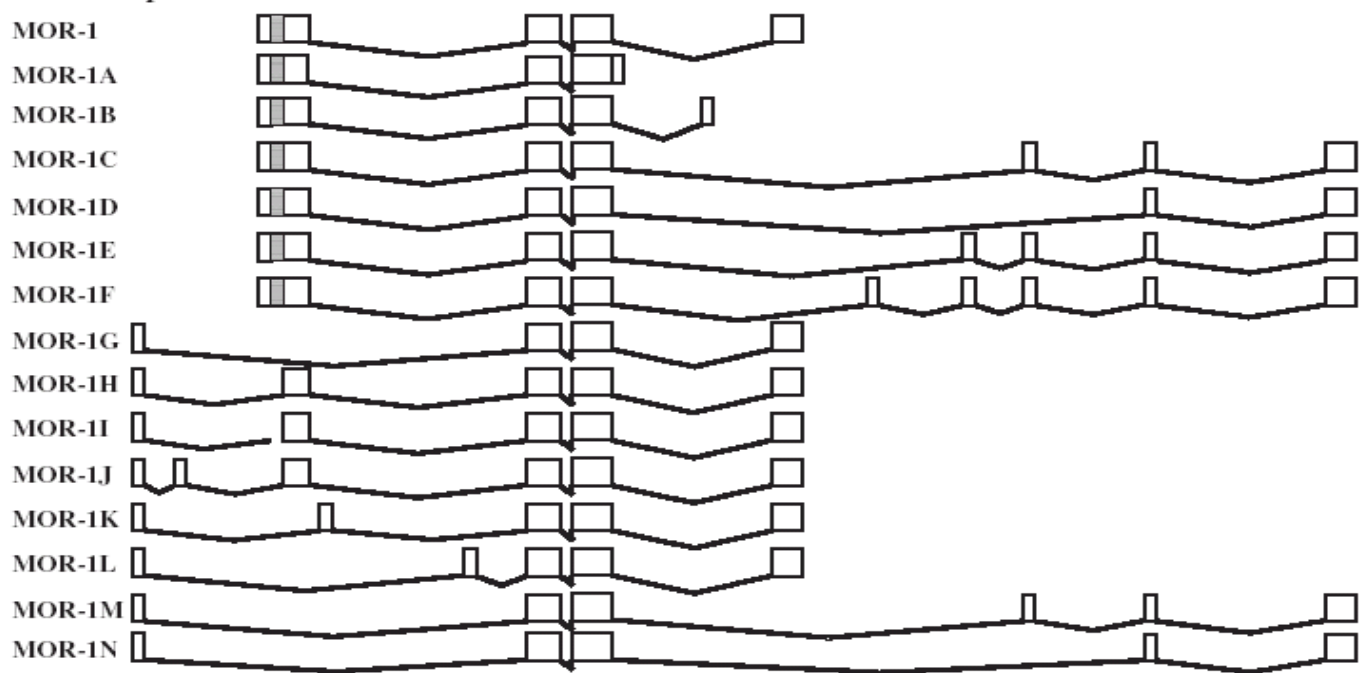
Récepteurs aux opioïdes

Mosaïque génétique

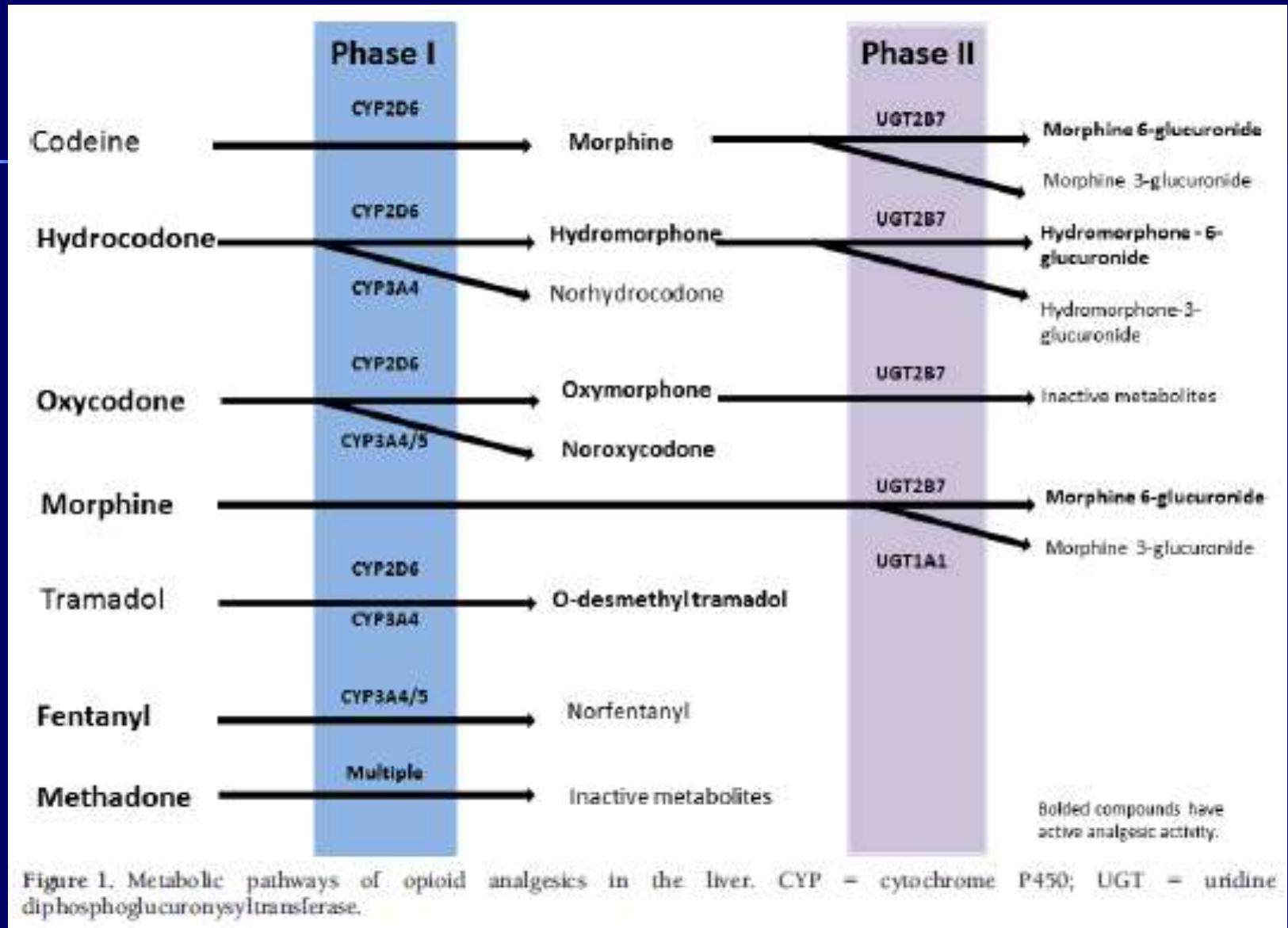
Mouse Oprm Gene



MOR-1 Splice variants



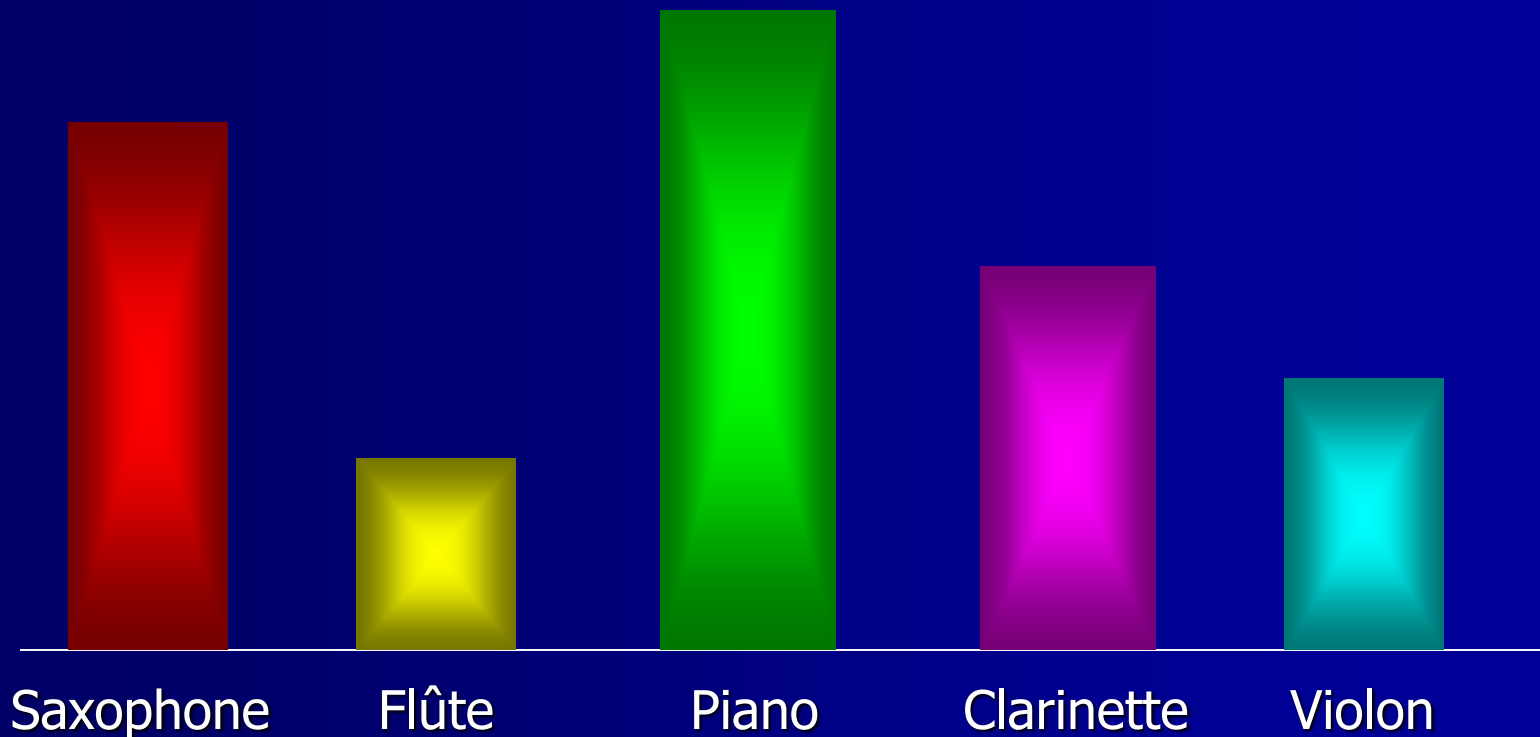
Opioides - Pharmacogénétique



Récepteurs aux opioïdes

Mosaïque génétique

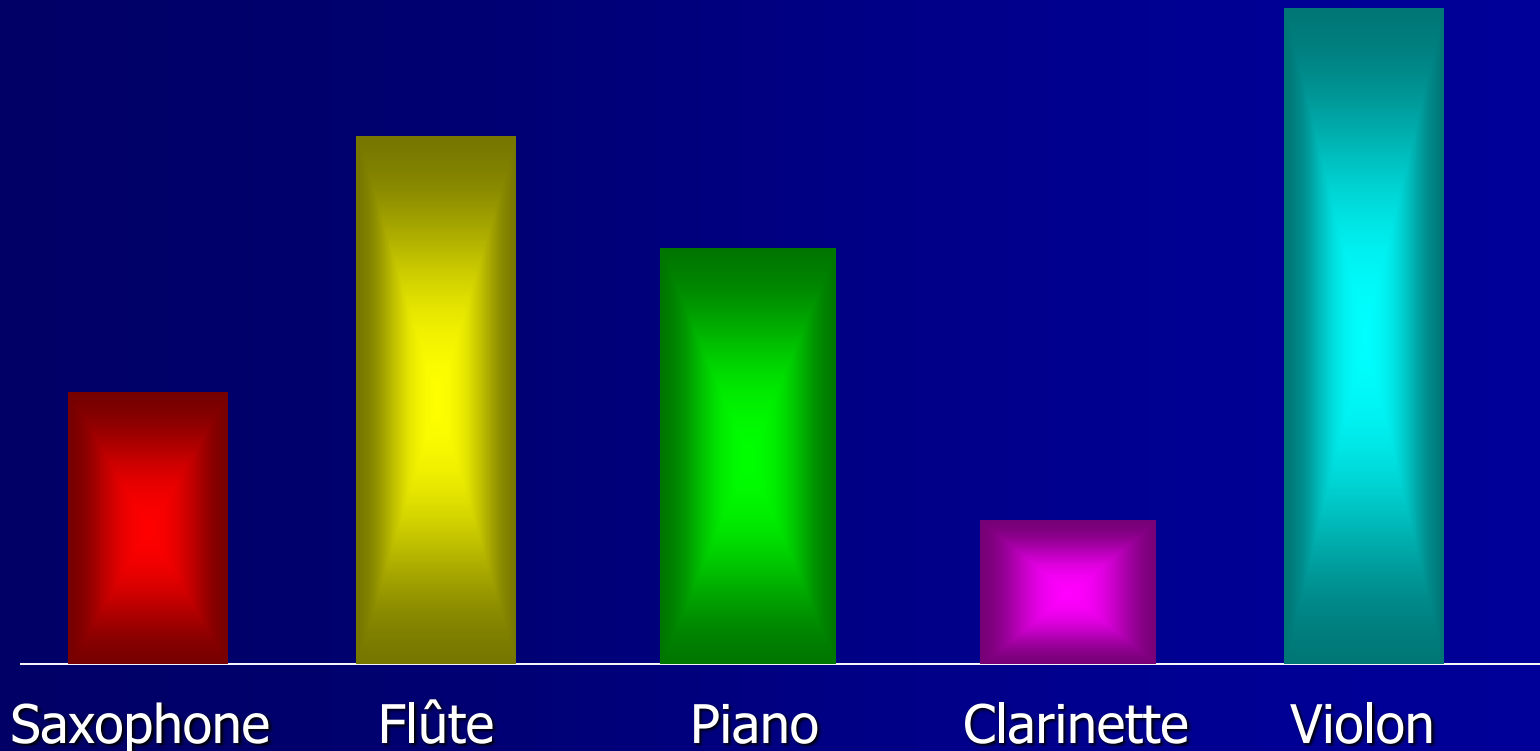
S
y
m
p
h
o
n
i
e



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