

Opioides: Équivalences Conversions

Morphine IV versus Fentanyl IV

Puissance analgésique

Molécule	Puissance analgésique
Morphine IV	1
Fentanyl IV	75-125

Échelle analgésique modifiée de l'OMS

Intensification de la douleur

Douleur légère



Acétaminophène
AINS
Inhibiteurs COX-2

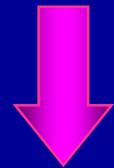
Douleur modérée



Codéine
Codéine-Acétaminophène
Tramadol
Tramadol-Acétaminophène
Buprénorphine

Tapentadol

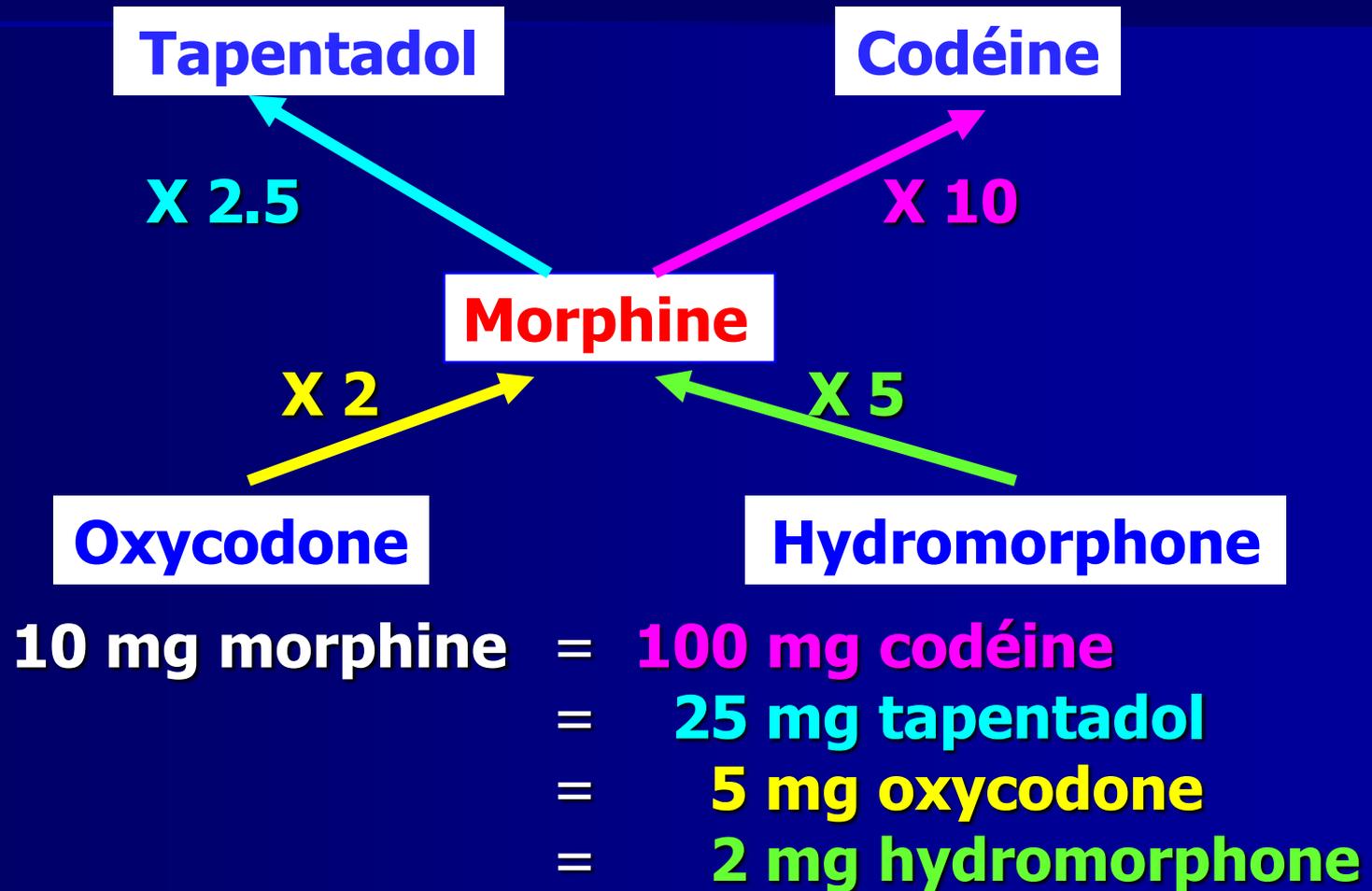
Douleur intense



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

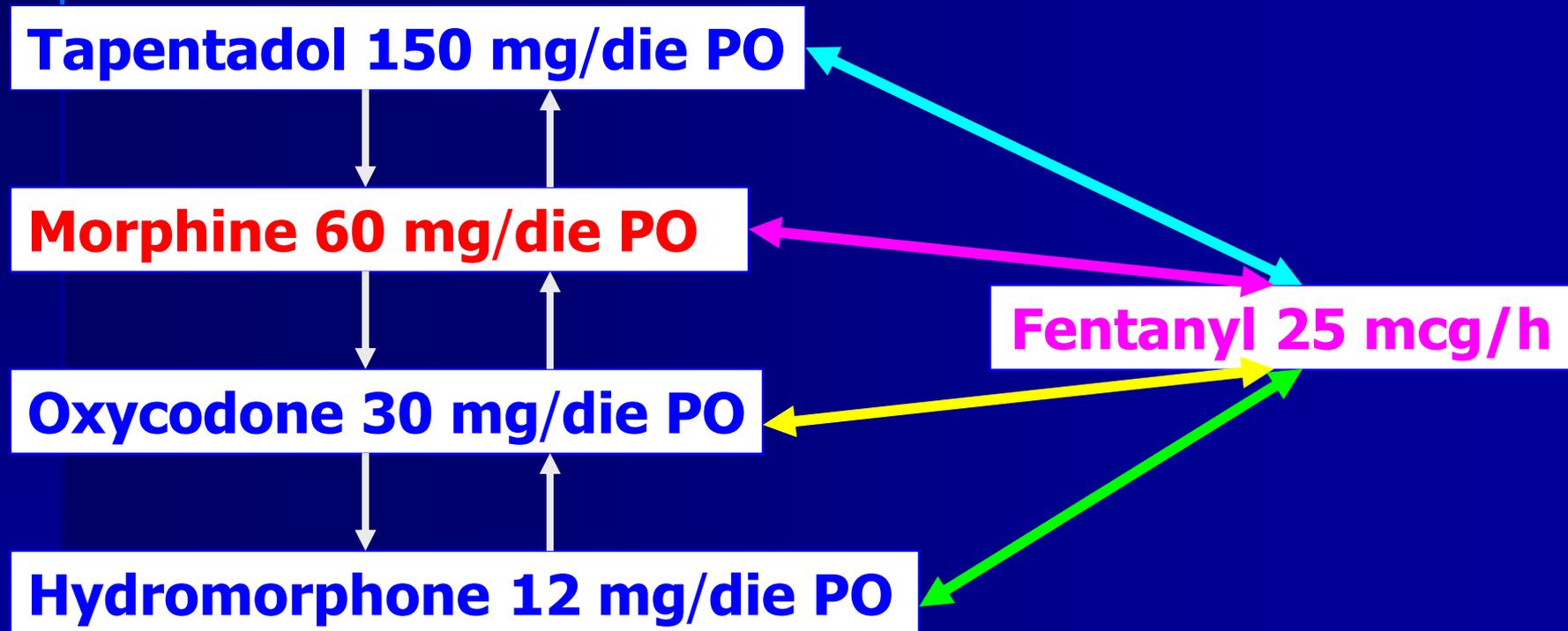
Hydromorphone → 0,75-1 mg S/C-IV aux 3-4 hres

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

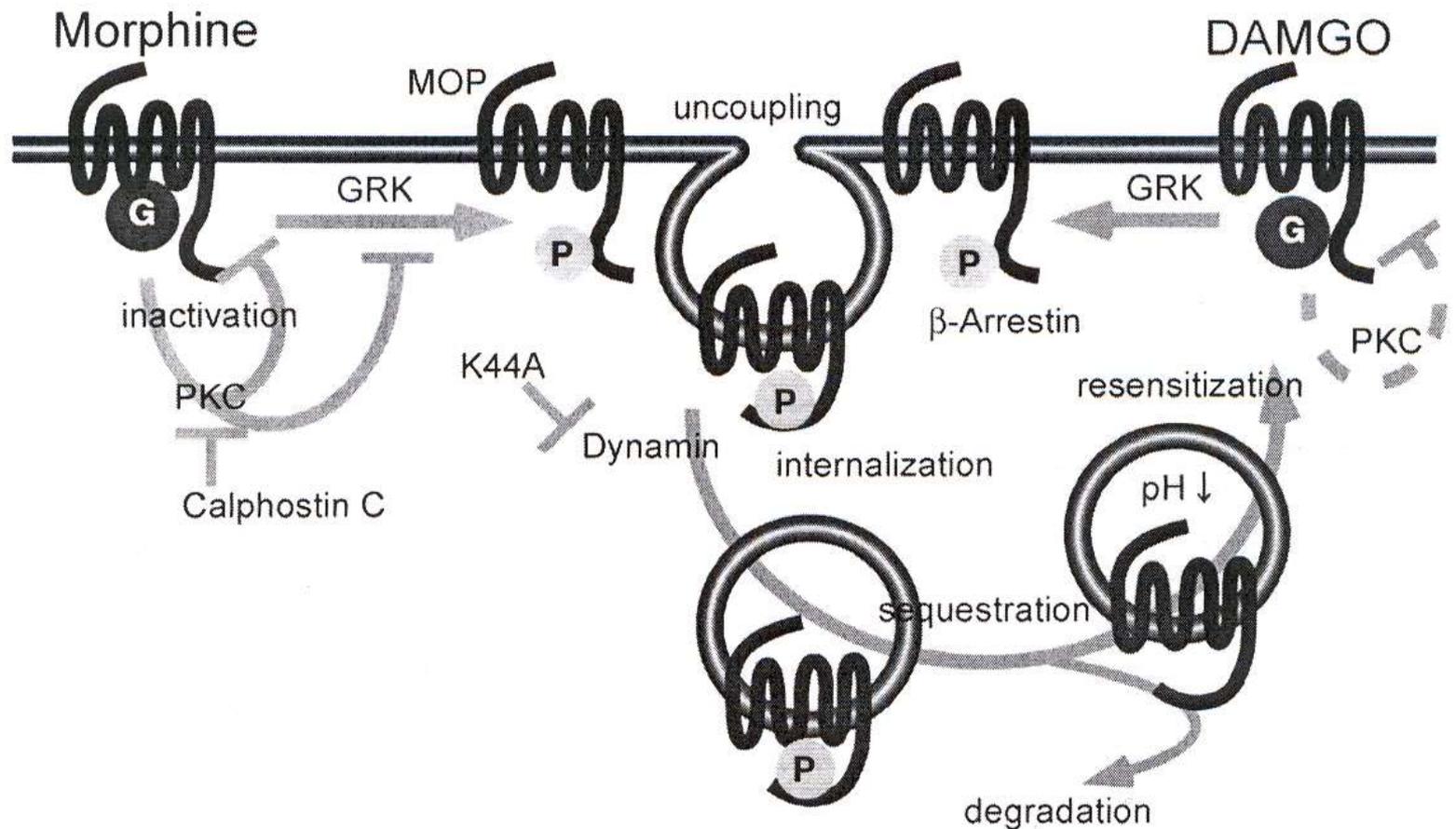
Tolérance aux opioïdes

- 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)

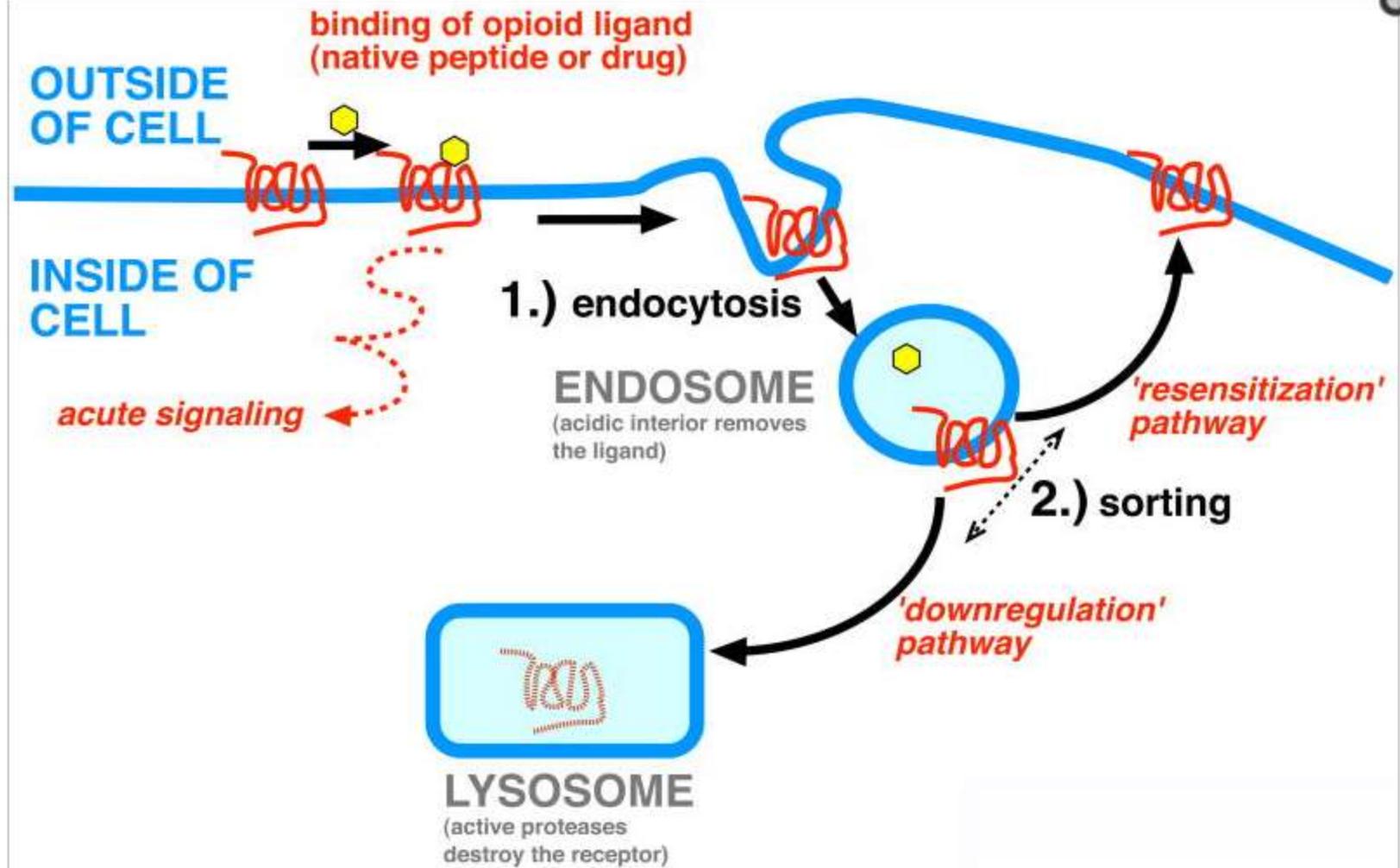
Tolérance aux opioïdes

- 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.

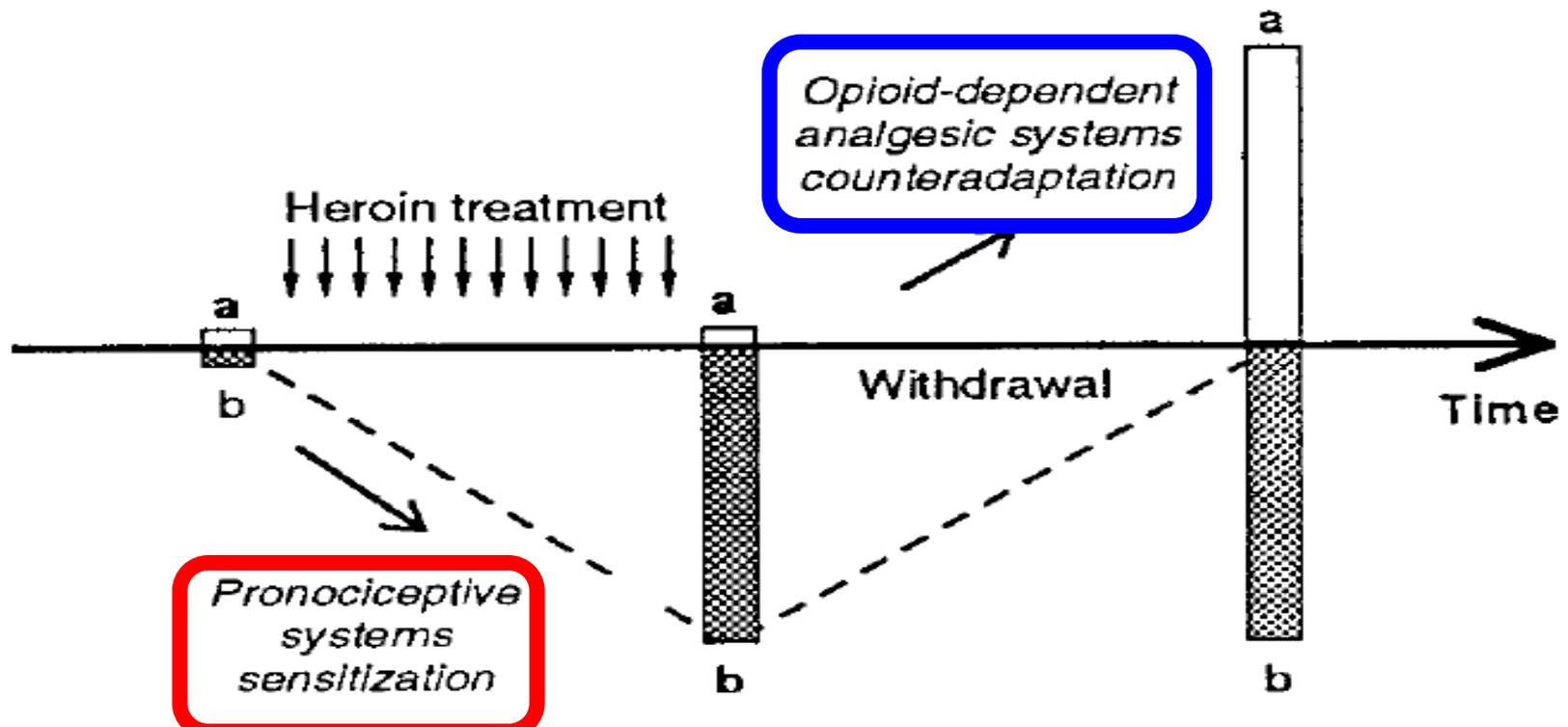
Hyperalgésie aux opioïdes

Hyperalgésie aux opioïdes

Initial equilibrium
(homeostasis)

Disequilibrium
(hyperalgesic state)

New equilibrium
(allostasis)



Hyperalgésie aux opioïdes

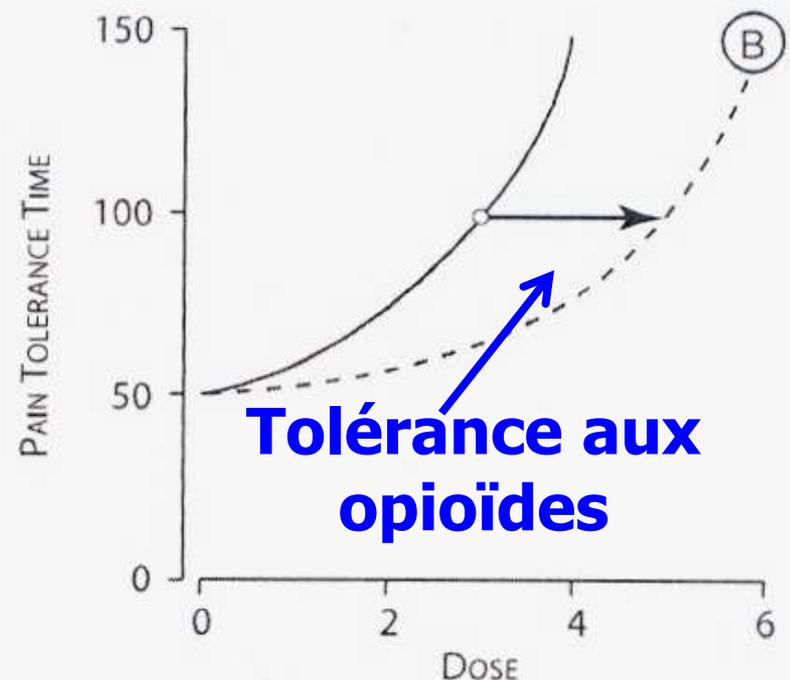
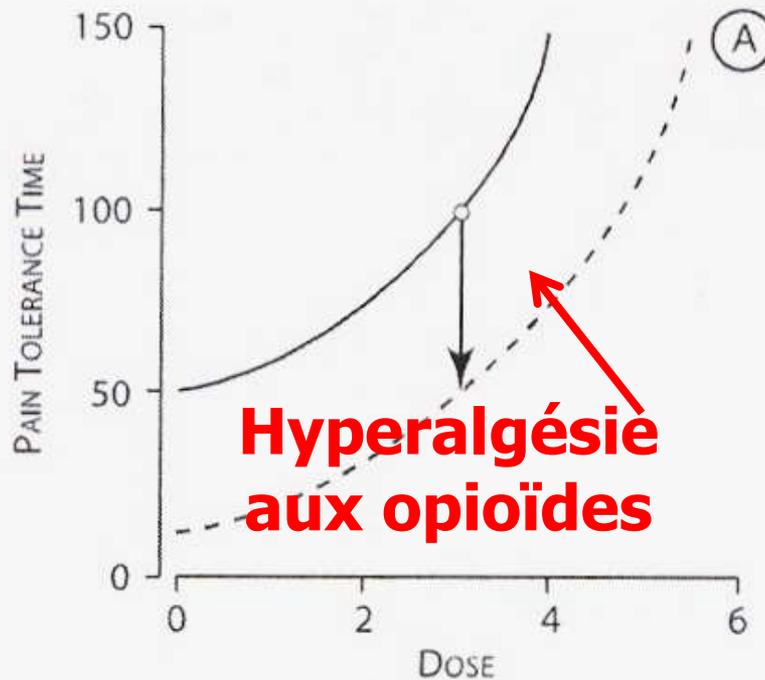
- Systèmes antinociceptif et pronociceptif sont en **équilibre à un bas niveau d'activité neuronale** juste avant l'exposition aux opioïdes
- Système **pronociceptif** devient «**upregulated**» à l'exposition aux opioïdes → **hyperalgésie aux opioïdes**
- Plusieurs cas rapportés avec la **morphine**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

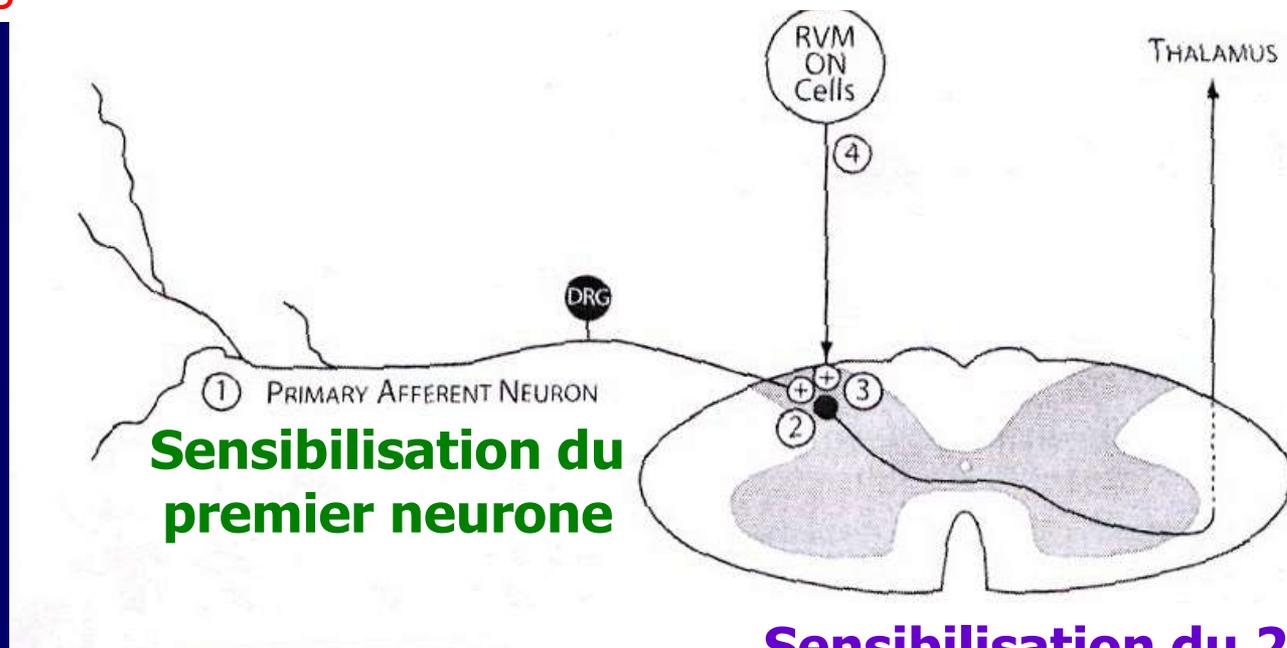
	Tolérance aux opioïdes	Hyperalgésie induite par les opioïdes
Réponse à l'augmentation des opioïdes	Meilleur soulagement	Douleur empirée, surtout en présence d'une escalade rapide
Réponse à la diminution des opioïdes	Douleur empirée	Meilleur soulagement
Hypothèses d'explication	Diminution du système <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 (<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

Opioïdes: Gestion des effets secondaires

Opioïdes - 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 pulmoraire**)

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 ataxique 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

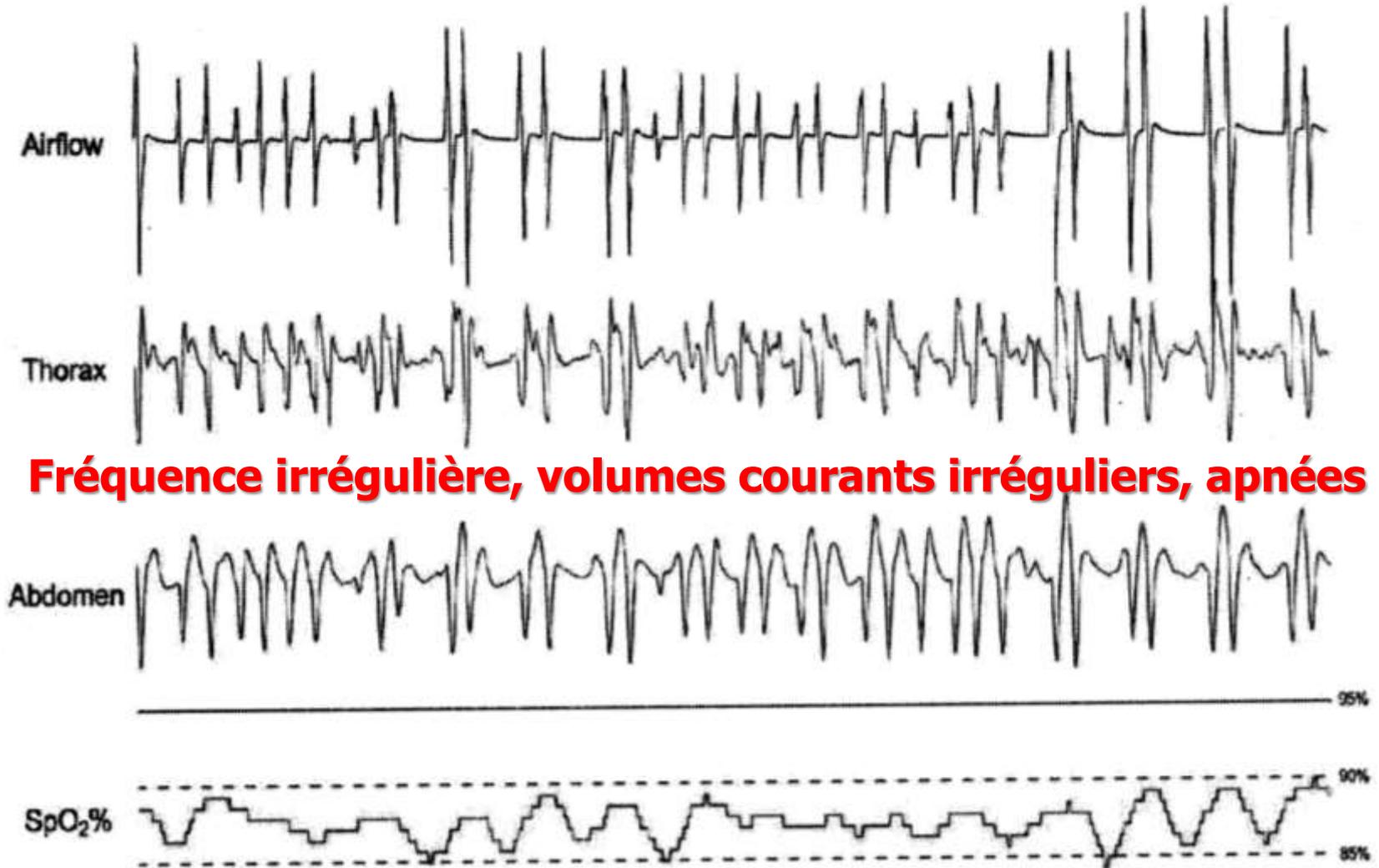
Chronic Opioid Use is a Risk Factor for the Development of Central Sleep Apnea and Ataxic Breathing

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.

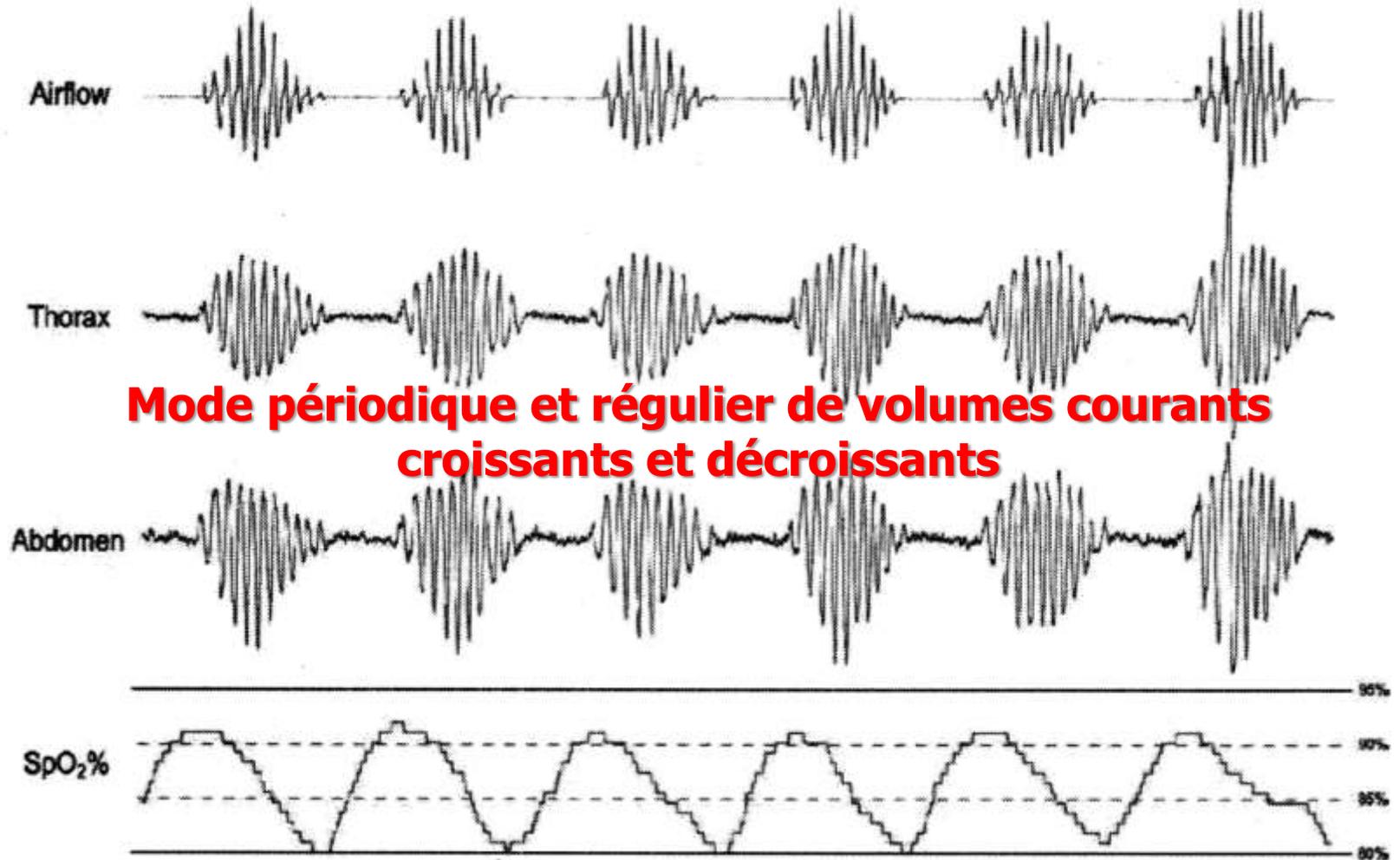
Opioïdes en usage chronique et apnées centrales du sommeil (2)

- **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)
- Utilité de **stimulants** (Ritalin®, Concerta®...)

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					

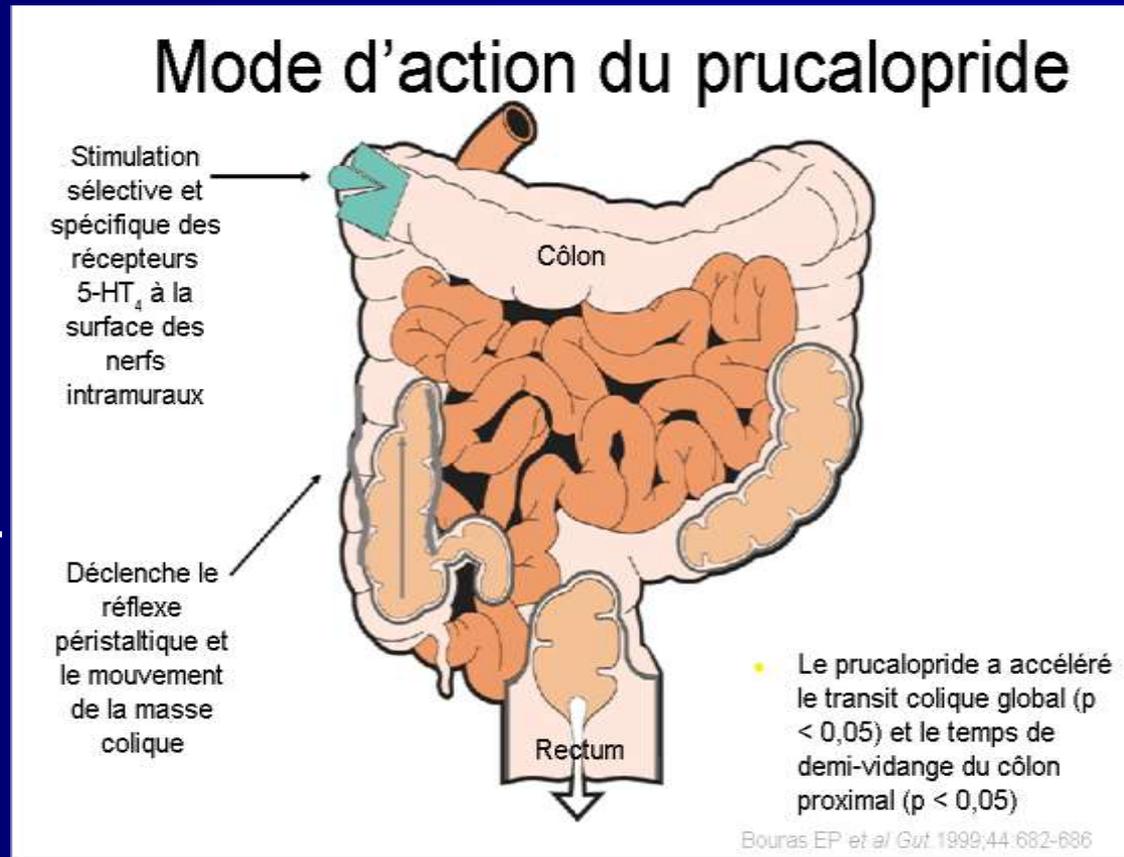
* hERG = canal potassique human Ether-go-go

Anh Nguyen, 2021

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

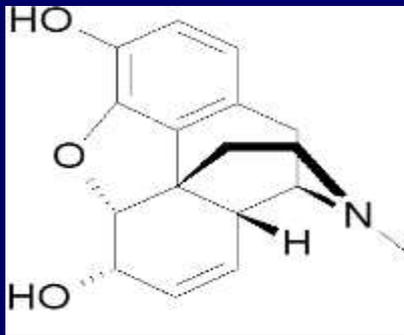
Antagonistes non sélectifs

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

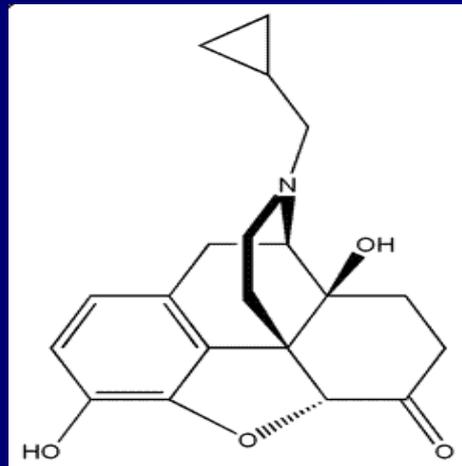
- **Traversent** la **barrière hémato-encéphalique**
- **Symptômes de sevrage** et **réduction du soulagement de la douleur**

Antagonistes des opioïdes

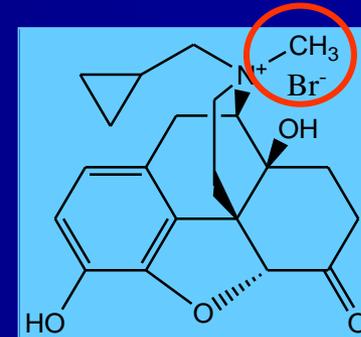
Considérations importantes



Morphine
agoniste
central et
périphérique



Naltrexone
antagoniste
central et
périphérique



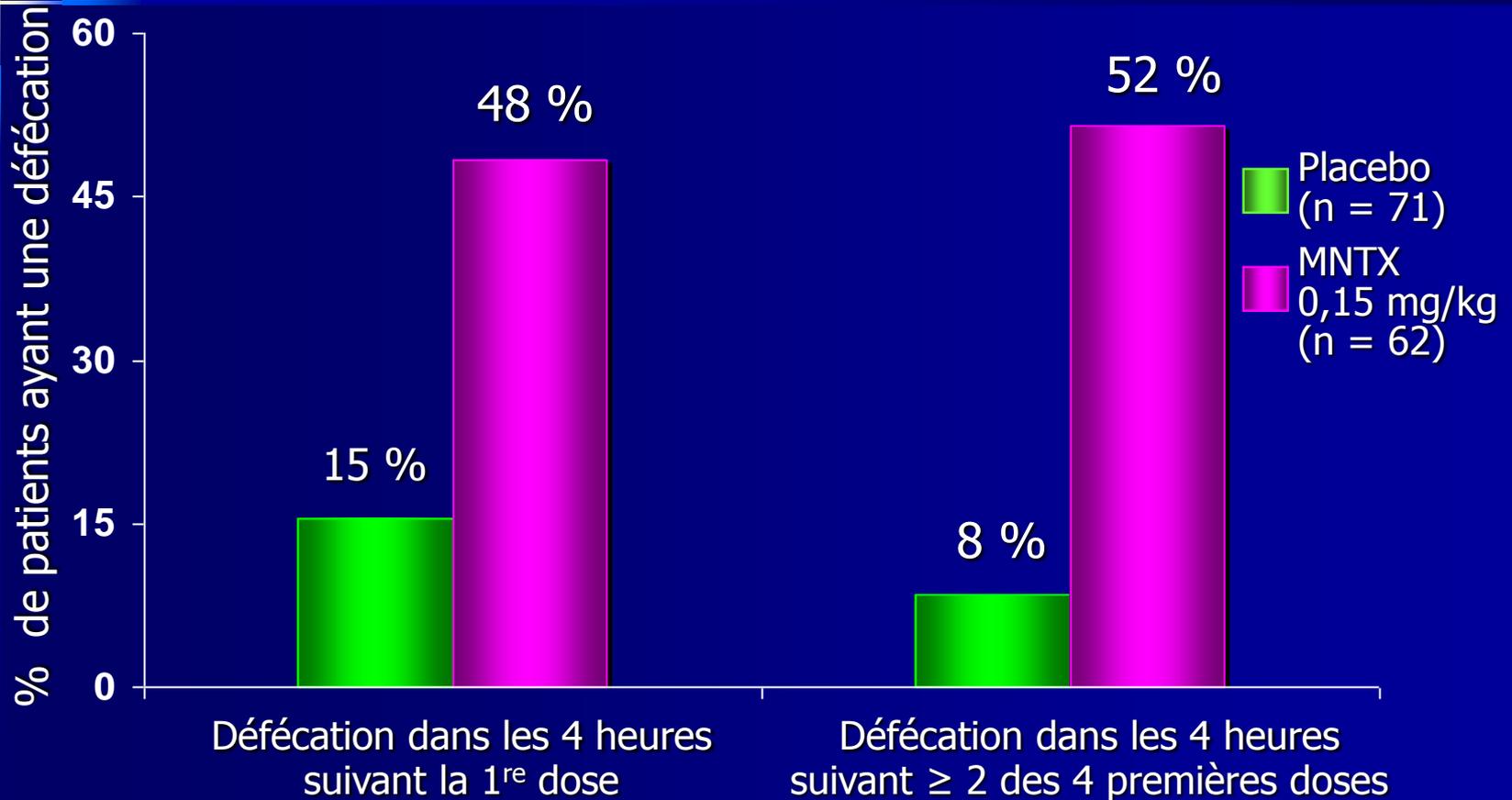
Méthylnaltrexone
antagoniste
périphérique sélectif
sans effets centraux

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

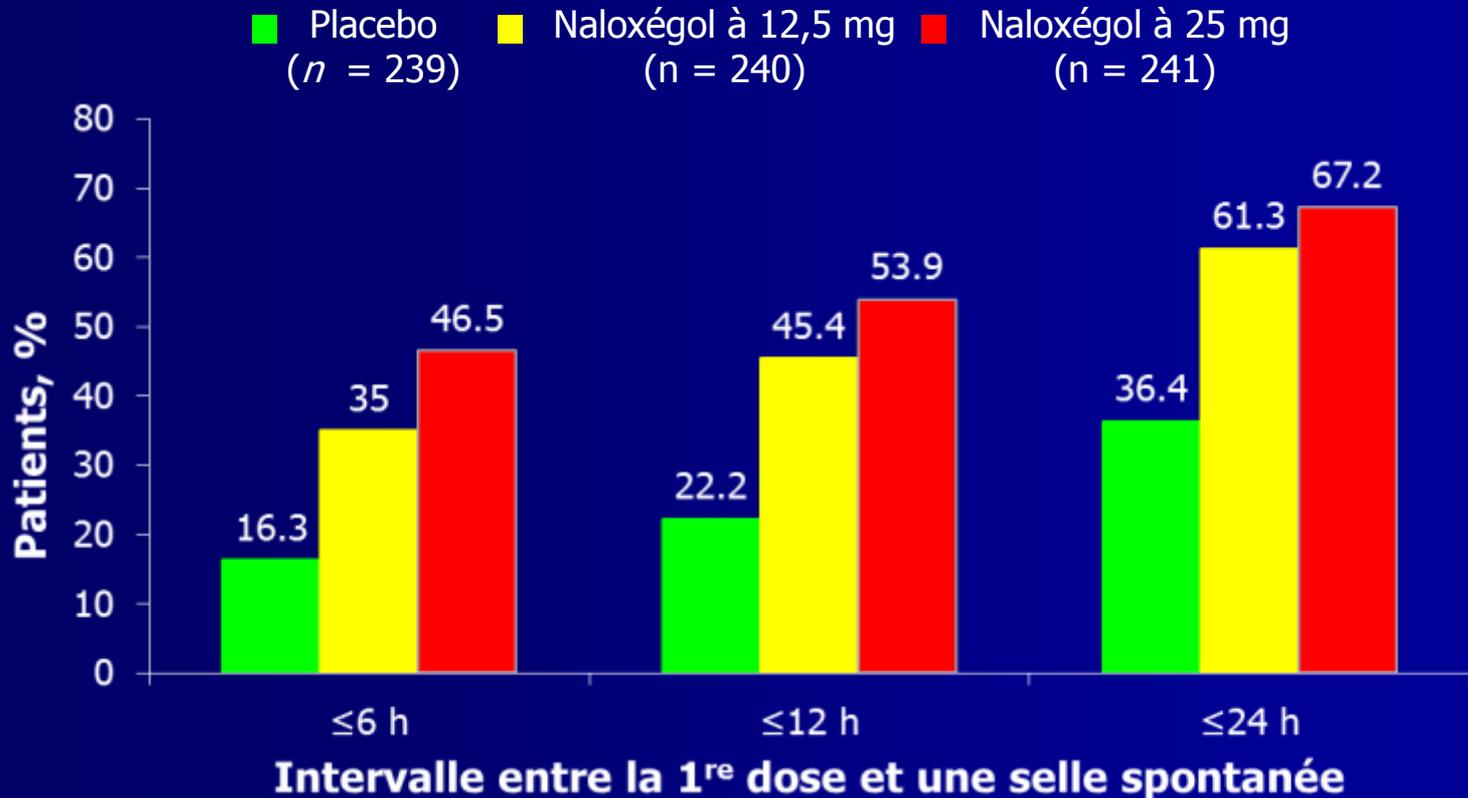
Innocuité

- 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®*)

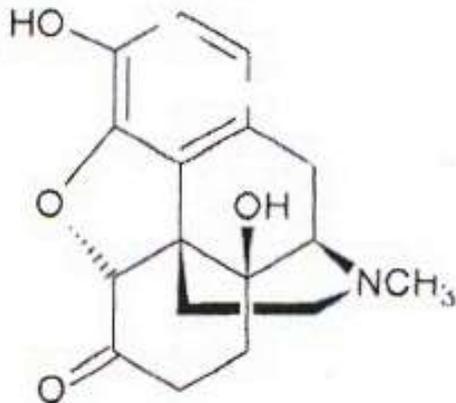
Antagoniste des opioïdes

- **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**

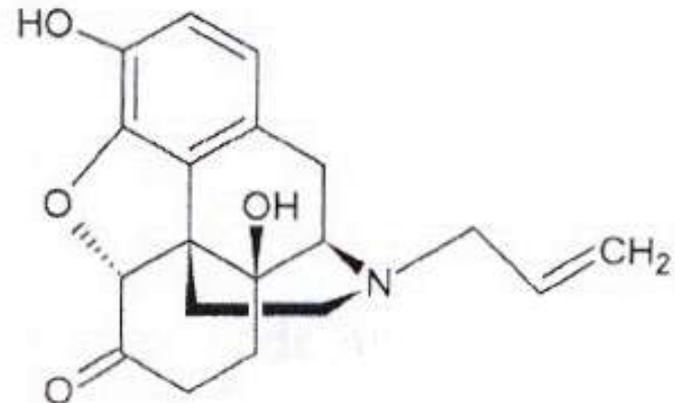
Naloxone

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

Opioïdes et la génétique

Réponse aux opioïdes

Variabilité interindividuelle

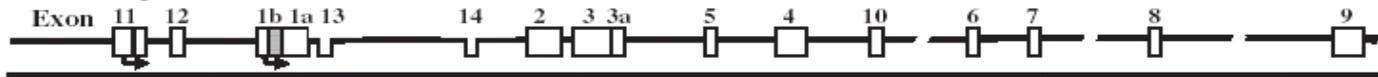
Variabilité de la **réponse aux opioïdes** dépend de

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

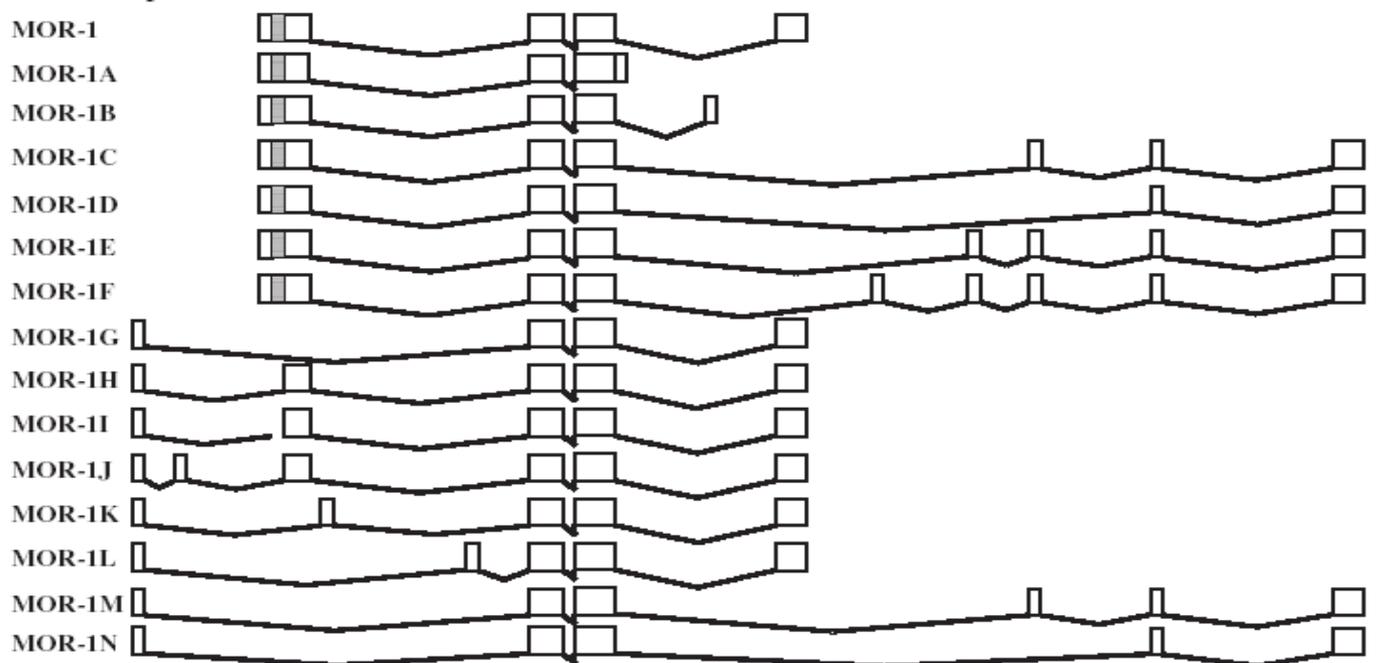
Récepteurs aux opioïdes

Mosaïque génétique

Mouse Oprm Gene



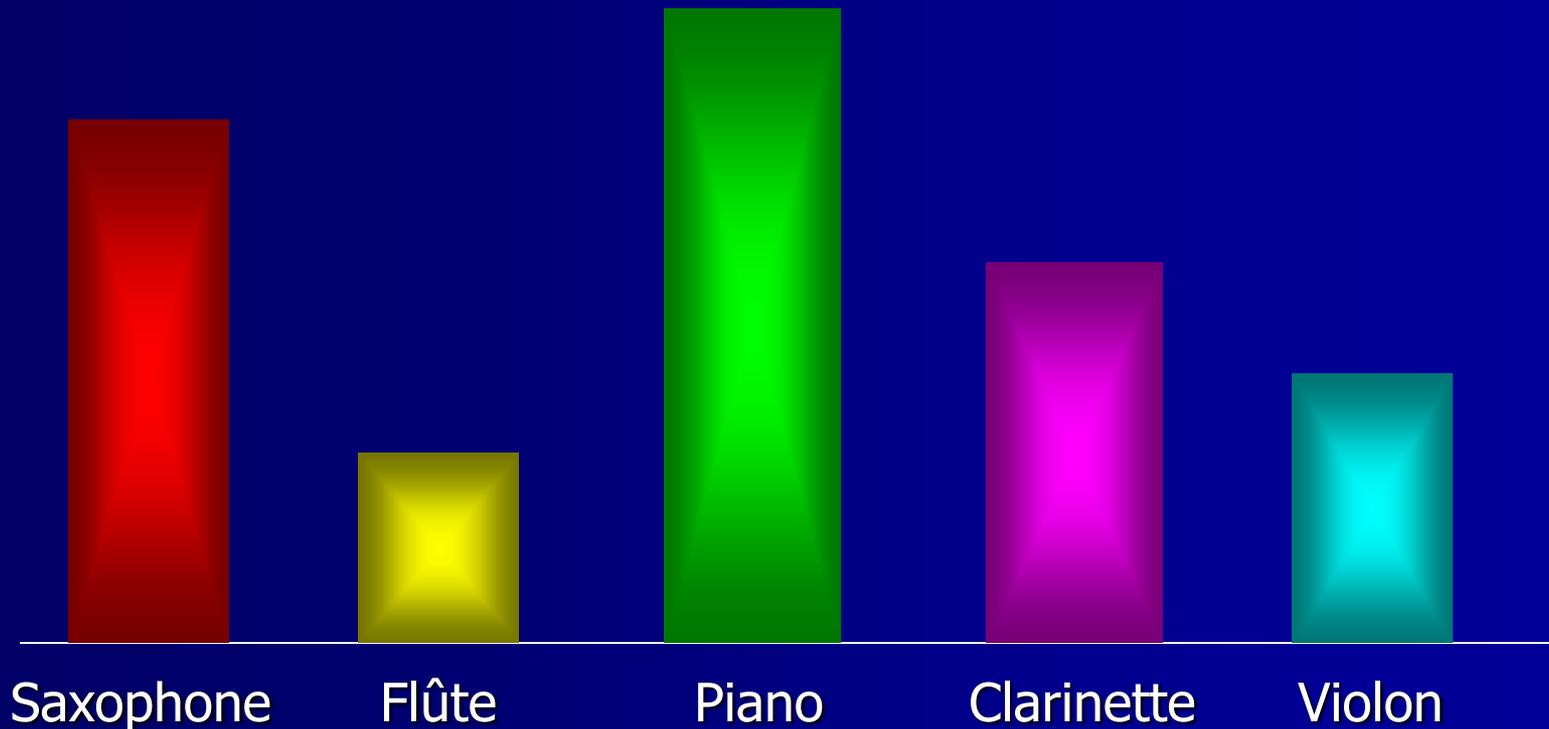
MOR-1 Splice variants



Récepteurs aux opioïdes

Mosaïque génétique

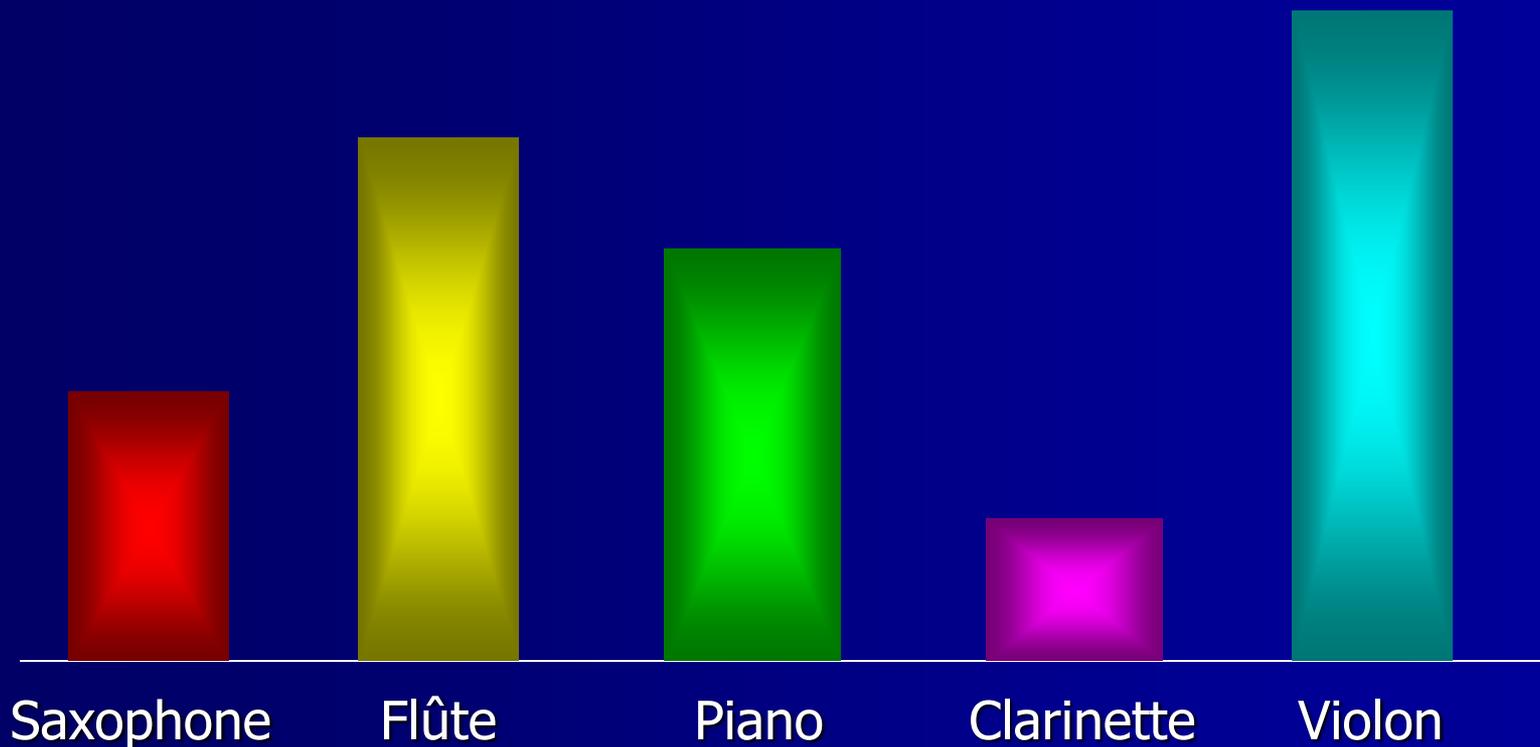
S
y
m
p
h
o
n
i
e



Récepteurs aux opioïdes

Mosaïque génétique

S
y
m
p
h
o
n
i
e



Opioides - Pharmacogénétique

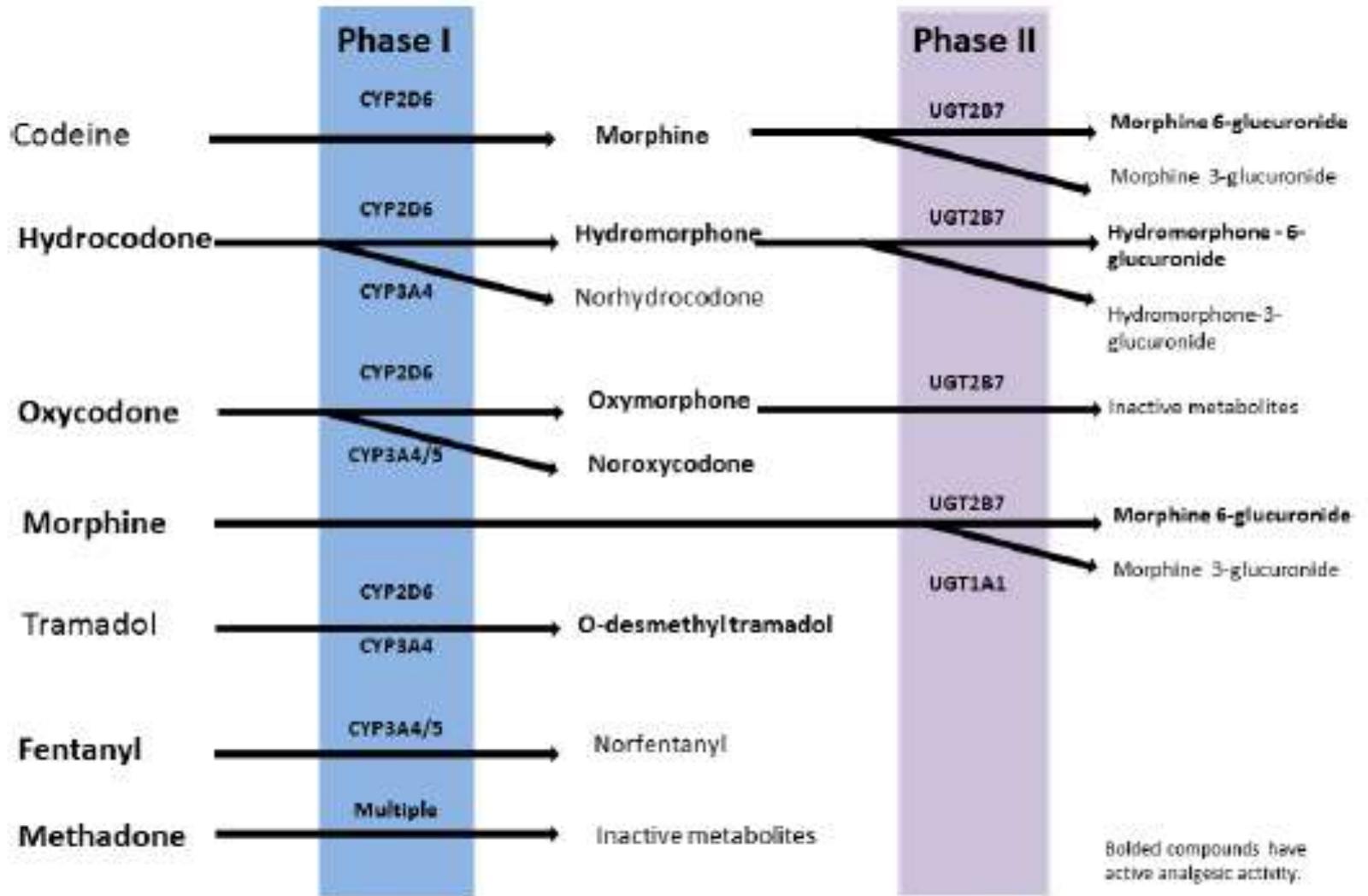


Figure 1. Metabolic pathways of opioid analgesics in the liver. CYP = cytochrome P450; UGT = uridine diphosphoglucuronosyltransferase.

Réponse aux opioïdes

Prédicteurs (1)

Type de douleur	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique - Douleur centrale - Douleur périphérique
Conditions médicales concomitantes	Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Métabolites actifs - 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>

Réponse aux opioïdes

Considérations cliniques

Changer d'opioïde si réponse inadéquate à un opioïde

- **Analgésie insuffisante**
- **Effets indésirables** jugés **inacceptables**
- Développement de la **tolérance** (Adaptation pharmacodynamique physiologique normale avec usage chronique, conduisant à la **diminution de l'effet médicamenteux** due à modification de la configuration des récepteurs)

Micro compendium des opioïdes disponibles

OPIOÏDE	DURÉE D'ACTION	FORMATS DISPONIBLES
Buprénorphine transdermique	7 jours	• Timbres de 5, 10 et 20 mcg/h (Butrans®)
Codéine CA	4 – 6 h	• Comprimés de 30 mg codéine
Codéine/Acétaminophène CA	4 – 6 h	• Comprimés de 30 et 60 mg codéine et 300 mg acétaminophène (Empracet®) • Sirop de 8 mg codéine et 160 mg acétaminophène /5ml
Codéine sous-cutanée	3 – 4 h	• Ampoules de 30 mg/ml
Codéine LA	12 h	• Comprimés sécables de 50, 100, 150 et 200 mg (Codéine Contin®)
Fentanyl transdermique	3 jours	• Timbres de 12, 25, 50, 75 et 100 mcg/h (Duragesic®)
Hydromorphone CA	3 – 4 h	• Comprimés de 1, 2, 4 et 8 mg • Suspension de 1 mg/ml - Suppositoires de 3 mg
Hydromorphone sous-cutanée	3 – 4 h	• Ampoules de 2, 10, 20 et 50 mg/ml
Hydromorphone LA	12 h	• Capsules de 3, 4.5, 6, 9, 12, 18, 24 et 30 mg (Hydromorph Contin®)
	24 h	• Comprimés OROS de 4, 8, 16 et 32 mg (Jurnista®)
Morphine CA	3 – 4 h	• Comprimés de 5, 10, 20, 25, 30 et 50 mg • Suspension de 1, 5, 10, 20 et 50 mg/ml • Suppositoires de 10, 20 et 30 mg
Morphine sous-cutanée	3 – 4 h	• Ampoules de 1, 2, 5, 10, 15, 25 et 50 mg/ml
Morphine LA	12 h	• Comprimés non-sécables de 15, 30, 60 et 100 mg - Comprimé sécable de 200 mg (MS Contin®) • Granules (capsules qui s'ouvrent) de 10, 15, 30, 60, 100, 200 mg (MEslon®)
	24 h	• Capsules de 10, 20, 50, 100 mg (Kadian®)
Oxycodone CA	3 – 4 h	• Comprimés de 5, 10 et 20 mg - Suppositoires de 10 et 20 mg (Oxy IR®, Supeudol®)
Oxycodone/Acétaminophène CA	4 – 6 h	• Comprimés de 2,5 et 5 mg oxycodone et 325 mg acétaminophène (Percocet®)
Oxycodone/Aspirine CA	4 – 6 h	• Comprimés de 5 mg oxycodone et 325 mg Aspirine (Percodan®)
Oxycodone LA	12 h	• Comprimés non-sécables de 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60 et 80 mg (OxyContin®)
Oxycodone LA/Naloxone	12 h	• Comprimés non-sécables d'oxycodone/naloxone de 10/5, 20/10, 40/20 mg (Targin®)
Tapentadol CA	4 – 6 h	• Comprimés non-sécables de 50, 75 et 100 mg (Nucynta IR®)
Tapentadol LA	12 h	• Comprimés non-sécables de 50, 100, 150, 200 et 250 mg (Nucynta CR®)
Tramadol CA	4 – 6 h	• Comprimés sécables de 50 mg (Ultram®)
Tramadol/Acétaminophène CA	4 – 6 h	• Comprimés de 37,5 mg tramadol/325 mg acétaminophène (Tramacet®) - Max 8 comprimés/jour
Tramadol LA	24 h	• Comprimés de 100, 200 et 300mg (Ralivia® et Tridural®)
		• Comprimés de 75, 100, 150, 200, 300 et 400mg (Zytram XL®)

CA: Courte Action / LA: Longue Action

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