

Pharmacologie des opioïdes

Anh Nguyen, MD, FRCPC
Professeure agrégée de clinique d'anesthésie
Médecine de la douleur
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Centre affilié à l'Université de Montréal
10 novembre 2021

Plan

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

Opioides - Terminologie

Agoniste - Antagoniste

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

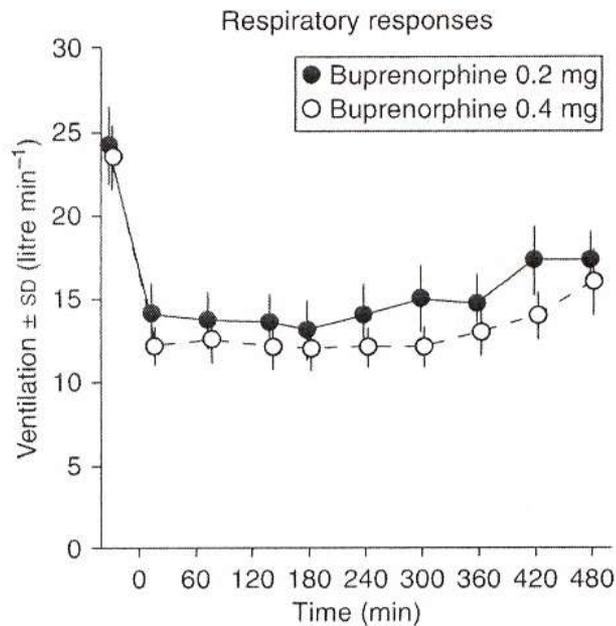
Opioides - Terminologie

Agoniste - Antagoniste

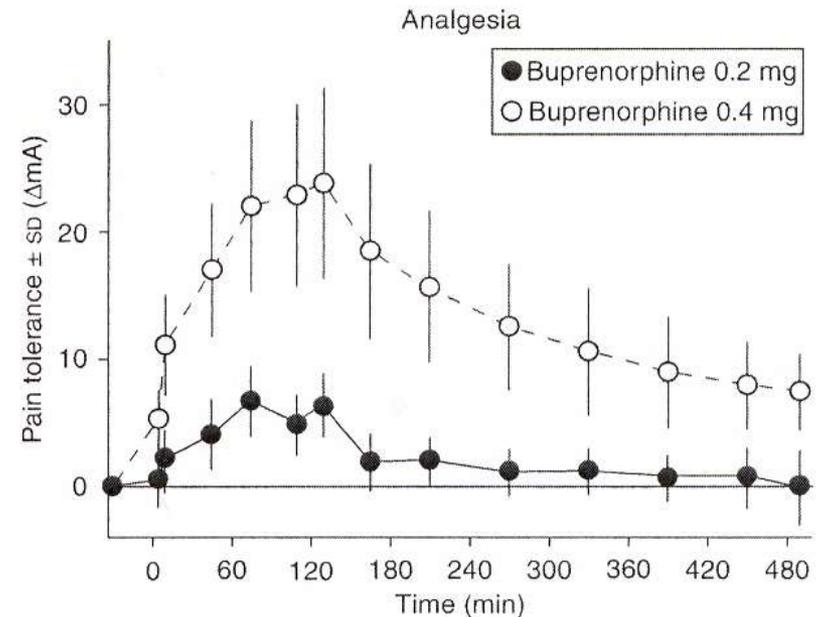
- Certains avantages par rapport aux agonistes
 - **Analgésie possible**
 - **Dépression respiratoire limitée**
 - « **Ceiling effect** » (↑ de la dose au-delà d'un certain niveau ne procure pas de réponse analgésique additionnelle mais donne davantage d'effets secondaires → ↓ potentiel d'abus)

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

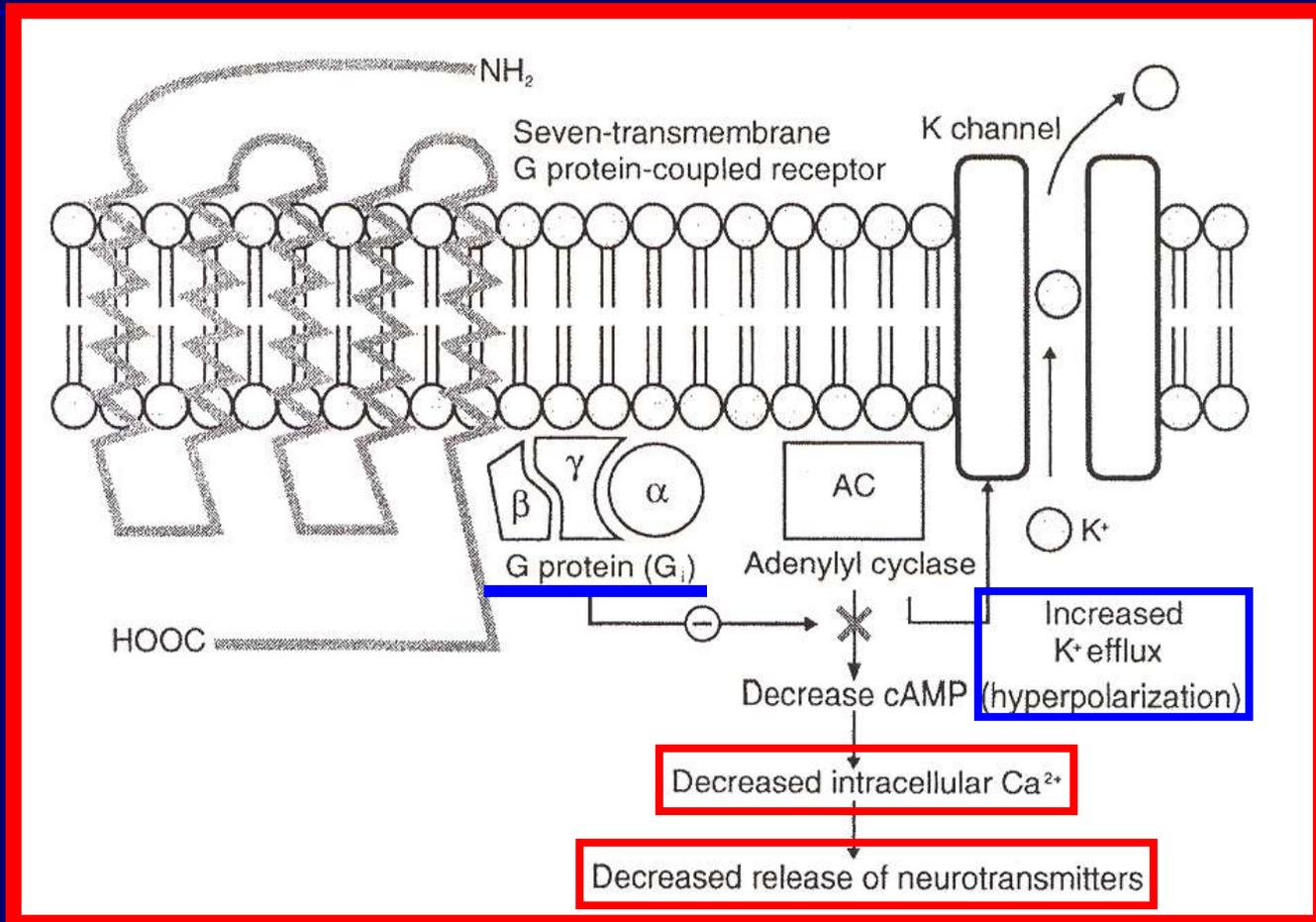
Récepteurs	Localisation	Remarques
Mu (μ)	Cortex cérébral Amygdale Hippocampe Thalamus Tronc cérébral Moëlle épinière Périphérie	OP3 ou MOR (mu opioid receptors)
Kappa (κ)	Système limbique Hypothalamus Tronc cérébral Moëlle épinière	OP2 ou KOR (kappa opioid receptors)
Delta (δ)	Cerveau Moëlle épinière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

Différents récepteurs aux opioïdes

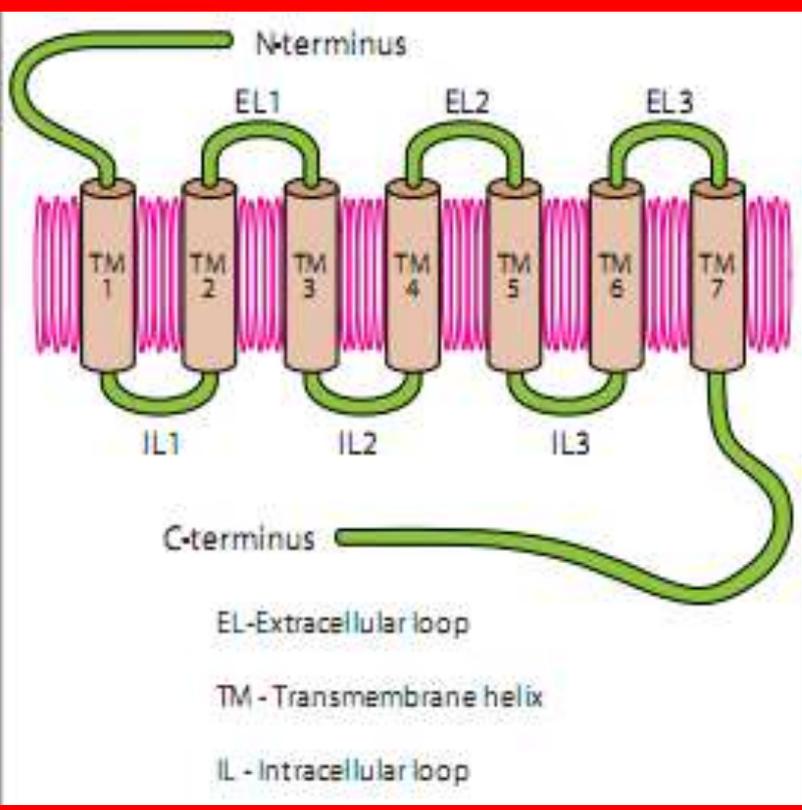
Effets

Mu ₁	Mu ₂	Kappa	Delta
Analgesia (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

Opioides - Mécanisme d'action



Récepteur opioïde: Structure



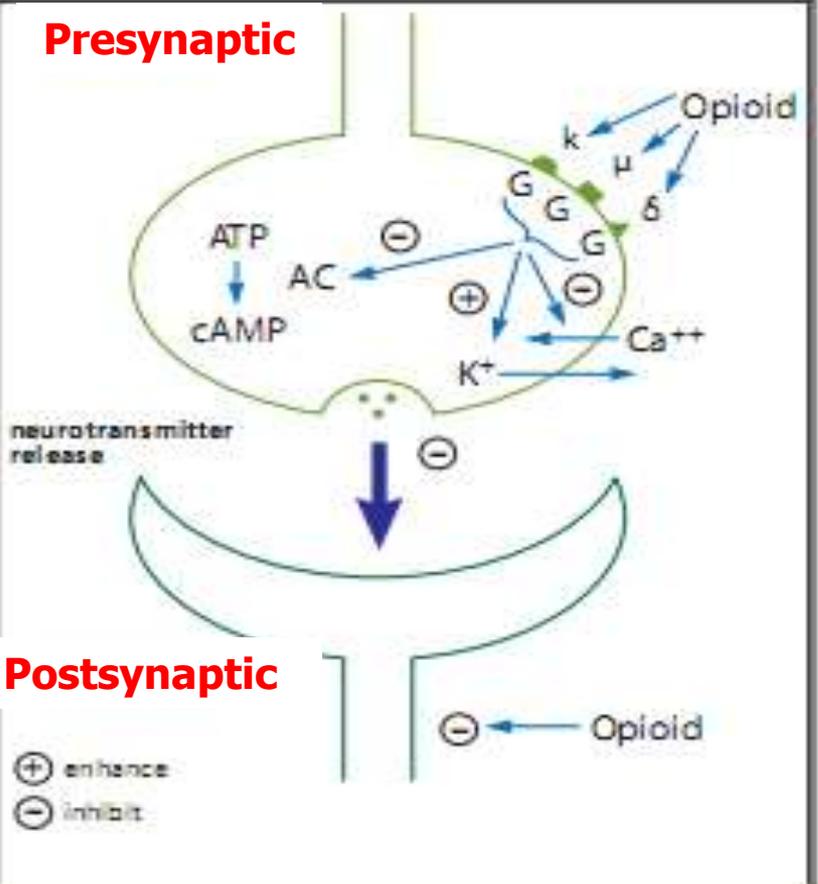
7 domaines transmembranaires
(**site de liaison des opioïdes**)

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

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

Opioides - Mécanisme d'action

Presynaptic



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**

Opioïdes: Molécules

Classification d'opioïdes selon la structure chimique

Opioïdes naturels

(Codéine, Morphine)

Opioïdes semi-synthétiques

(Buprénorphine, Hydromorphone, Oxycodone)

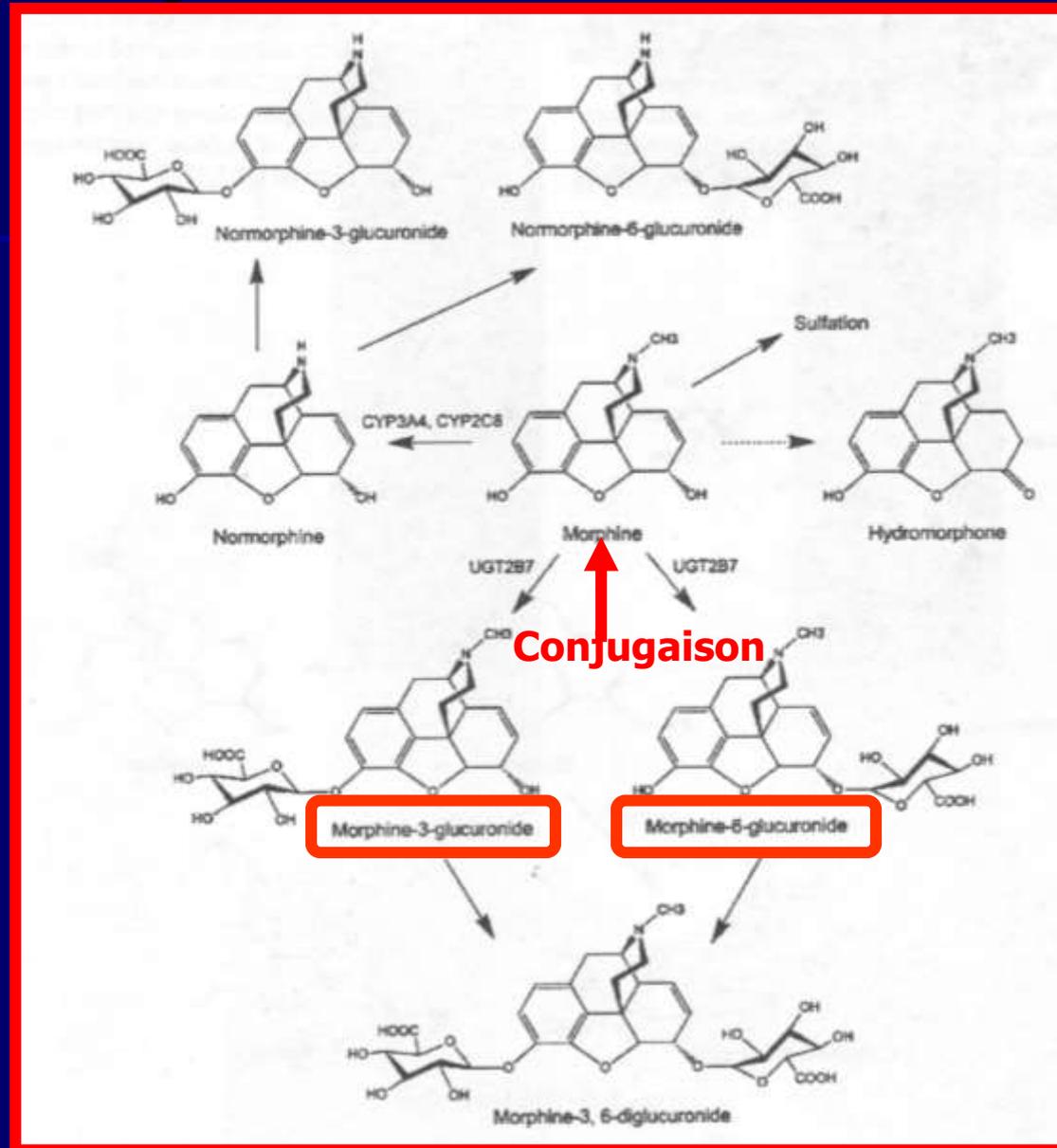
Opioïdes synthétiques

(Mépéridine) (Tapentadol)

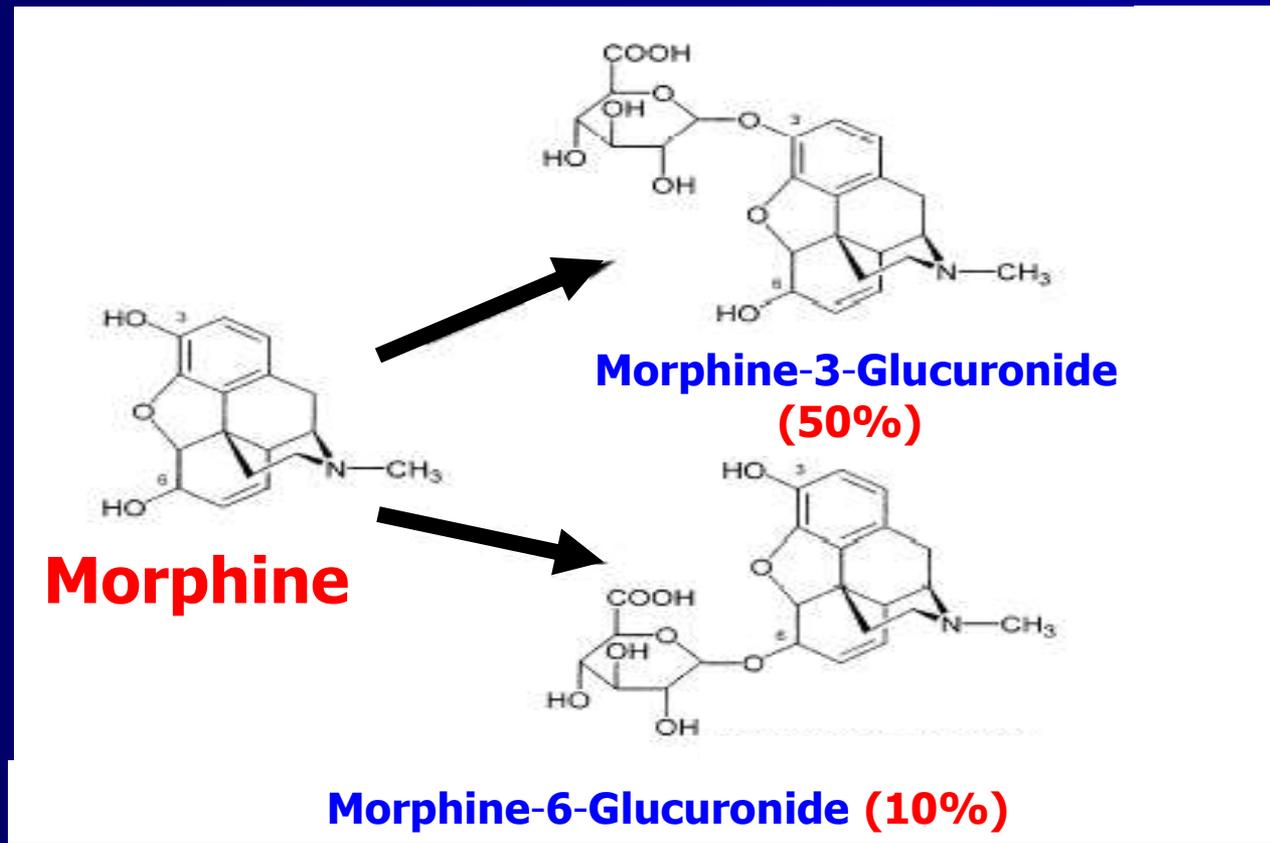
(Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Rémifentanil)

(Méthadone)

Morphine - Métabolisme



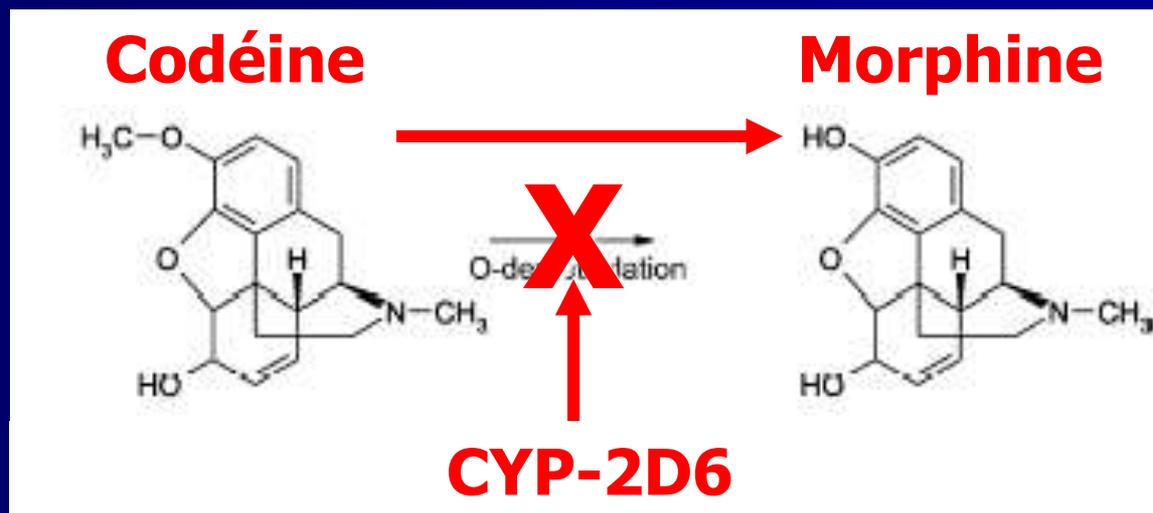
Morphine - Opioides naturel



Codéine

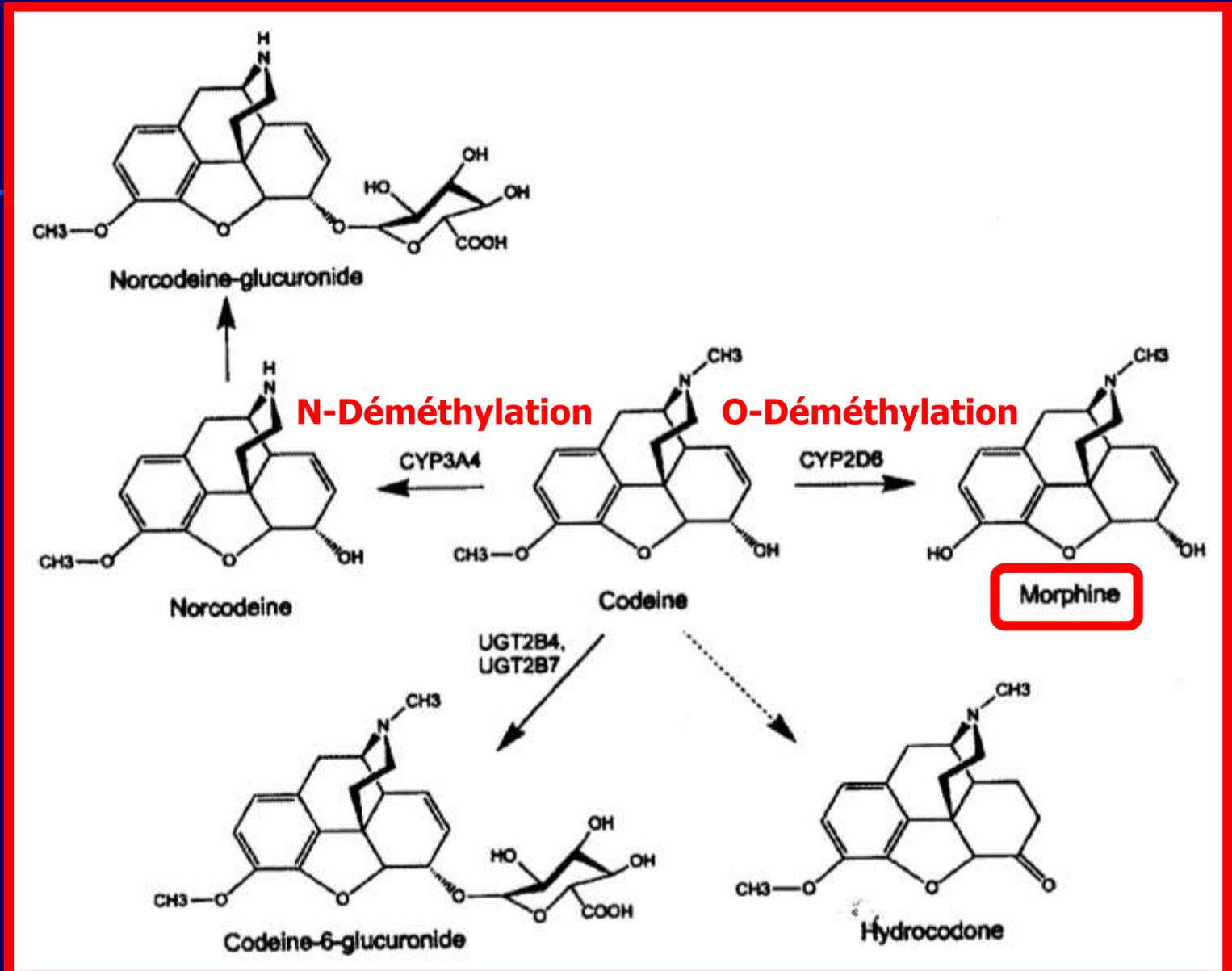
Opioïde naturel

Métabolisme par CYP-2D6

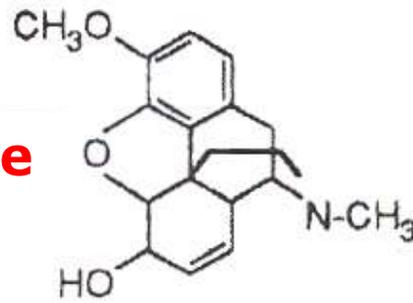


- **Effet de plafond** à environ **200 mg**
- Codéine est un « **pro-drug** », **polymorphisme génétique** du cytochrome **P450-CYP 2D6** (chez au moins 7-10% de la population caucasienne)

Codéine - Métabolisme



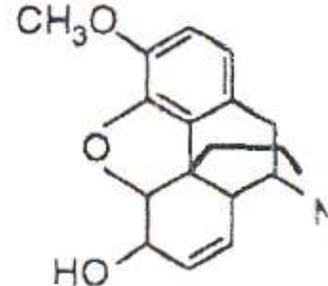
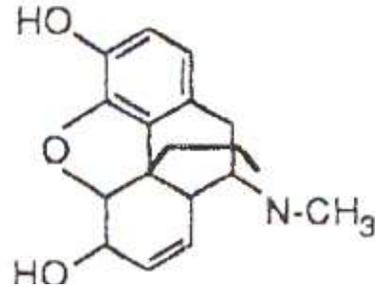
Codéine



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)

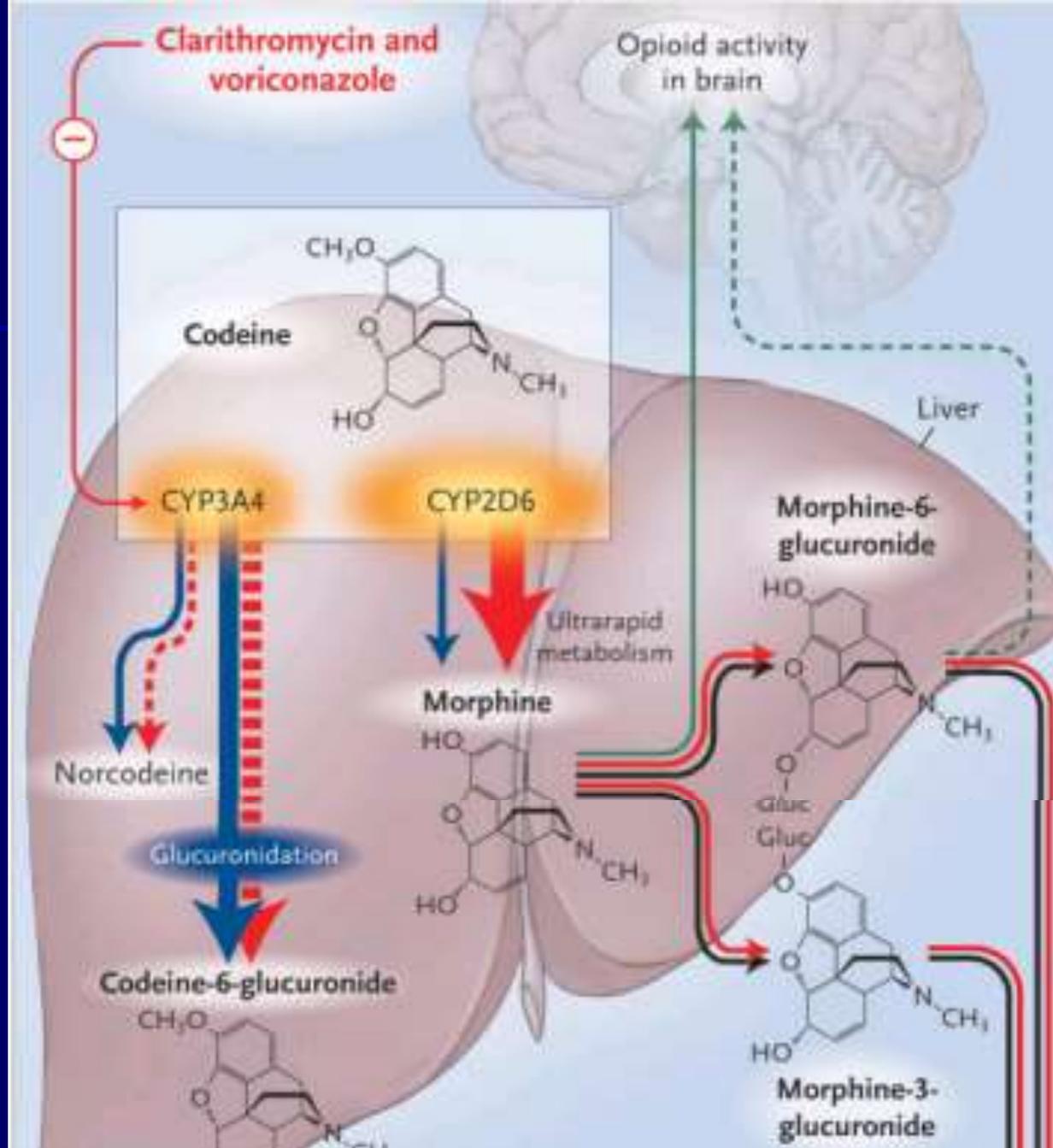
Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication (Codéine 30 mg PO, dose unique, mesures après 24h)

*«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

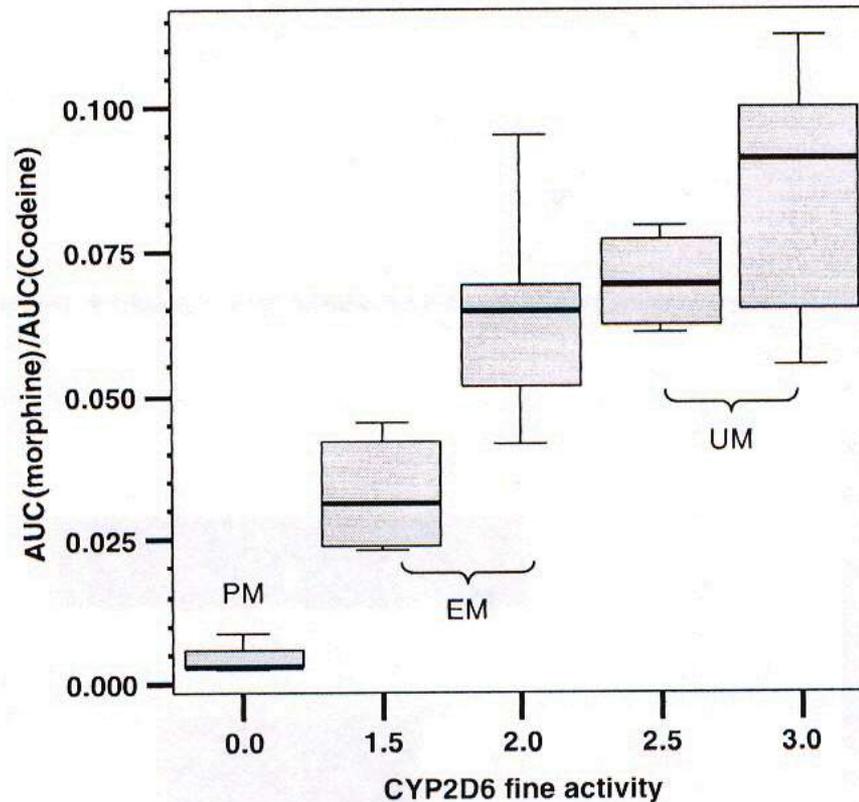
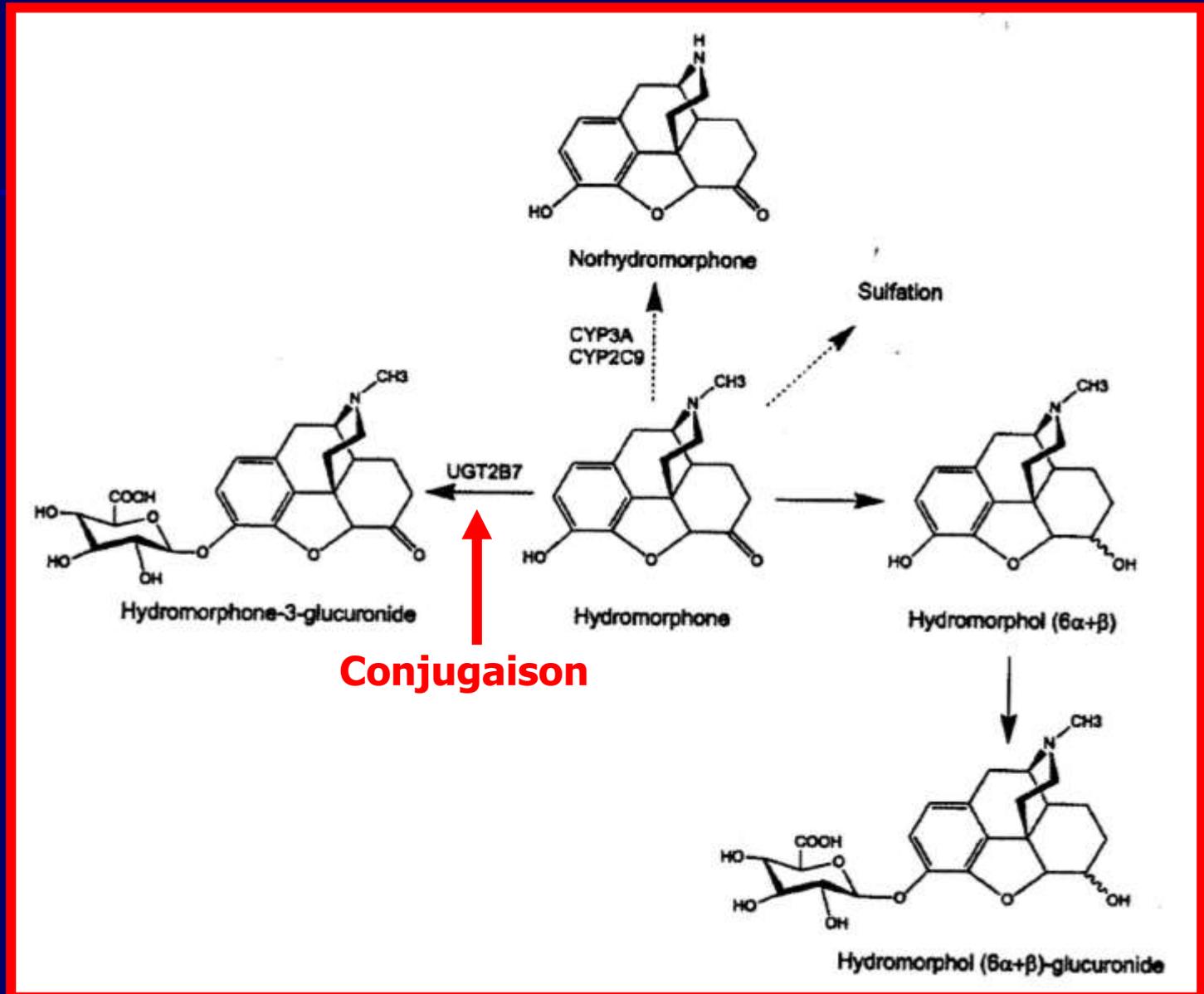


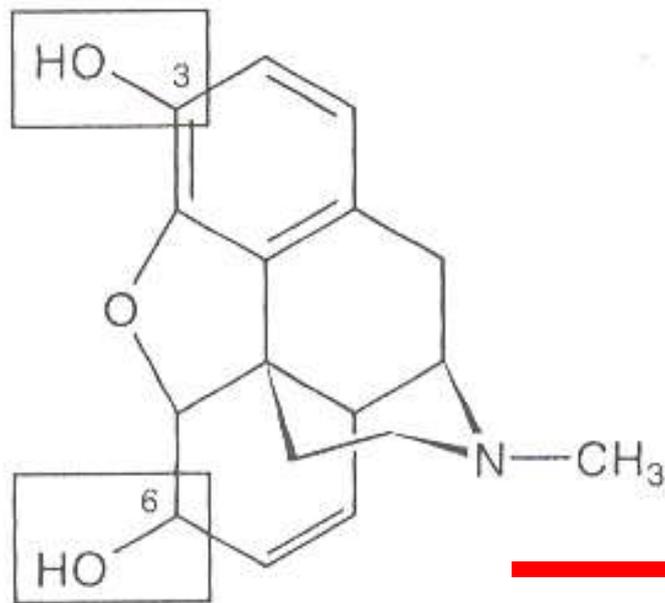
Figure 2 Ratio of plasma AUC of morphine over plasma AUC of codeine in relation to the CYP2D6 activity expressed by the number of active alleles differentiating between fully active alleles, which were considered with one arbitrary activity unit, and alleles with reduced activity, which were arbitrarily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

Hydromorphone - Métabolisme

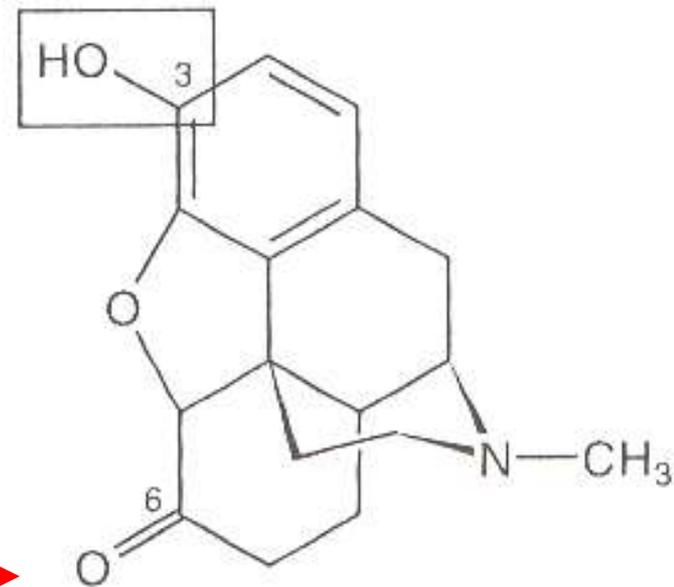


Hydromorphone

Opiöide semi-synthétique

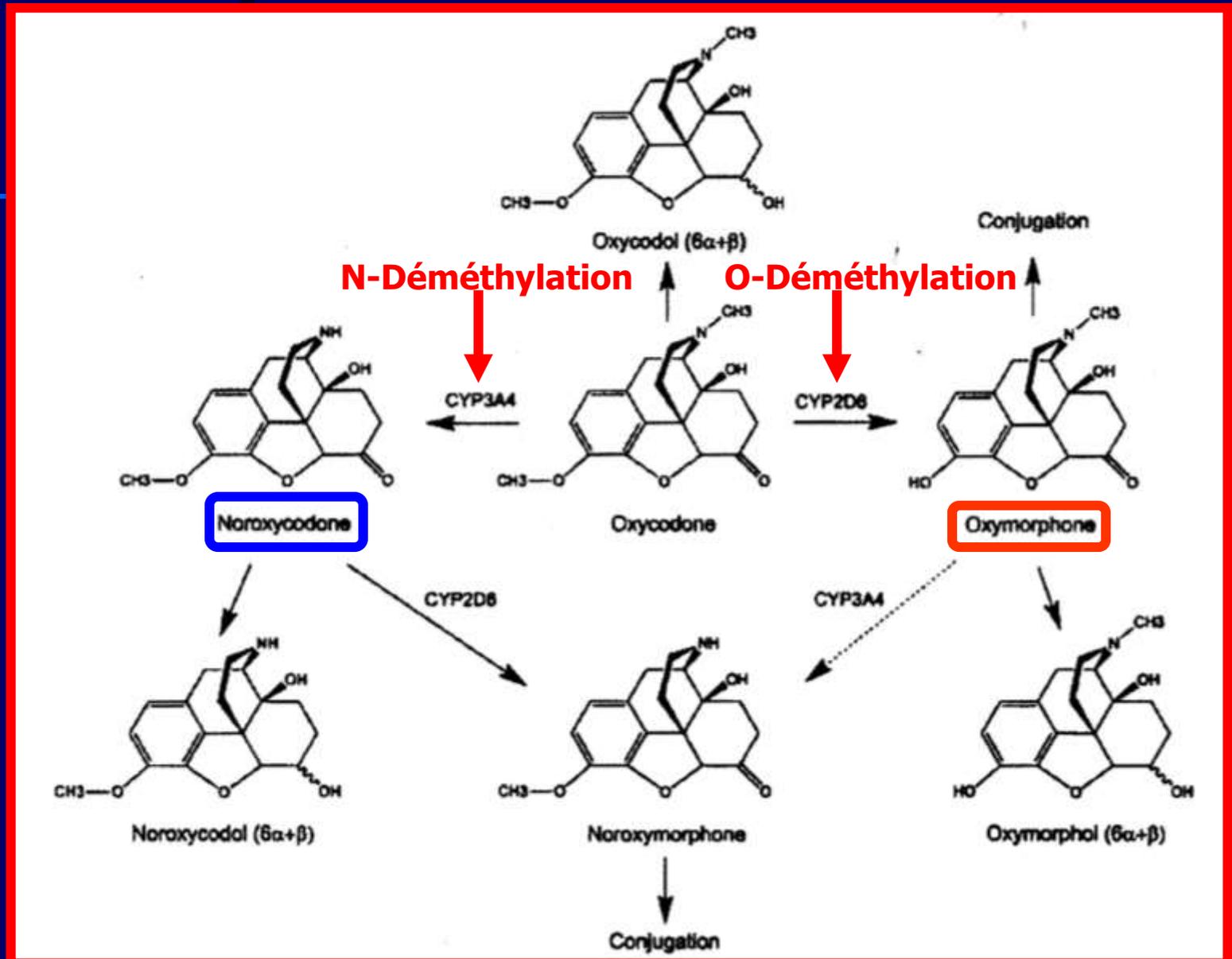


Morphine



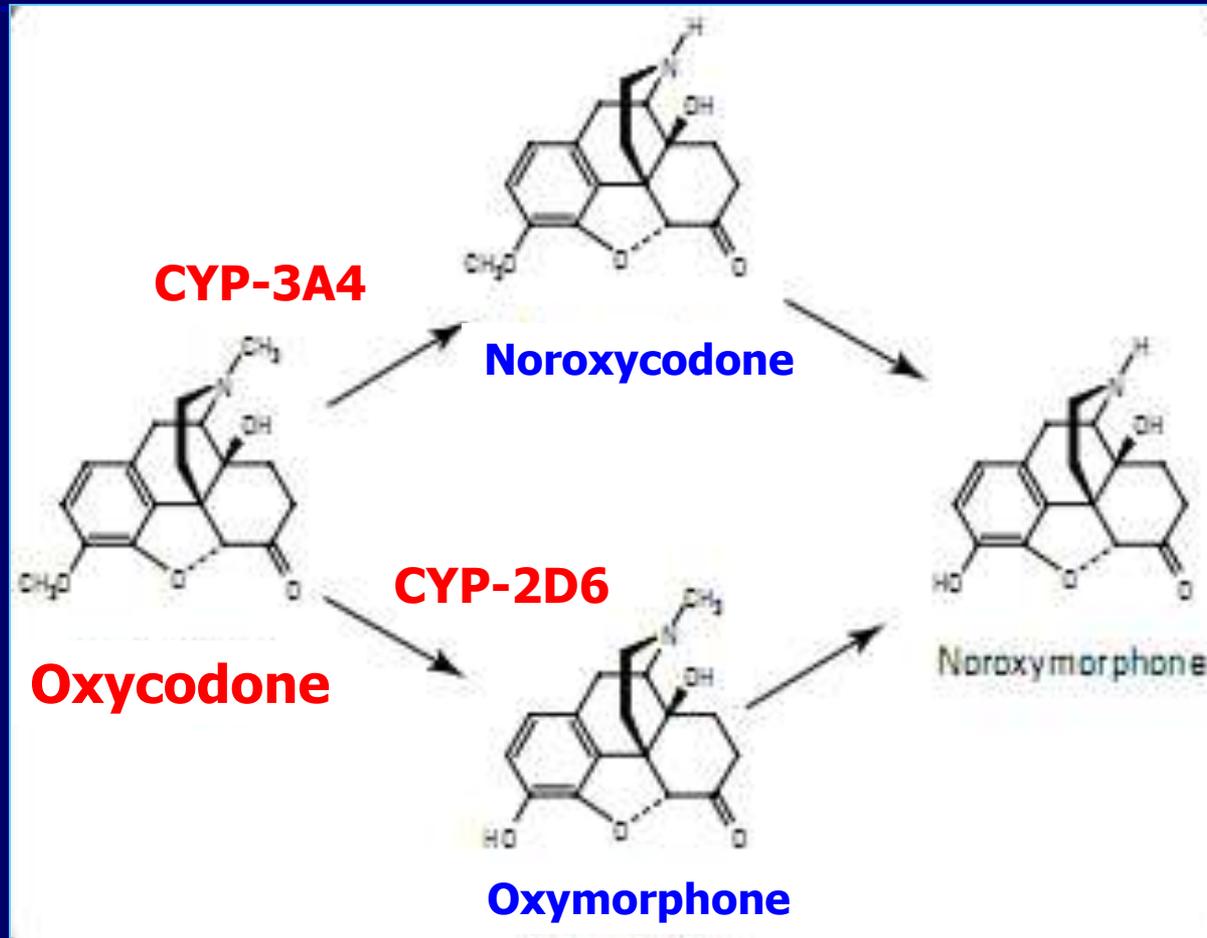
Hydromorphone
Hydromorphone-3-Glucuronide

Oxycodone - Métabolisme

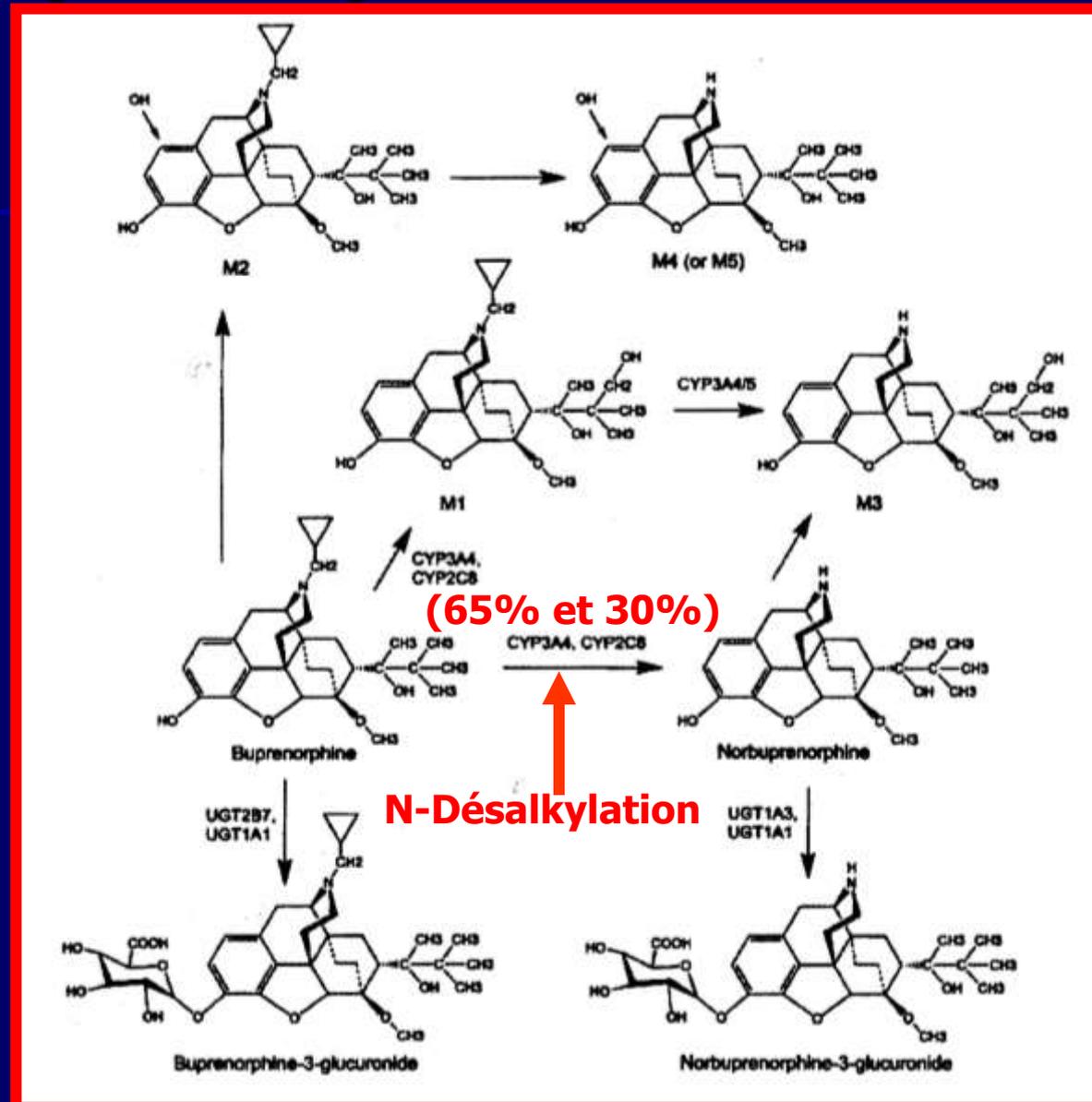


Oxycodone

Opioïde semi-synthétique

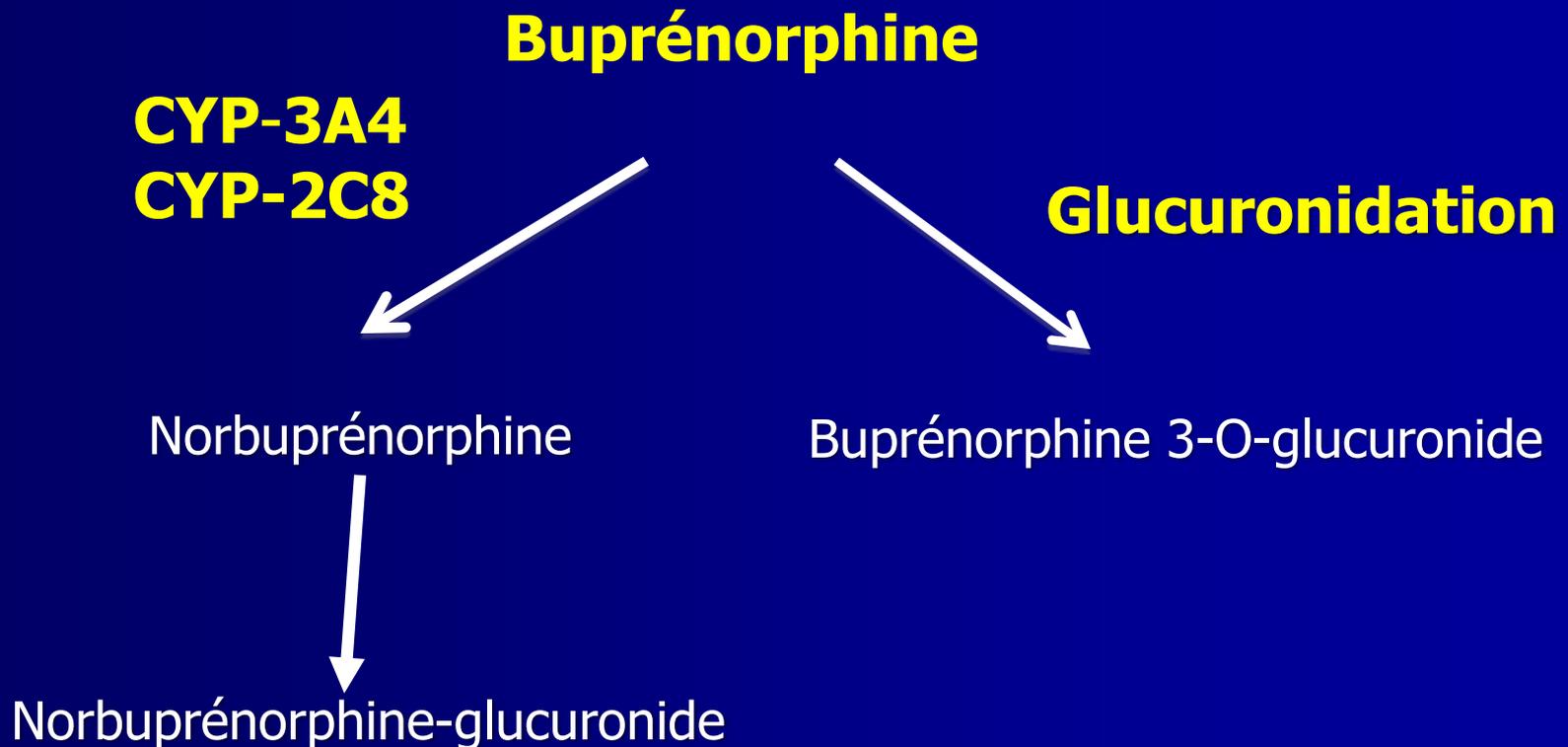


Buprénorphine - Métabolisme

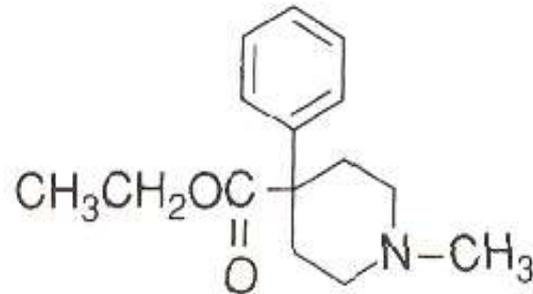


Buprénorphine

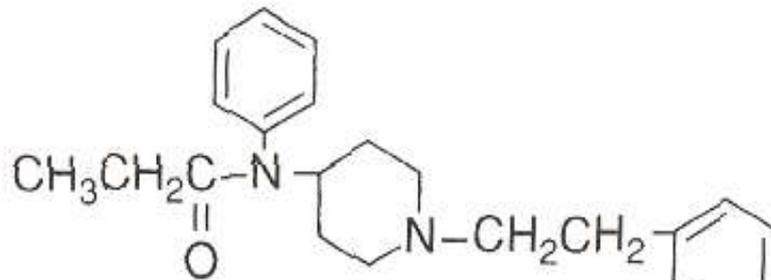
Opioïde agoniste-antagoniste semi-synthétique



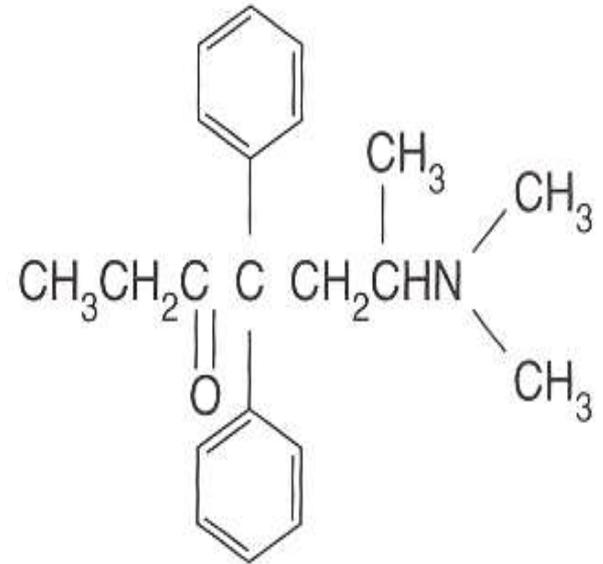
Opioides synthétiques



Mépéridine

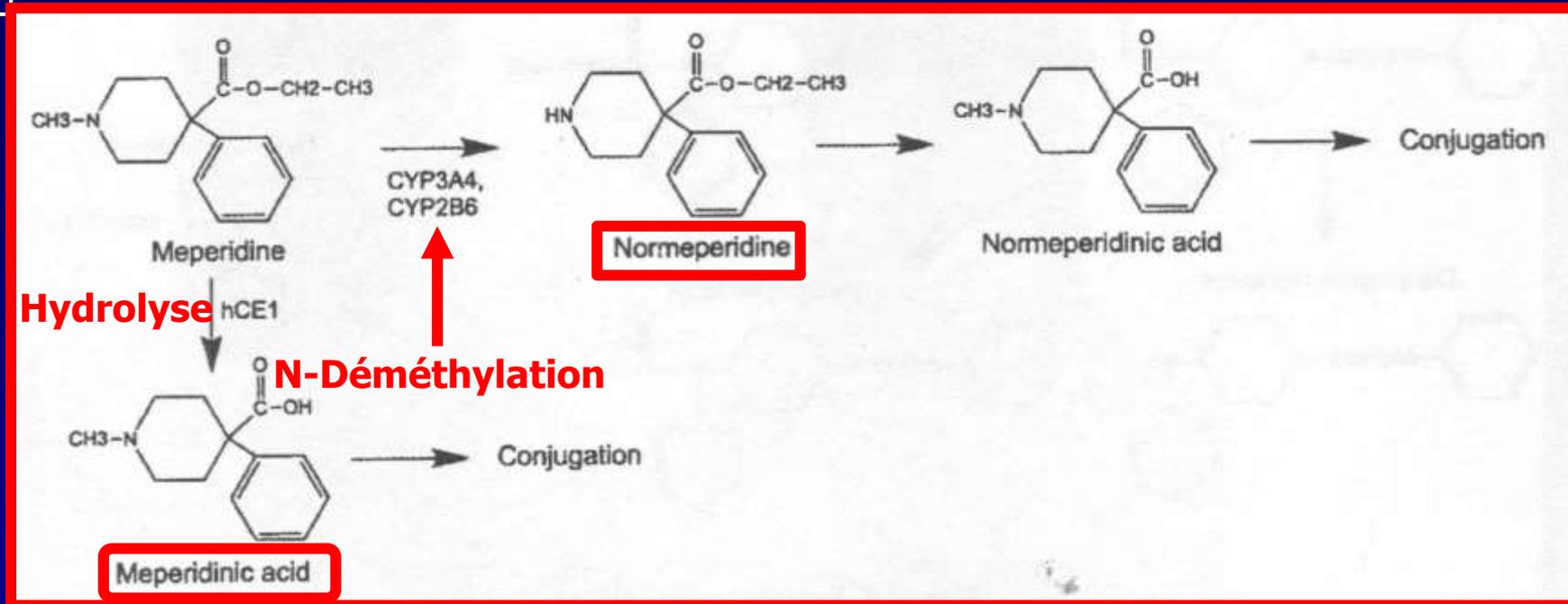


Fentanyl

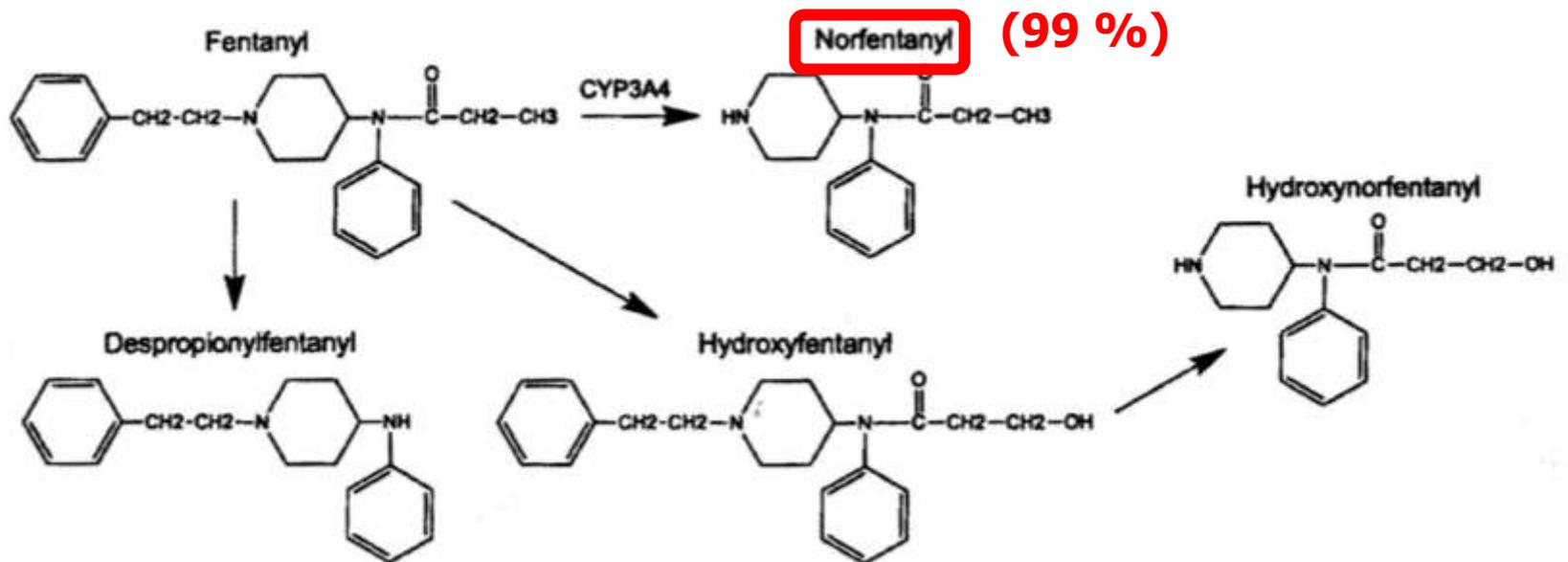


Méthadone

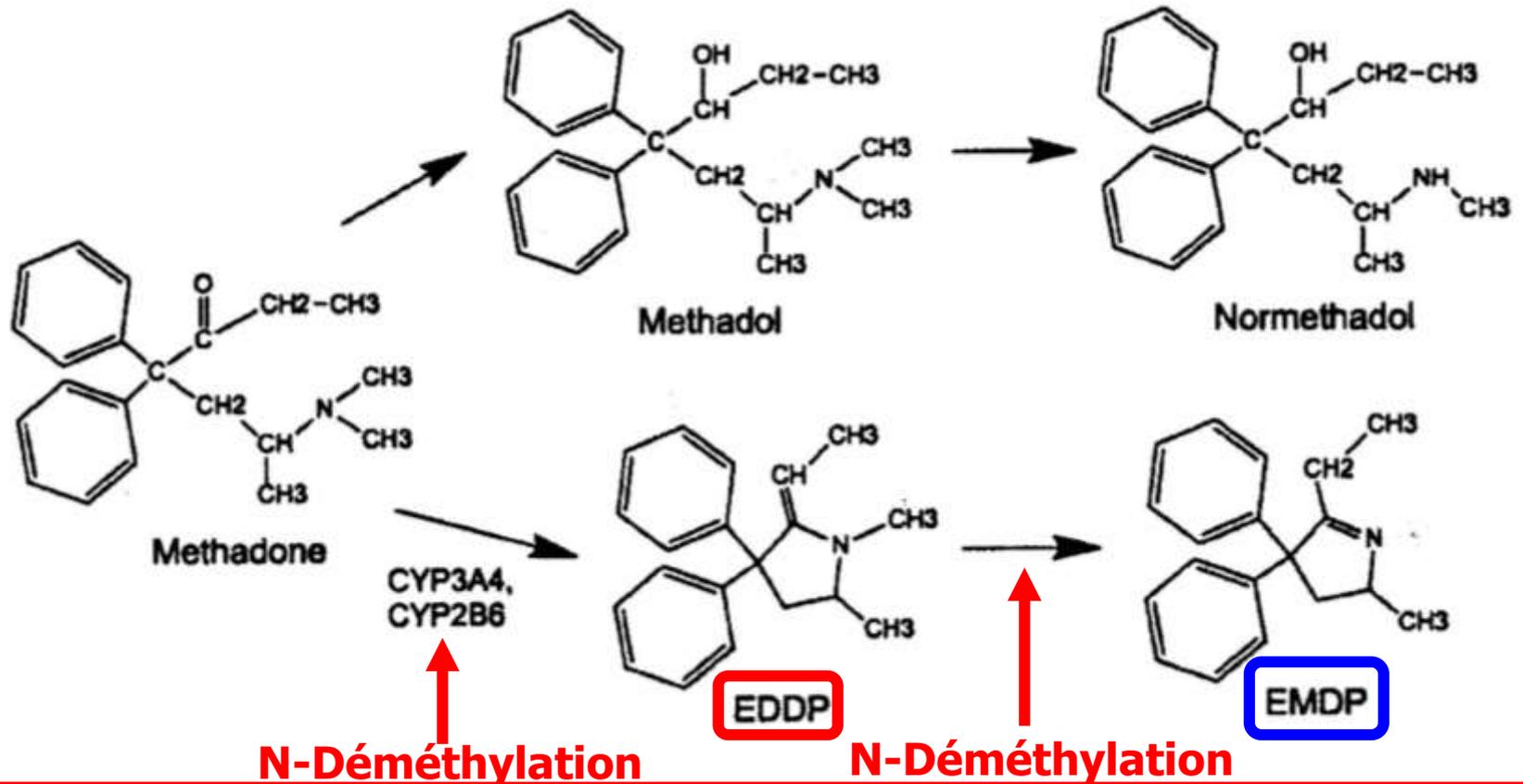
Méperidine - Métabolisme



Fentanyl - Métabolisme



Méthadone - Métabolisme



Tapentadol - Opioïde synthétique

Mode d'action double (unique)

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

- **Agoniste des récepteurs μ -opioïdes**

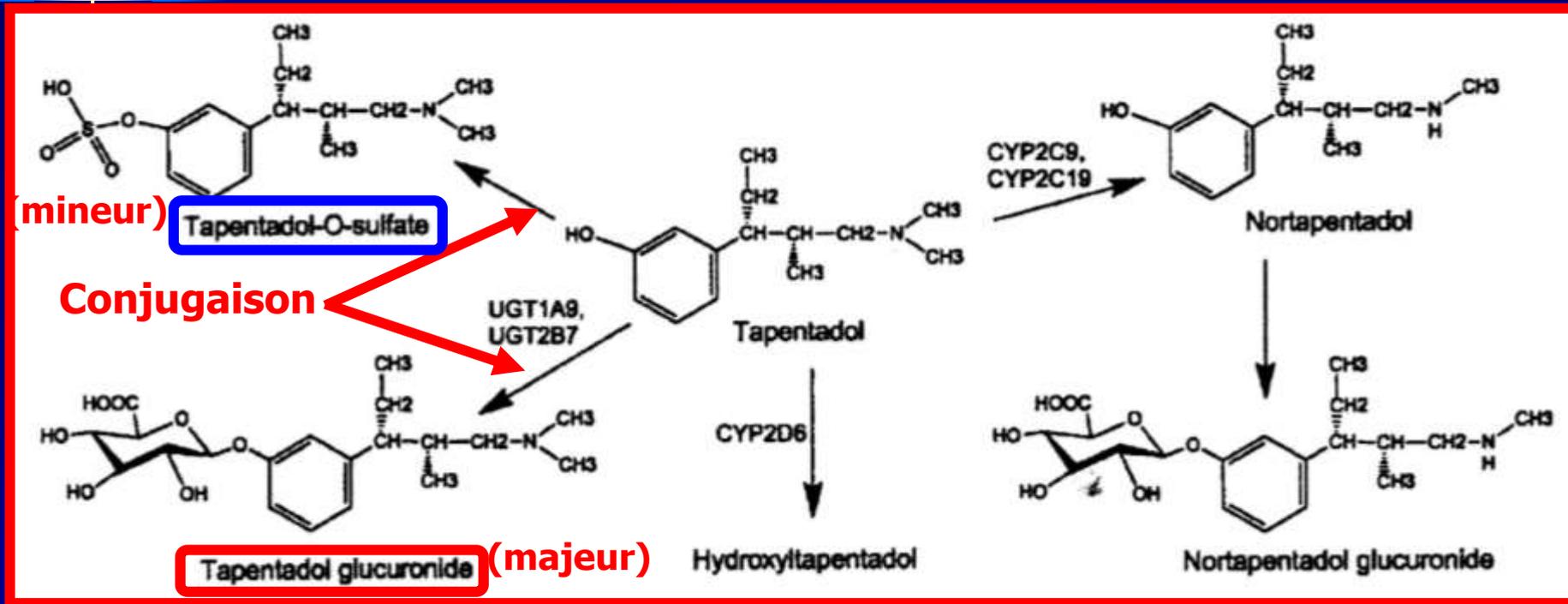
 - Affinité 18 fois plus faible envers les récepteurs μ -opioïdes par rapport à la morphine

- **Inhibition du recaptage de la norépinéphrine**

 - Cependant, seulement **deux à trois fois moins puissant que la morphine pour ce qui est de l'effet analgésique**

- **Formulations IR** (50, 75 et 100 mg) **et LP** (50, 100, 150, 200 et 250 mg)

Tapentadol - Métabolisme



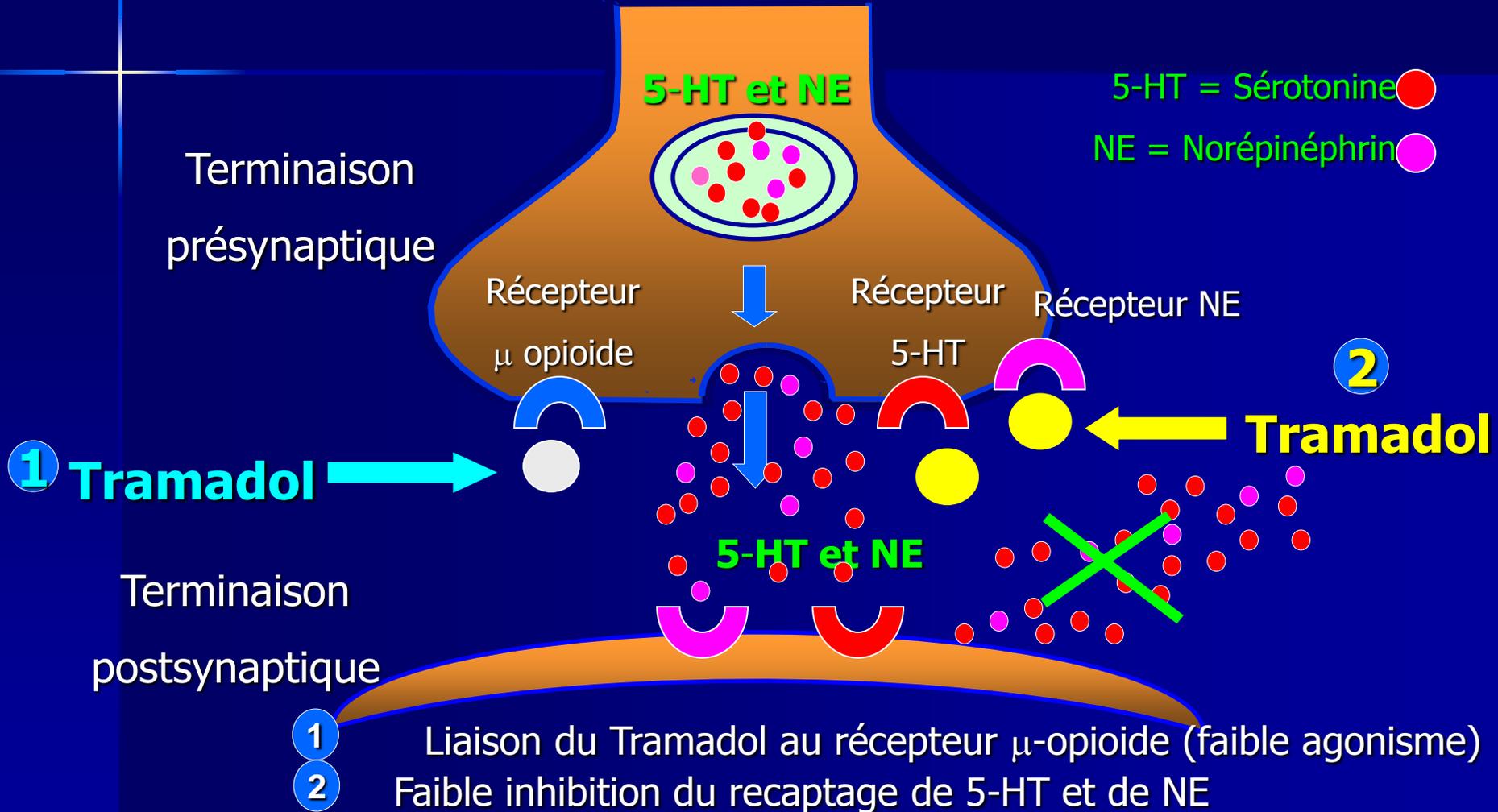
Caractéristiques	Tapentadol (NUCYNTA IR® et NUCYNTA LP®)	Tramadol (ZYTRAM XL®, RALIVIA®, TRIDURAL®, DURELA®, ULTRAM®, TRAMACET®)
Puissance analgésique	Opioïde synthétique puissant Classé narcotique	Analgésique faible Analgésique synthétique à action centrale
Mode d'action	<ul style="list-style-type: 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

Tzschentke TM, et al. *Drugs Future* 2006;31:1053; Grond S, Sablitsky A. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43: 879; Monographie de produit. NUCYNTA™* CR. 2010, Janssen Inc.; Monographie de produit. ULTRAM®*. 2010, Janssen Inc.; Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: Opioid Manager visit <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>

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

Tramadol - Analgésie multimodale

Mécanismes d'action



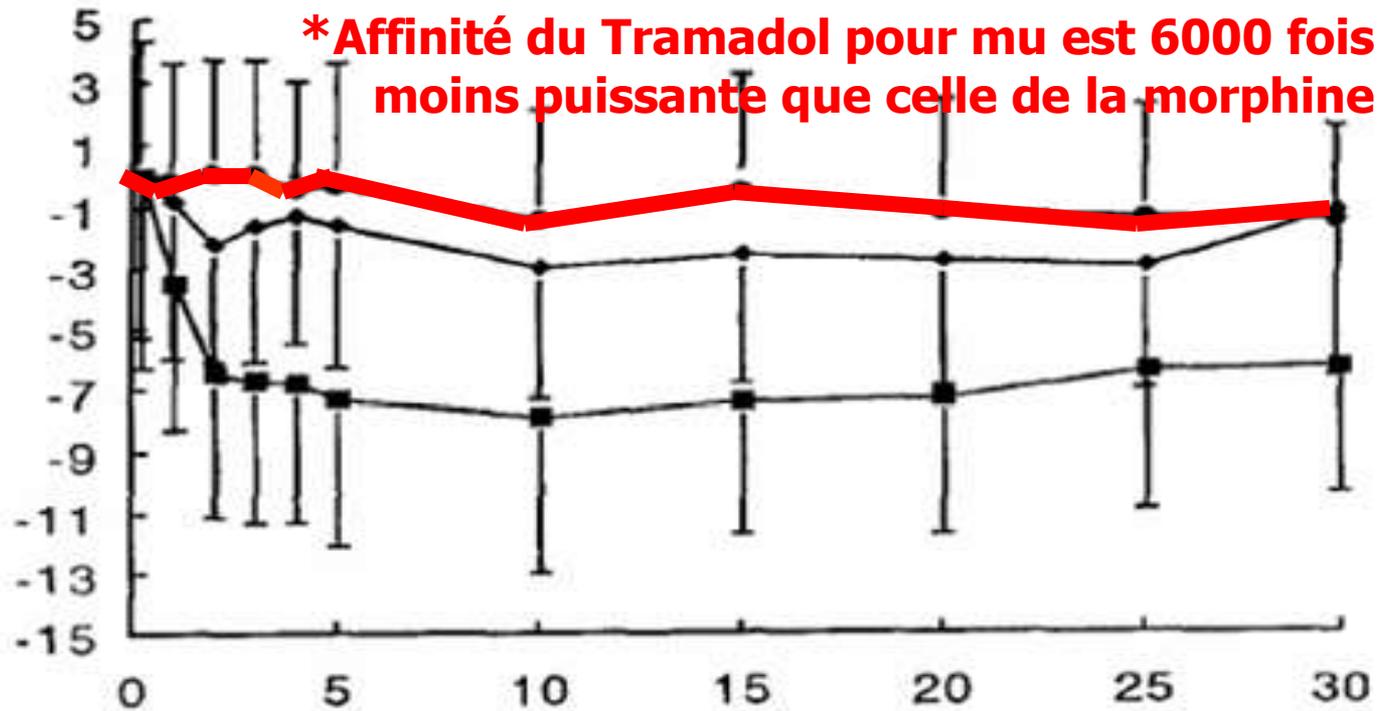
Tramadol - Aucune dépression respiratoire

• Tramadol*

◆ Placebo

■ Oxycodone

Fréquence respiratoire
(inspirations/min)



Durée (min)

Analgésie multimodale Tramadol - Acétaminophène

Tramacet®

(Action opioïdergique et monoaminergique centrale)

Tramadol 37,5 mg

et

Acétaminophène 325 mg (sécable)

Indication pour **douleur aiguë et chronique**
modérée à sévère

1-2 comprimés PO **aux 4-6 heures**

Dose maximale de **8 comprimés/jour**

1-2 CO PO BID

(si clairance de créatinine \leq 30 ml/min)

Analgesie multimodale

Tramadol

Ultram®

(Action opioïdérique et monoaminérique centrale)

Tramadol 50 mg (sécable)

Indication pour **douleur aiguë et chronique**
modérée à sévère

1-2 comprimés PO **aux 4-6 heures**

Dose maximale de **8 comprimés/jour**

1-2 CO PO BID

(si clairance de créatinine \leq 30 ml/min)

Tramadol à action longue

Formulations disponibles au Canada

	Zytram XL® Extended-release 24 hours	Ralivia® ER Extended-release 24 hours	Tridural® Controlled- release 24 hours	Durela® Extended- release 24 hours
Posologies disponibles	75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg	100 mg 200 mg 300 mg	100 mg 200 mg 300 mg	100 mg 200 mg 300 mg
Dose maximale permise	400 mg	300 mg	300 mg	300 mg

Aucune de ces formulations ne peut être utilisée en insuffisance rénale sévère (Clairance de créatinine ≤ 30 ml/min)

Tramacet® - Précautions

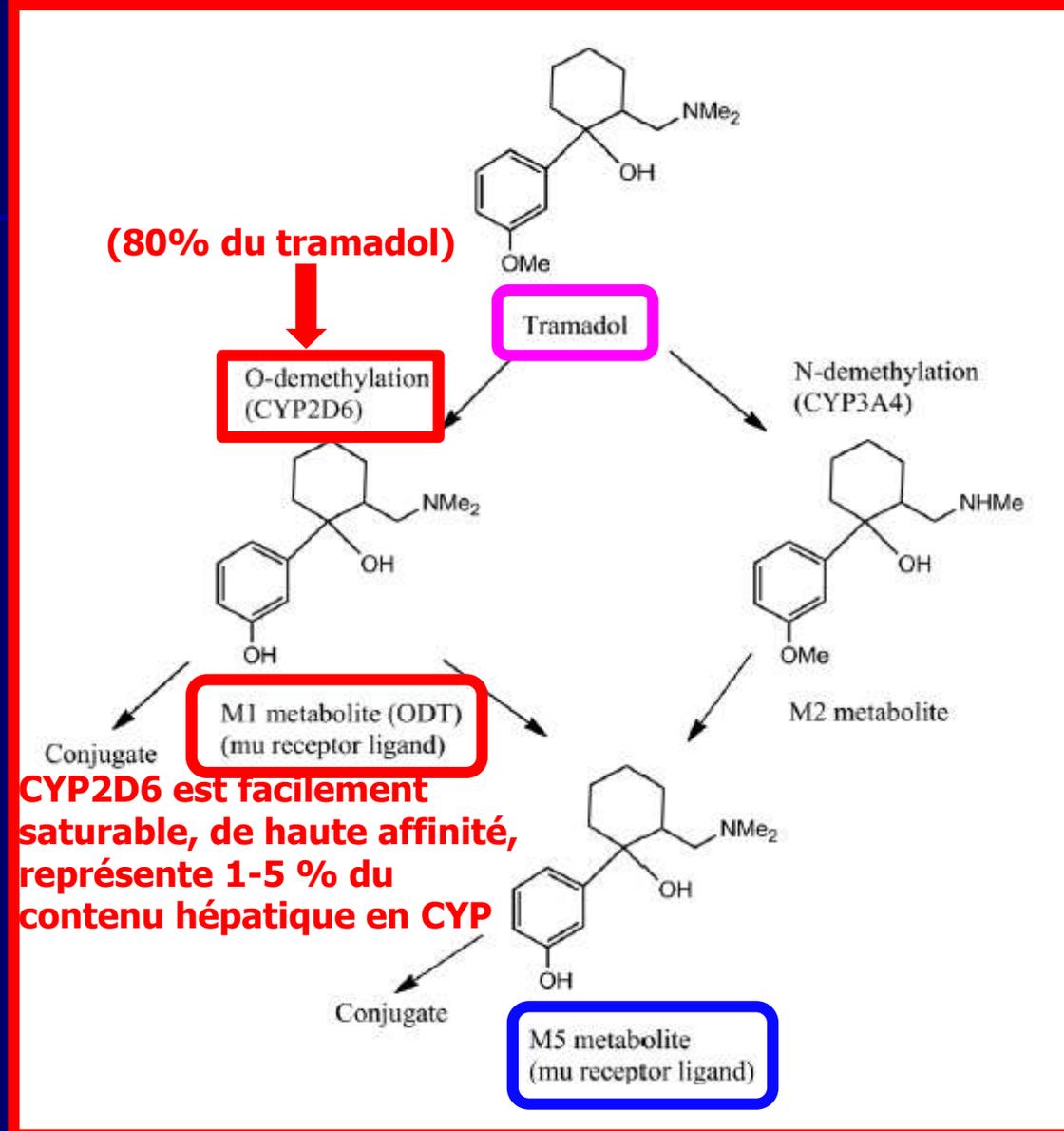
- **Insuffisance rénale**
 - Ne pas dépasser **2 comprimés aux 12h** si la **clairance de créatinine < 30 ml/min**
- **Insuffisance hépatique**
 - Utilisation non recommandée
- **Patients âgés**
 - **Pas contre-indication** mais prudence car polypharmacie, insuffisance rénale ou hépatique
- **Profil génétique variable du CYP-2D6**
 - Réponse clinique individuelle variable **influencée** par **conversion** du tramadol **en M1**, son **métabolite actif et puissant amalgésique**

Tramadol - Métabolisme particulier

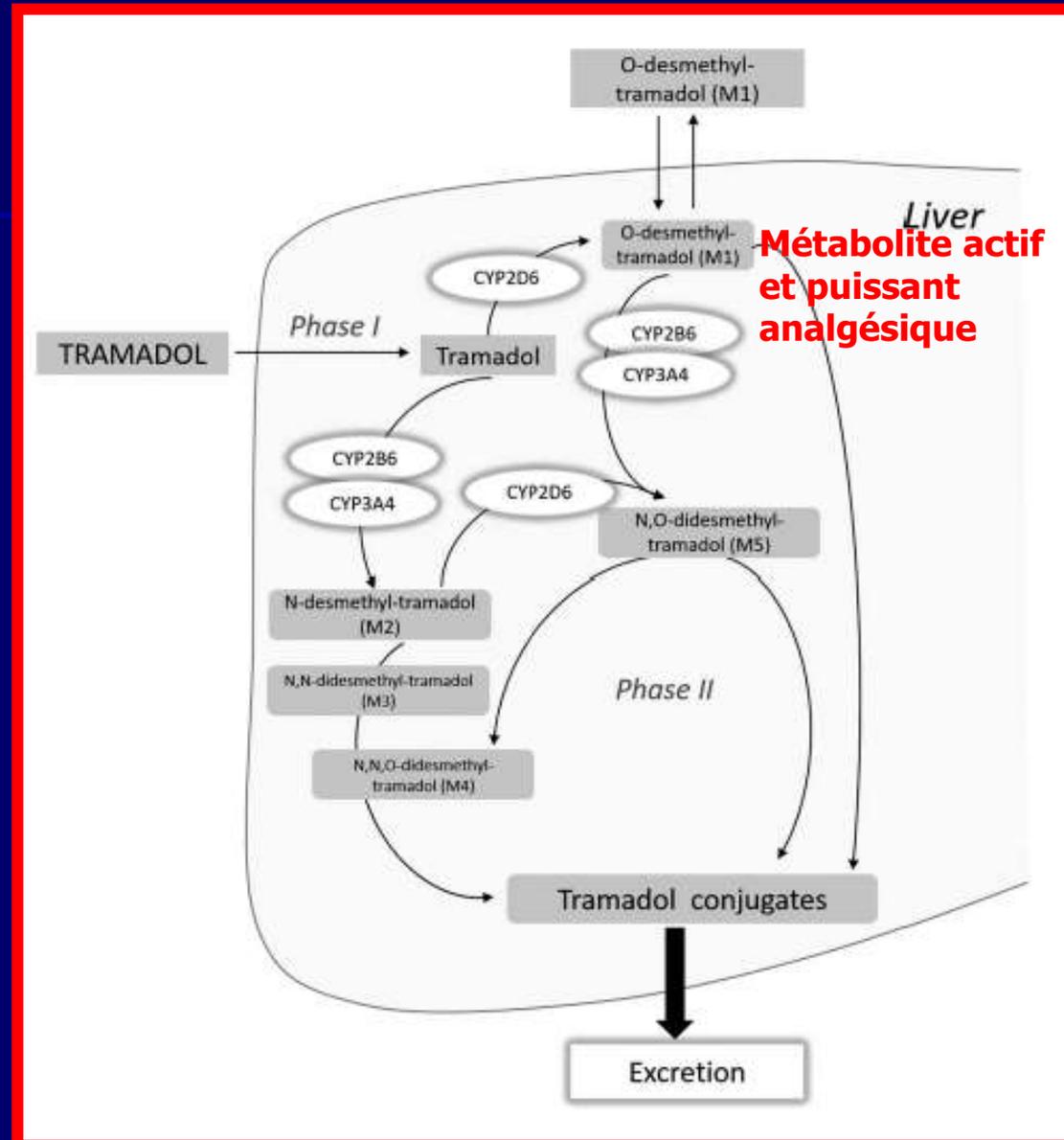
Après dose unique de 100 mg de tramadol

- PM: 3 % de M1
- EM: 63 % de M1
- UM: 86 % de M1

Variabilité de la réponse analgésique et aussi du profil d'innocuité

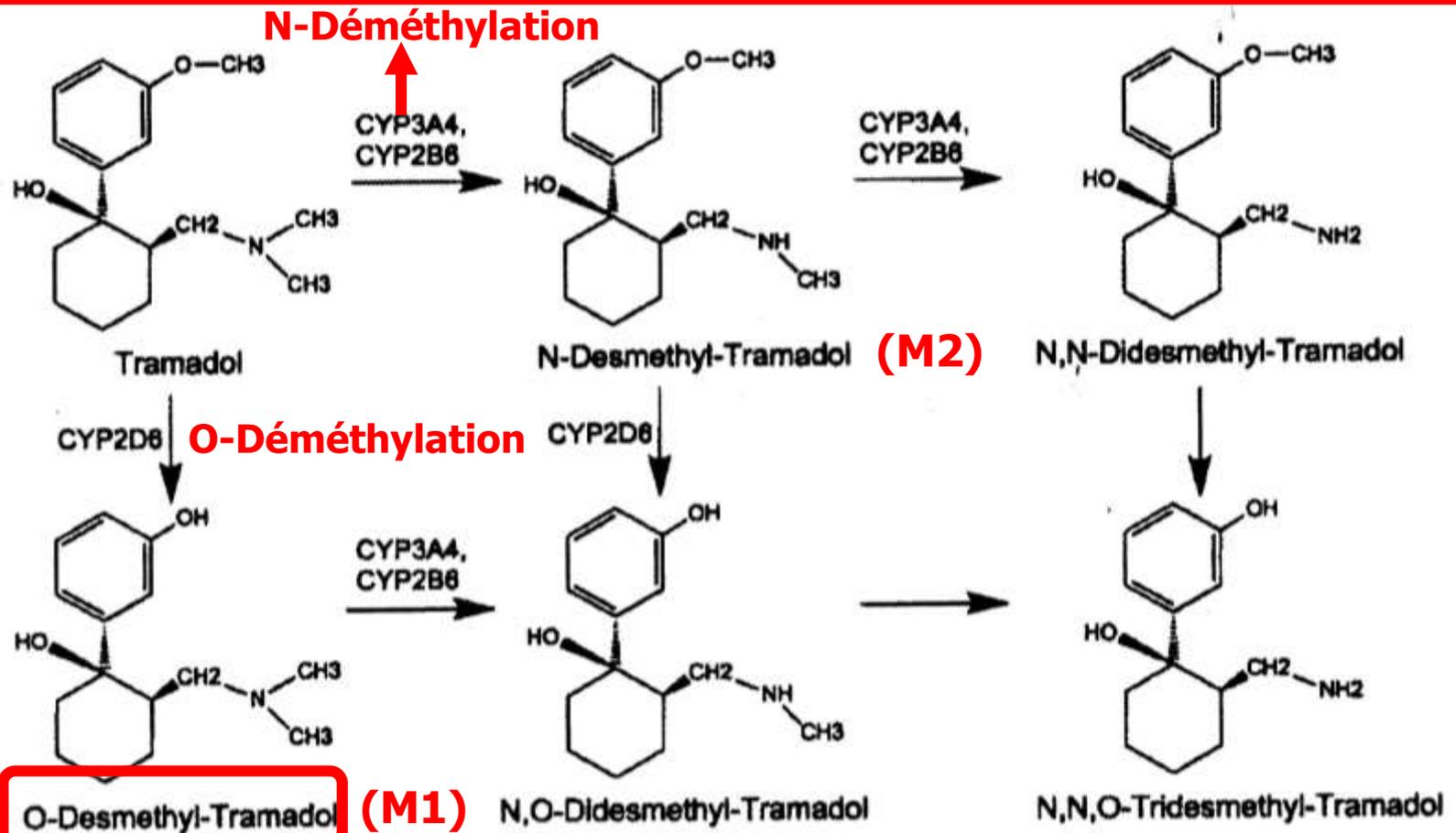


Tramadol - Métabolisme

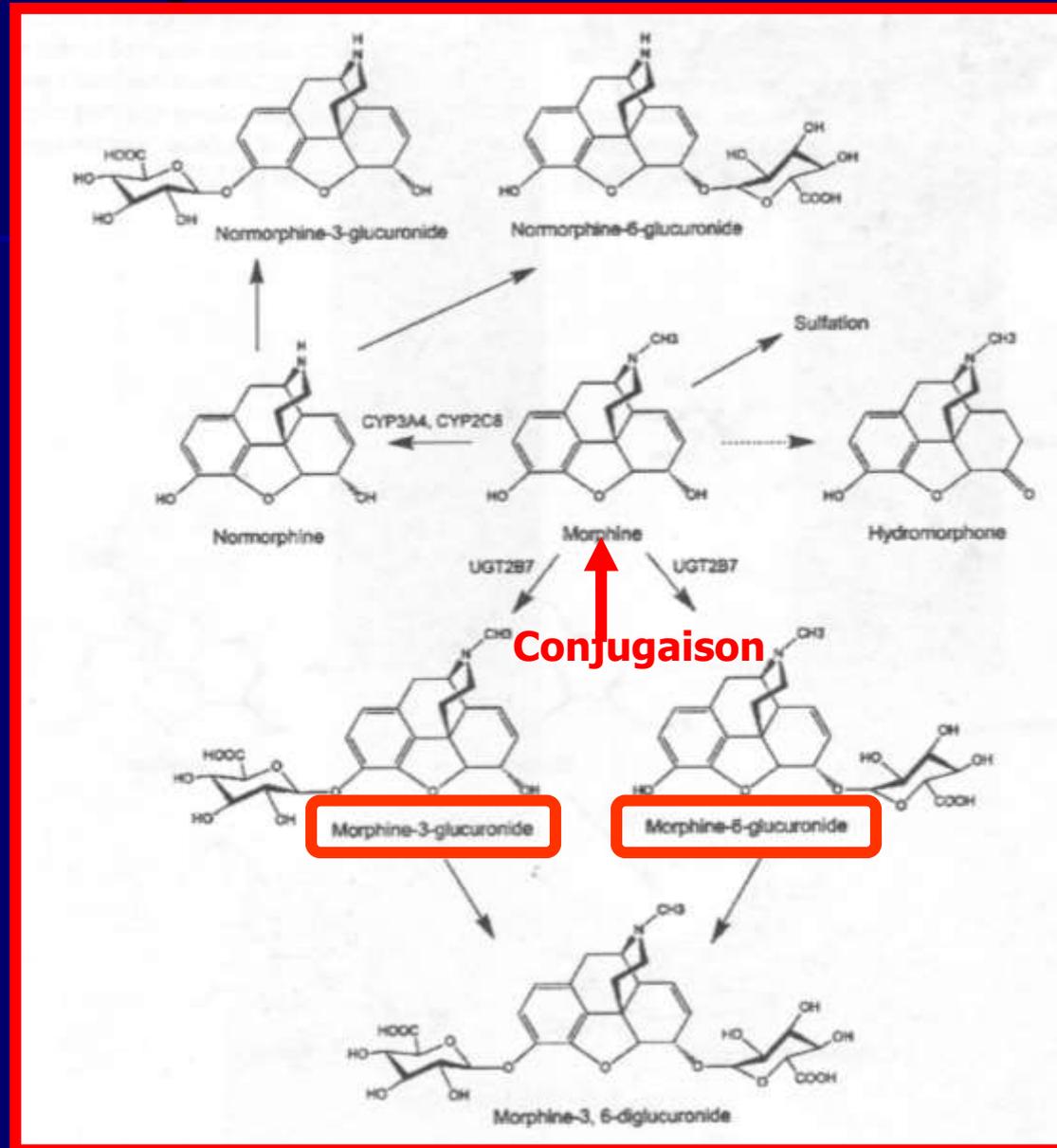


Tramadol ne serait pas une alternative intéressante si le patient est PM pour le CYP-2D6

Tramadol - Métabolisme

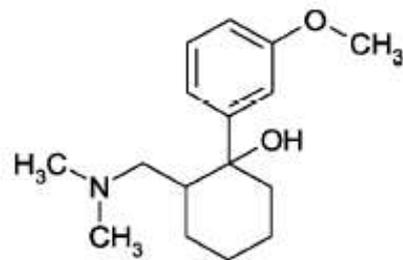


Morphine - Métabolisme



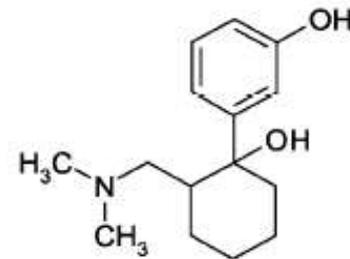
Tramadol versus Codéine

Tramadol est un analogue synthétique du noyau 4-phényl-pipéridine de la Codéine



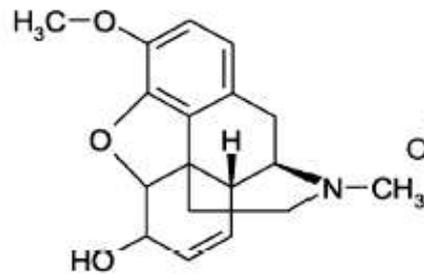
Tramadol

O-demethylation



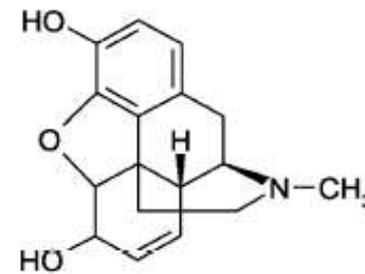
O-Desmethyl tramadol

(M1)



Codéine

O-demethylation



Morphine

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

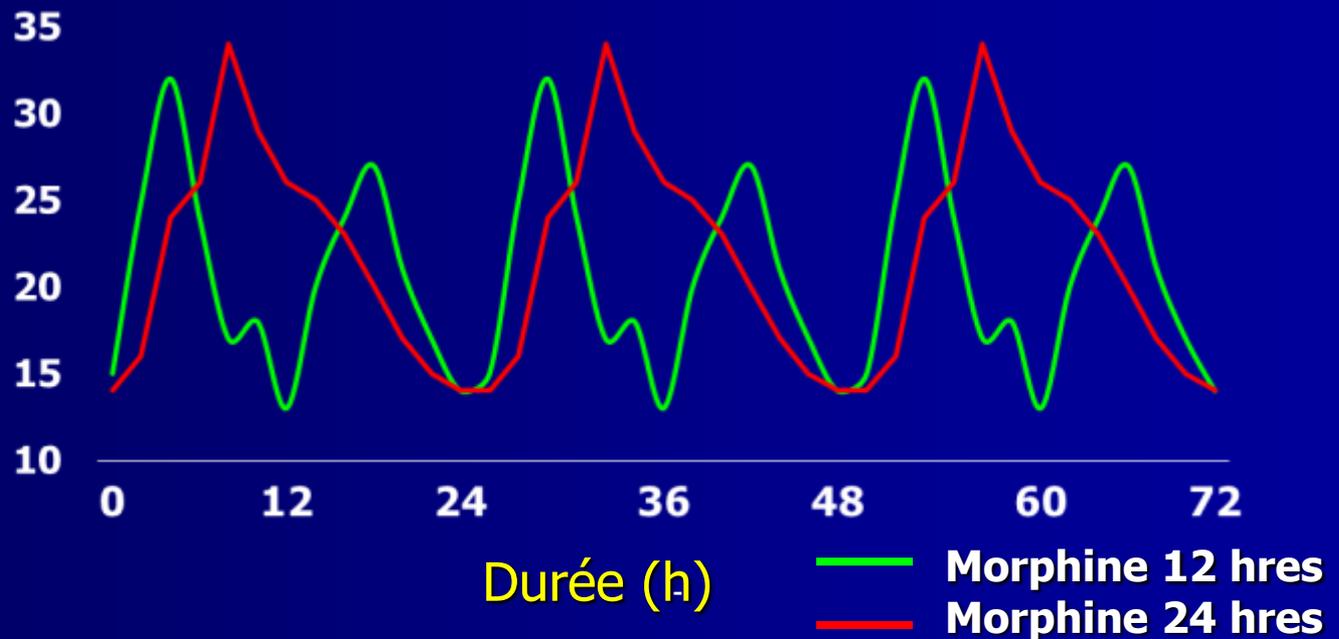
- **Quatre puissants opioïdes à libération prolongée sont disponibles au Canada**
 - 5 agents oraux, formulations de 12 hres ou 24 hres
 - 2 agents transdermiques
- Certaines différences sont dues à la molécule, d'autres sont dues à la voie d'administration

Opioïdes à libération prolongée

Avantages

Traitement par voie orale

Concentrations
sériques
(mcg/ml)



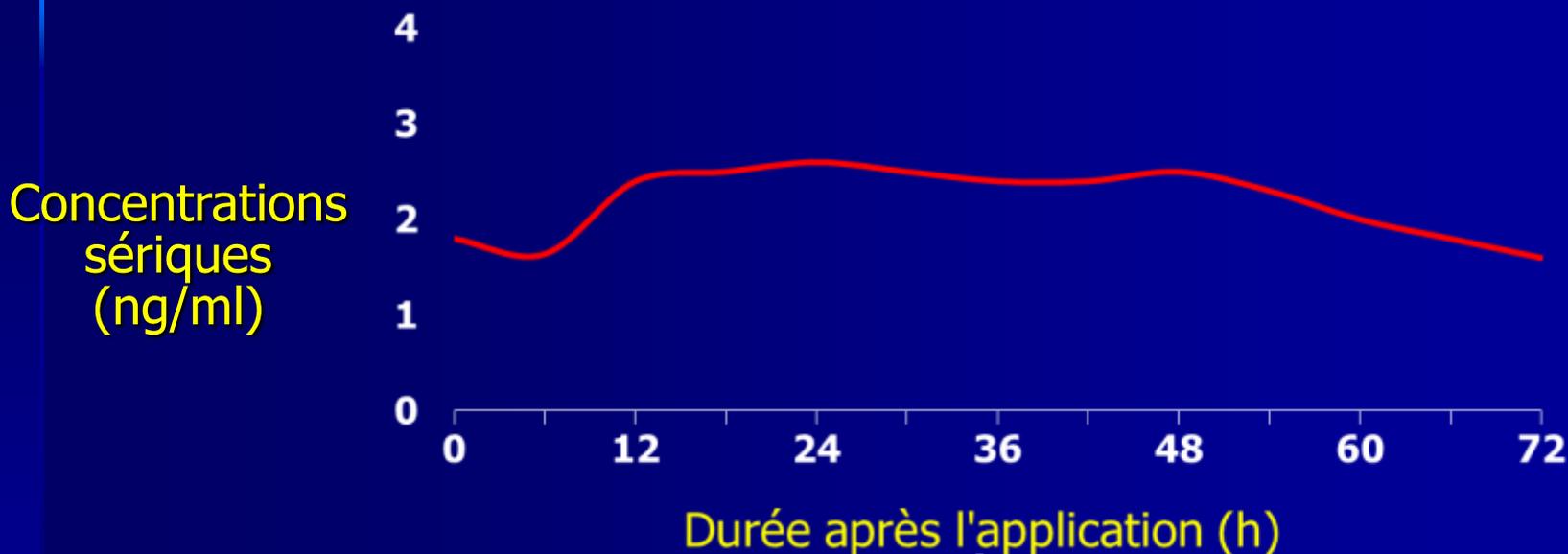
Selon données sur 24 hres le jour 7 (n = 24)

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

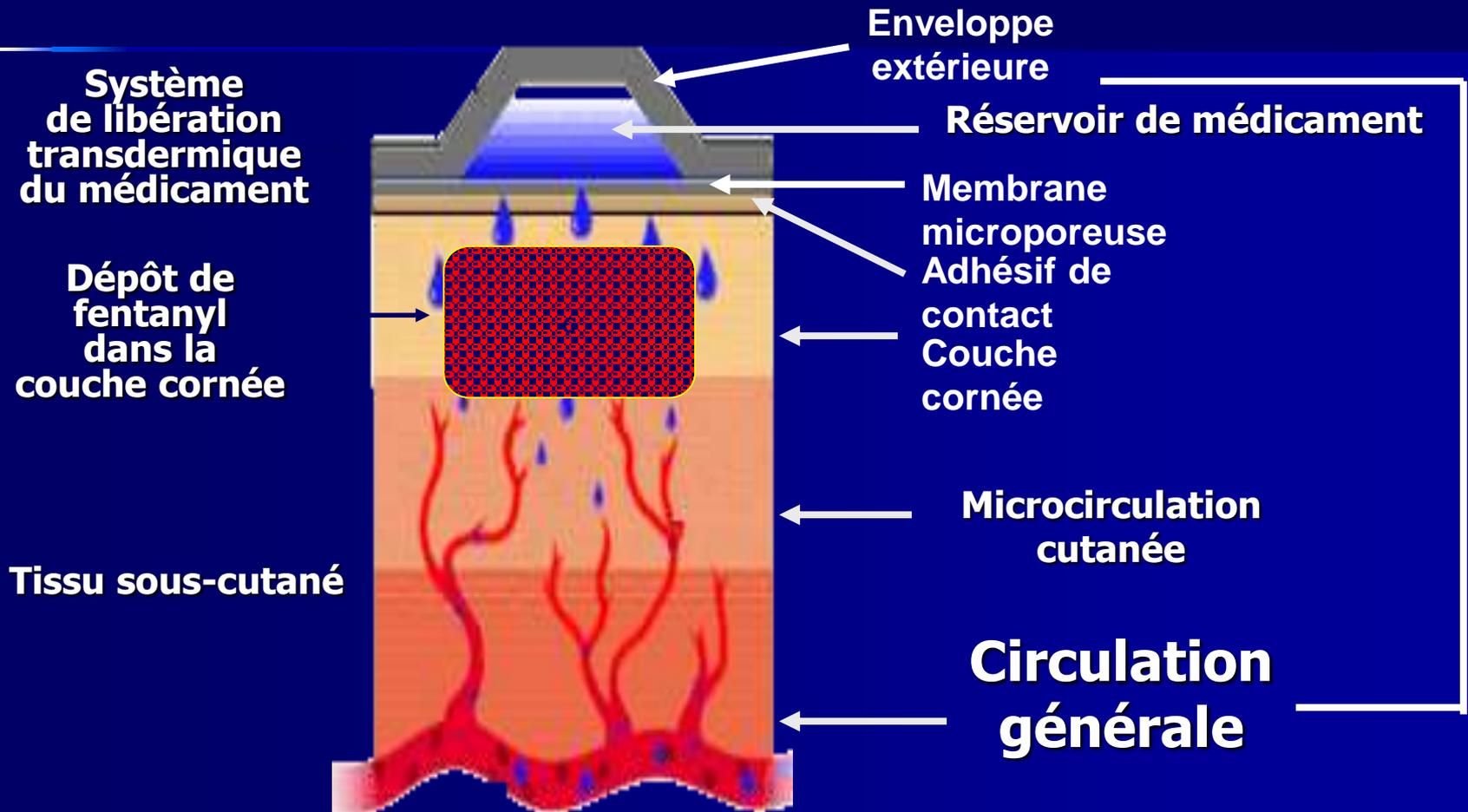


Niveaux sanguins du Fentanyl à l'état d'équilibre, pendant la 5^e application du système transdermique (n = 10)

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

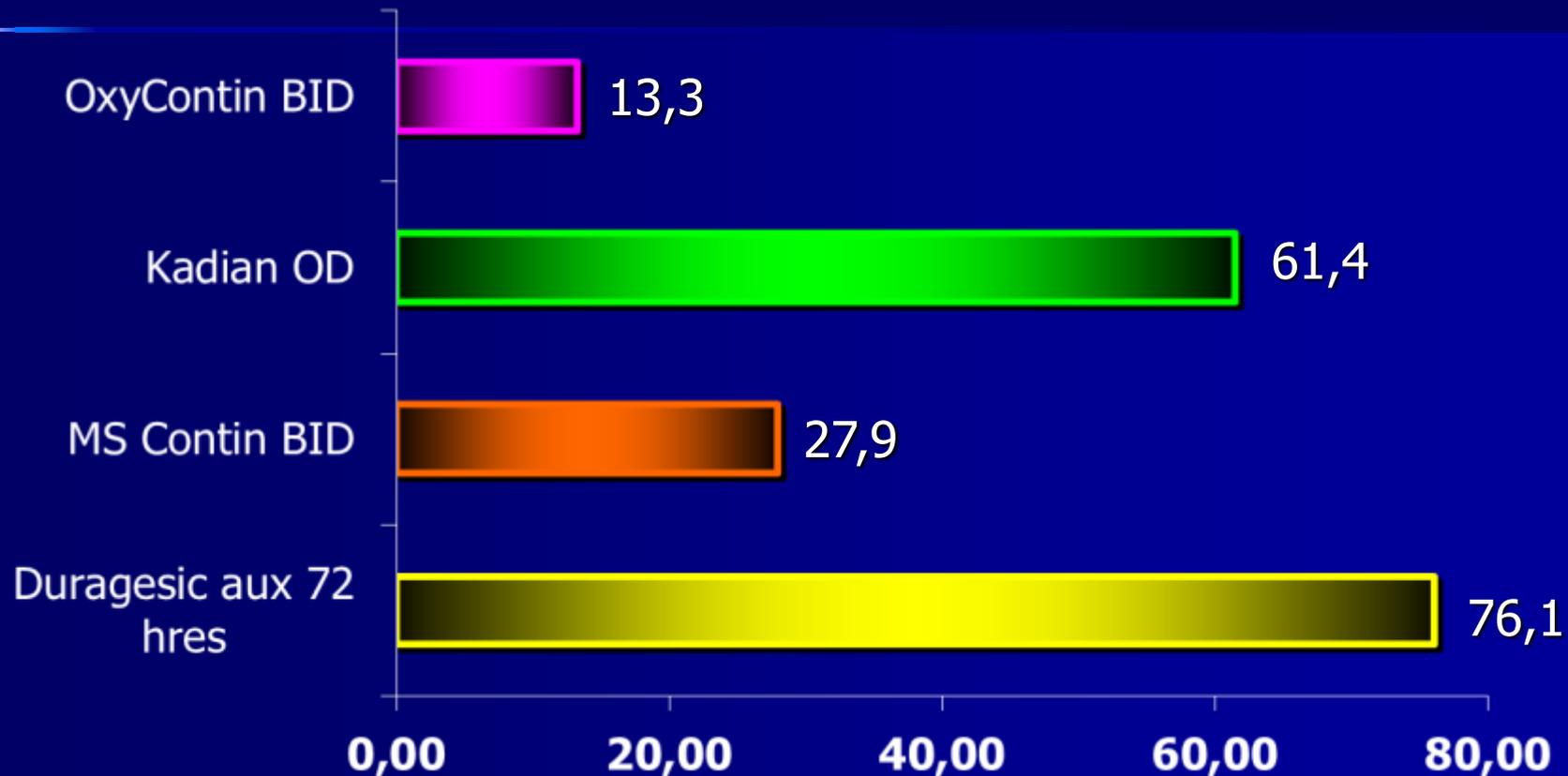
Fentanyl transdermique

Mode d'absorption



Opiïdes à libération prolongée

Fréquence des doses



n = 258 patients

Anh Nguyen, 2021

*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®	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 + + + , κ + , δ +	μ + + + , κ + , δ +	μ + + + , δ +	μ + + +	μ + + , κ + , 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

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

Buprénorphine - Métabolisme

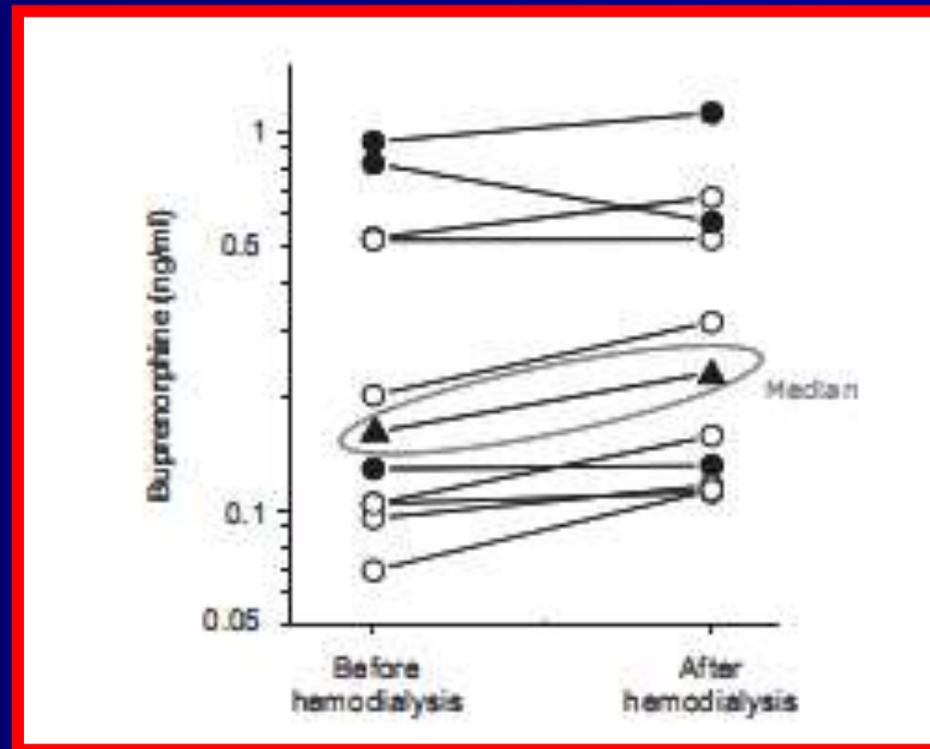
Particularités uniques

- 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

Pergolizzi et al. Pain Practice 2010; 10(05): 428-450

Kress HG. Eur J Pain 2009; 13: 219-230

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**

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)

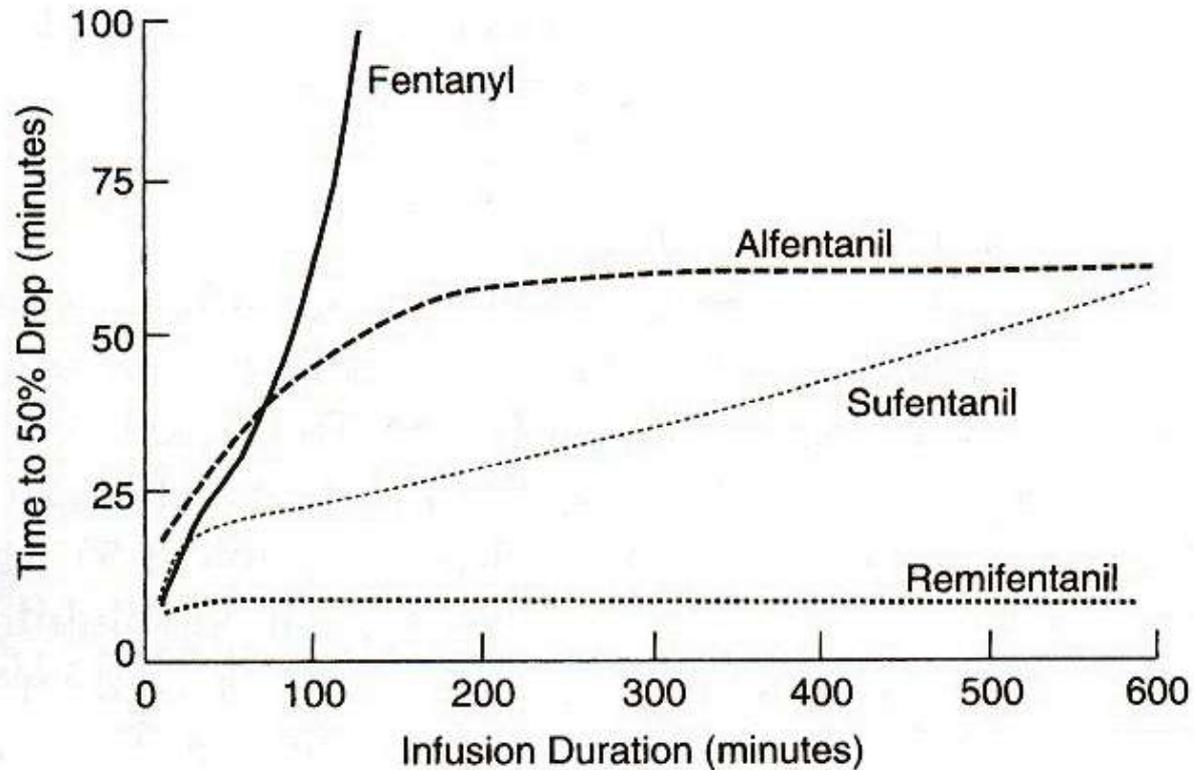
	pK	% non-ionisé	Liaison protéique	Clairance (ml/min)	Volume de Distribution (l)
Morphine	7.9	23	35	1,050	224
Mépéridine	8.5	7	70	1,020	305
Fentanyl	8.4	8.5	84	1,530	335
Sufentanil	8.0	20	93	900	123
Alfentanil	6.5	89	92	238	27
Rémifentanil	7.3	58	66-93	4,000	30

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

- **Licence spéciale NON NÉCESSAIRE** de Santé Canada et du Collège des médecins du Québec pour analgésie
- **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)