

Pharmacologie des opioïdes et douleur chronique

Anh Nguyen, MD, FRCPC

Professeure agrégée de clinique d'anesthésie

Médecine de la douleur

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Centre affilié à l'Université de Montréal

23 avril 2026

Plan

1) Opiïdes atypiques

- Tramadol
- Tapentadol
- Méthadone

2) Buprénorphine et management périopératoire

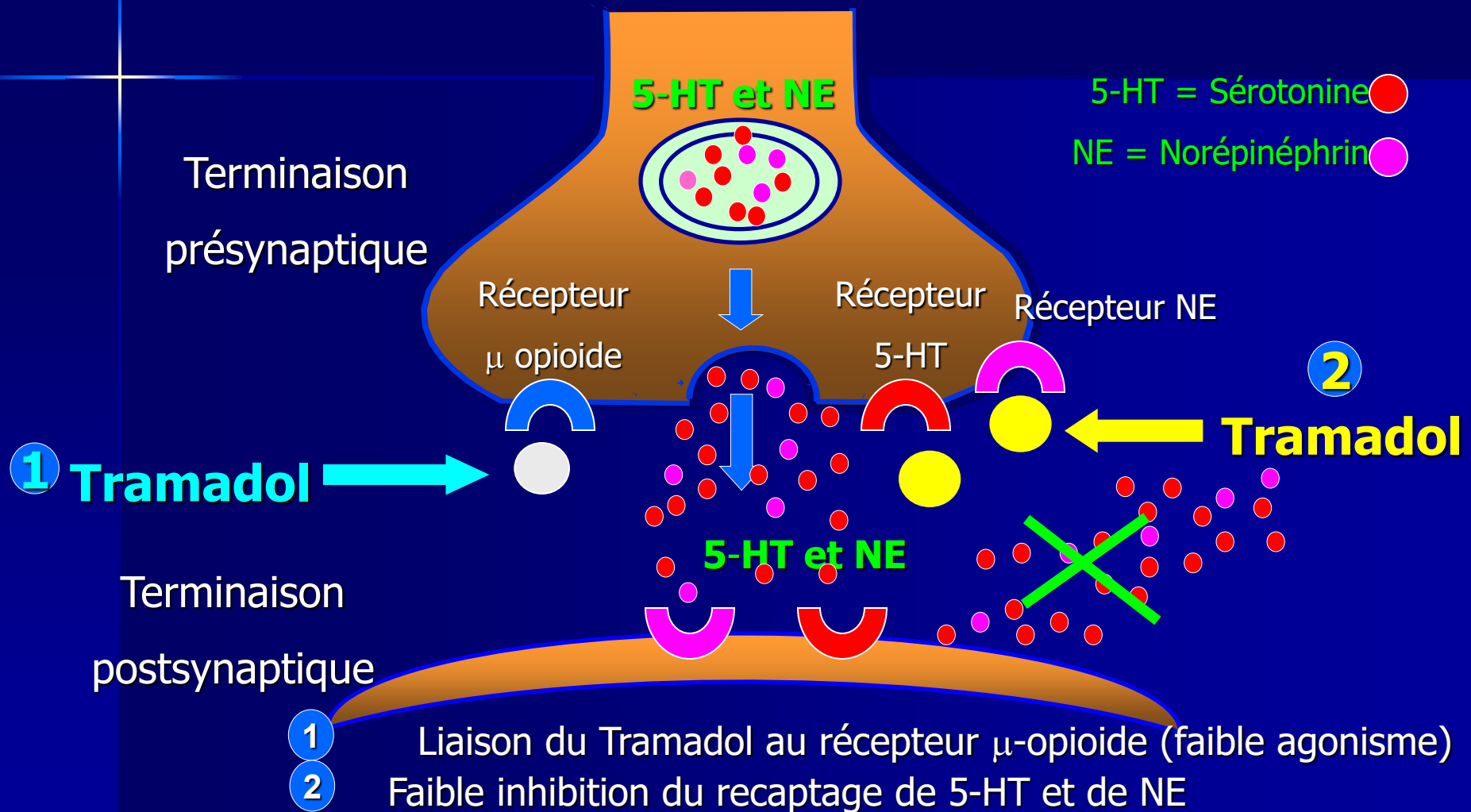
3) Abus d'opioïdes

4) Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes en douleur chronique non cancéreuse, édition de 2017

Opioïdes atypiques

Opioïde atypique

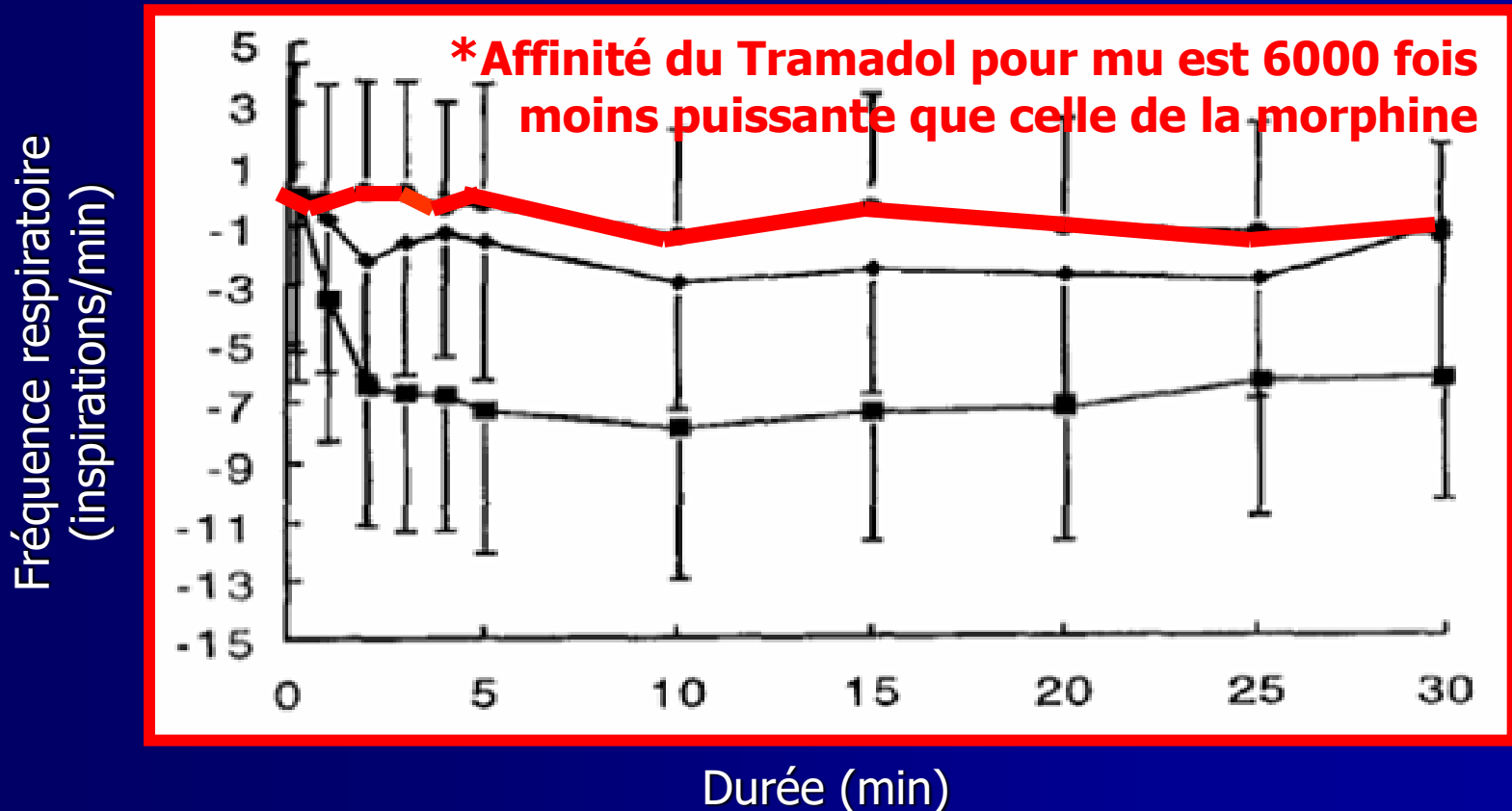
Tramadol - Mécanismes d'action



Opioïde atypique

Tramadol - Aucune dépression respiratoire

• Tramadol* ♦ Placebo ■ Oxycodone



Opioïde atypique Tramadol

Ultram®

(Action opioïdergique et monoaminergique 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 ≤ 30 ml/min)

Opioïde atypique

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 ≤ 30 ml/min)

Opioïde atypique

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)

Opioïde atypique

Tramadol-Acétaminophène (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**

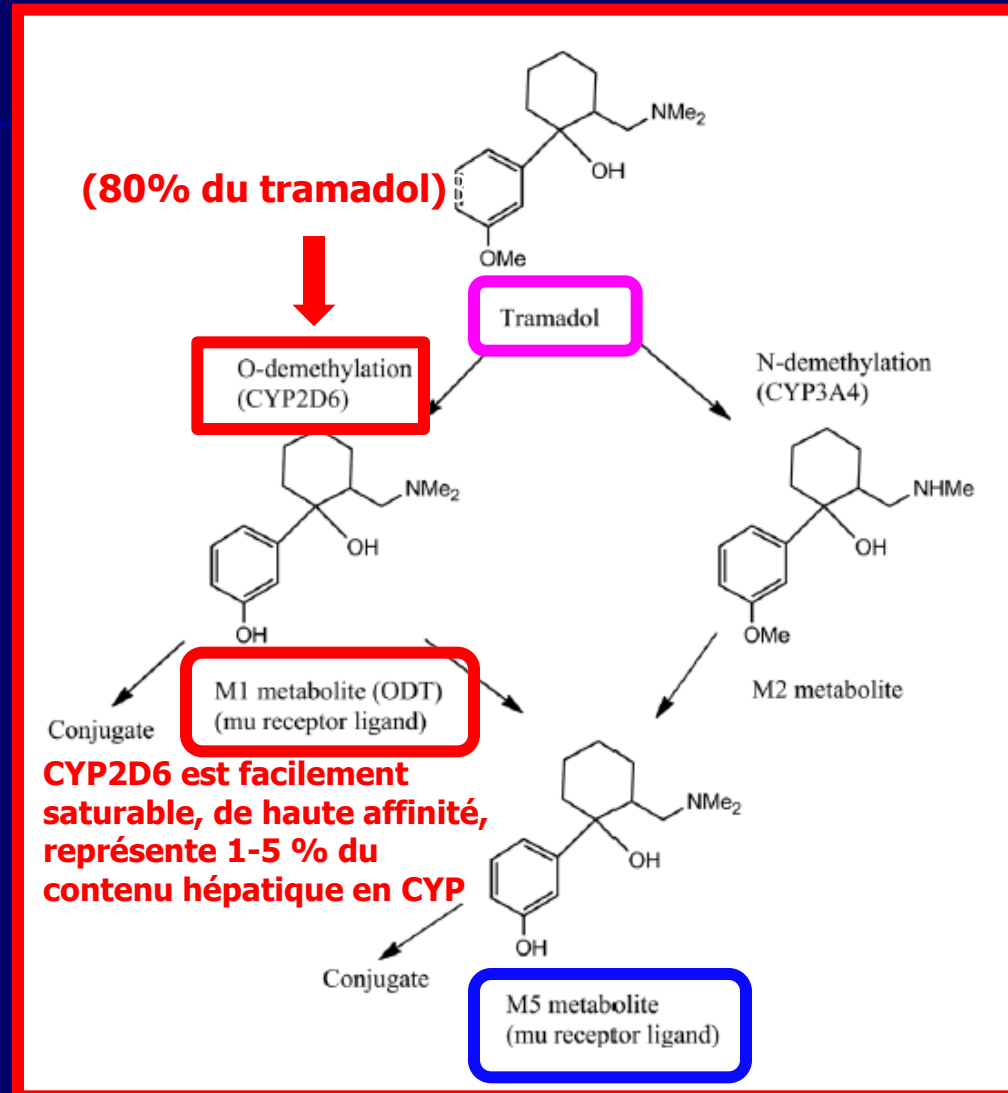
Opioïde atypique

Tramadol - Métabolisme particulier

Après dose unique de 100 mg de tramadol

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

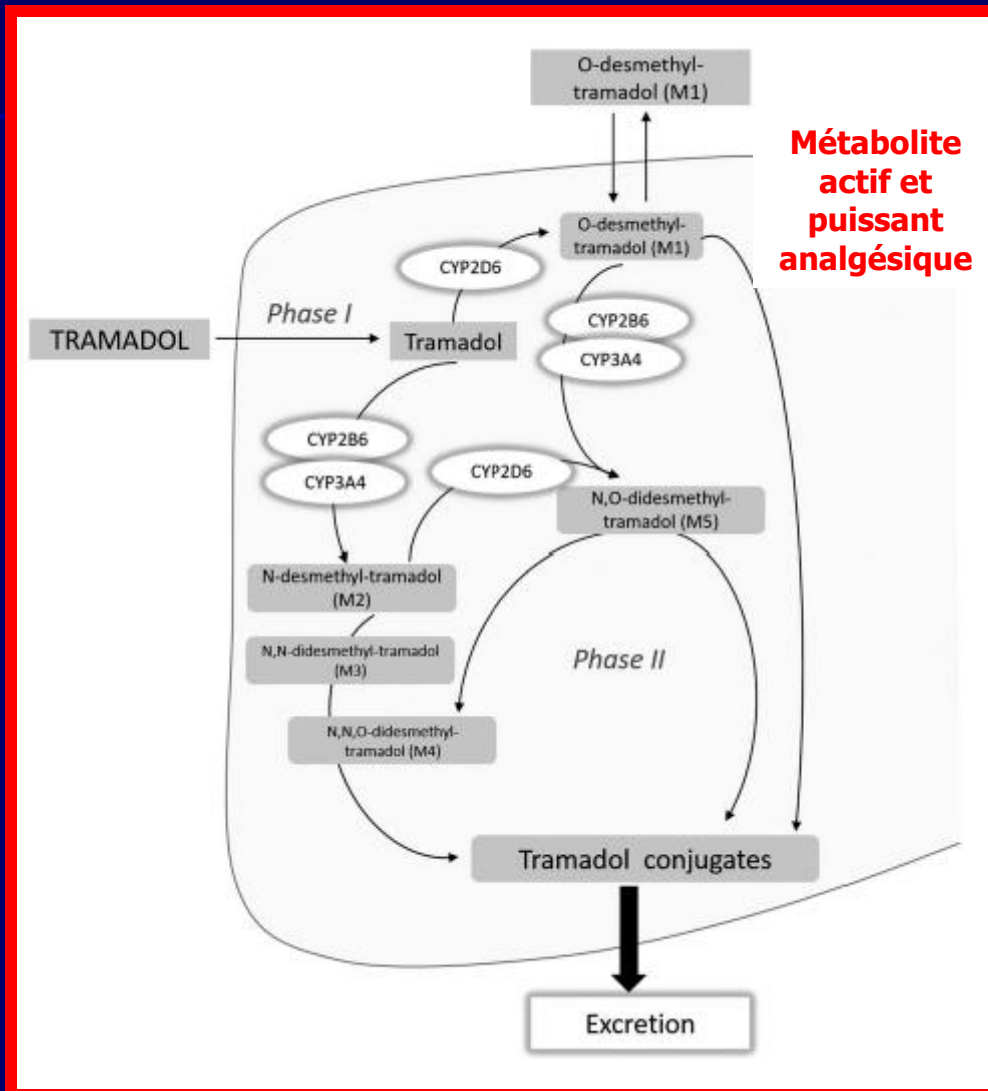
Variabilité de la réponse analgésique et aussi du profil d'innocuité



Opioïde atypique

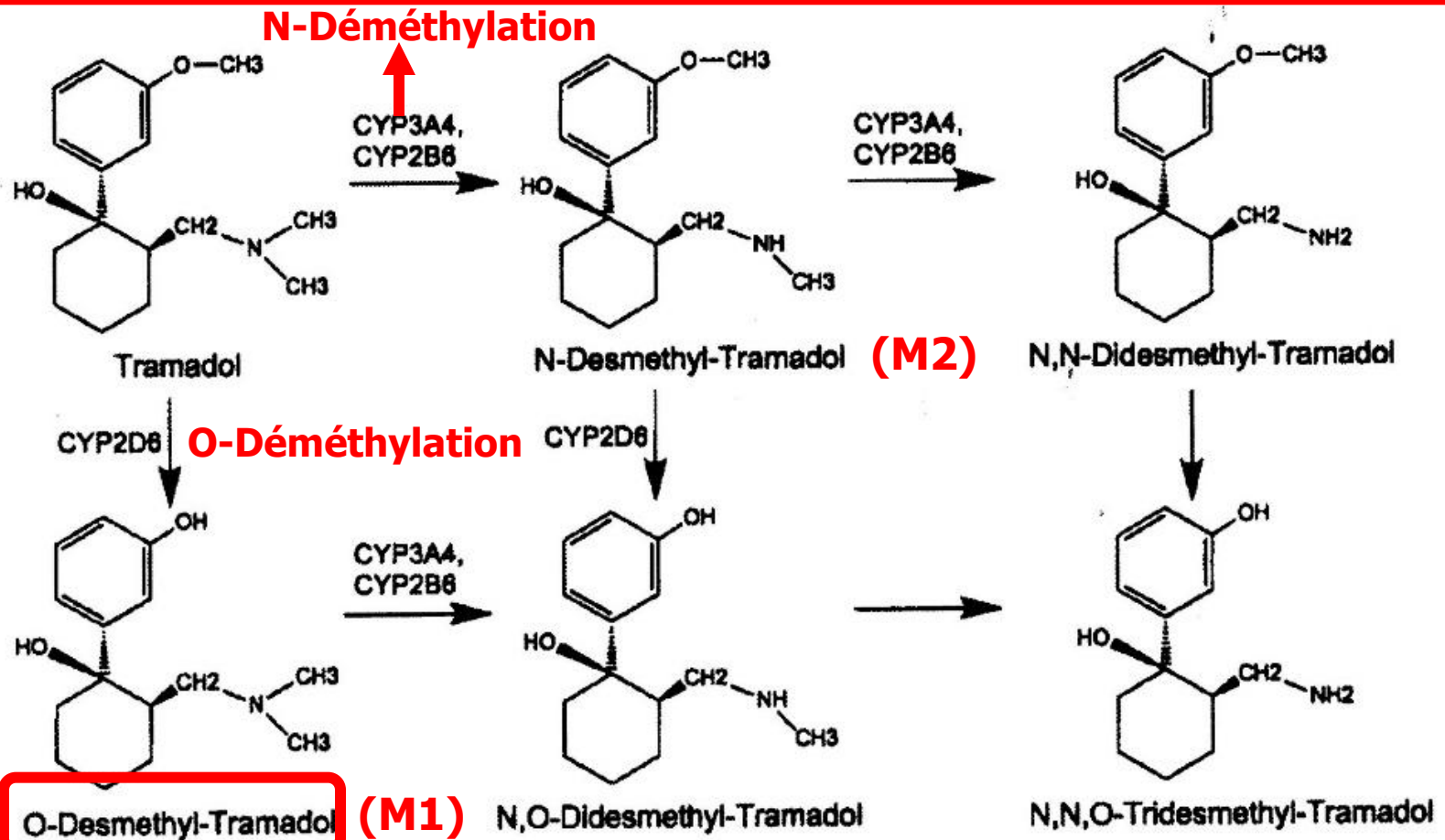
Tramadol - Métabolisme

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



Opioïde atypique

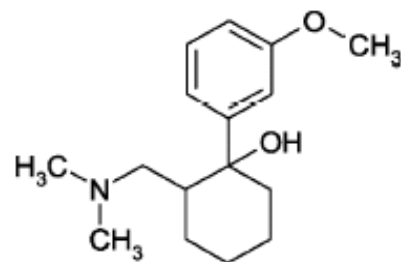
Tramadol - Métabolisme



Opioïde atypique

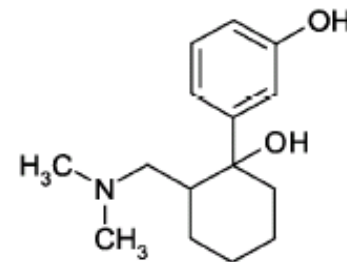
Tramadol versus Codéine

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



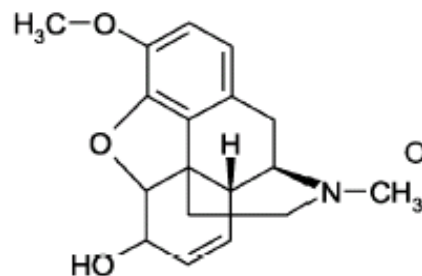
Tramadol

O-demethylation



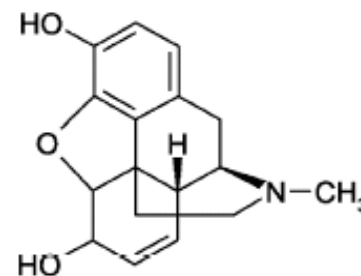
O-Desmethyl tramadol

(M1)



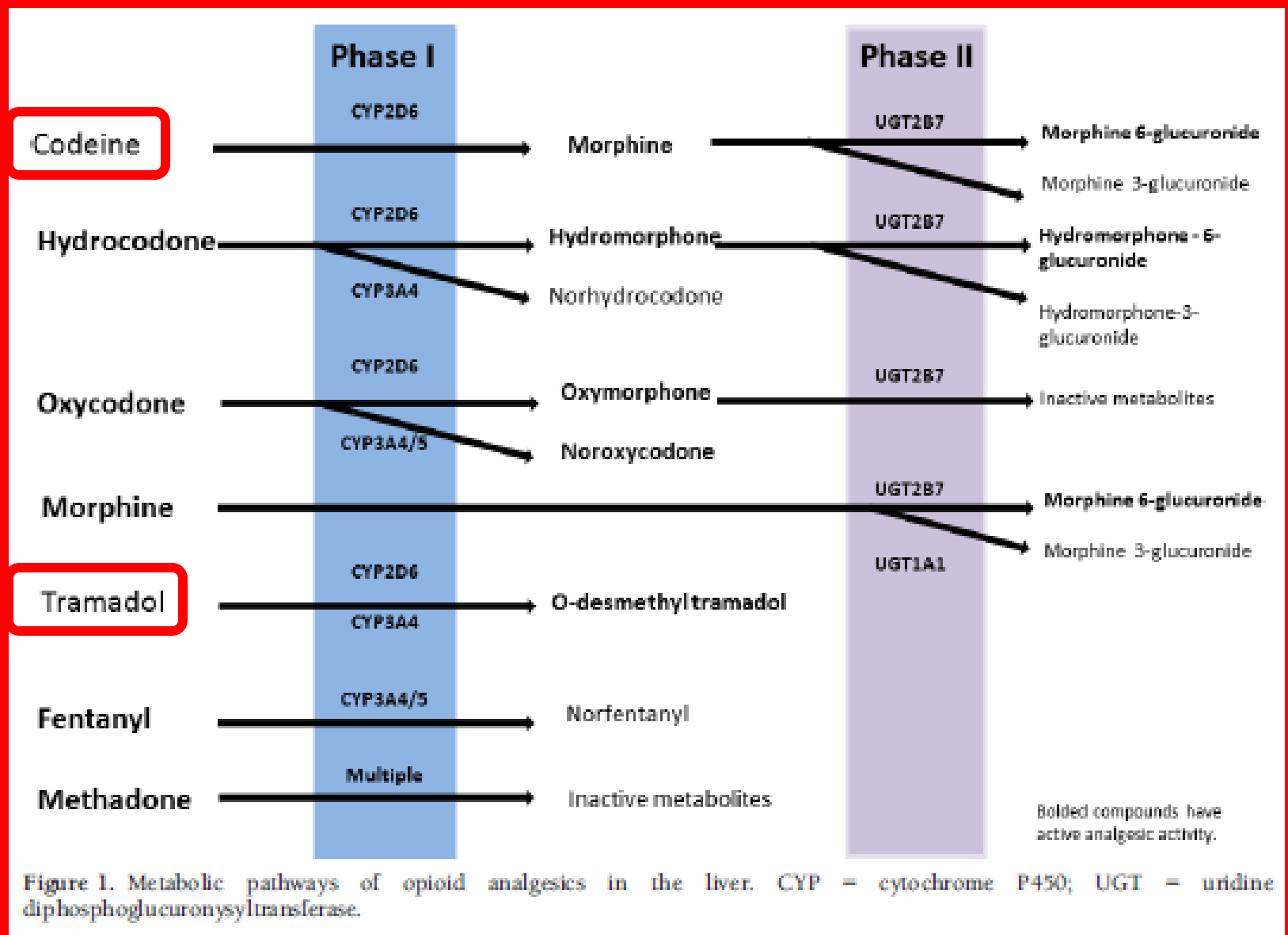
Codéine

O-demethylation



Morphine

Opioïdes - Pharmacogénétique



Rôle de la Pharmacogénomie en utilisation d'opioïdes

Table 2

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for actionable mutations on codeine and tramadol for CYP2D6

Opioid	CPIC level/PharmGKB evidence**	Phenotype	Phenotype	Guidelines
Codeine	A/1A	Ultrarapid metaboliser	Increased conversion to morphine even at low doses causing increased risk of toxicity	Strong recommendation to avoid use due to potential for toxicity; use alternative non-tramadol opioid. Be alert to adverse effects
		Extensive metaboliser	Normal conversion to morphine, however unpredictable variability leading to issues similar to ultrarapid metabolisers	Strong recommendation to use label-recommended dosing
		Intermediate metaboliser	Reduced conversion to morphine, usually no clinical analgesic significance	Moderate recommendation to use label-recommended dosing. If lacks efficacy, consider alternative non-tramadol opioid
		Poor metaboliser	Reduced conversion to morphine causing reduced analgesia, with persistent central adverse effects (sedation, nausea, xerostomia)	Strong recommendation to avoid use due to lack of efficacy; use alternative non-tramadol opioid. Be alert to insufficient pain relief
Tramadol	A/1A	Ultrarapid metaboliser	Increased conversion to O-desmethyltramadol (M1) leading to increased risk of toxicity (e.g. nausea, vomiting, constipation, respiratory depression, confusion, and urinary retention)	Strong recommendation to avoid use due to potential for toxicity; use alternative non-codeine opioid. Be alert to adverse effects
		Normal metaboliser	Normal conversion to M1	Strong recommendation to use label-recommended dosing
		Intermediate metaboliser	Reduced conversion to M1 leading to reduced analgesia	Optional recommendation to use label-recommended dosing. If lacks efficacy, use alternative non-codeine opioid. Be alert to lack of efficacy
		Poor metaboliser	Greatly reduced conversion to M1 leading to reduced analgesia	Strong recommendation to avoid use due to lack of efficacy; use alternative non-codeine opioid. Be alert to insufficient pain relief

**CPIC evidence: level A or B = prescribing action recommended based on genetic information; level C = no prescribing action recommended; PharmGKB evidence: level 1A = medical society-endorsed pharmacogenomics guideline available; level 2A = moderate evidence of an association, which has been replicated; level 3 = low level of evidence supporting an association (single or conflicting study, or preliminary evidence); level 4 = studied but no association found at present

Opioïde atypique

Tapentadol - Opioïde synthétique

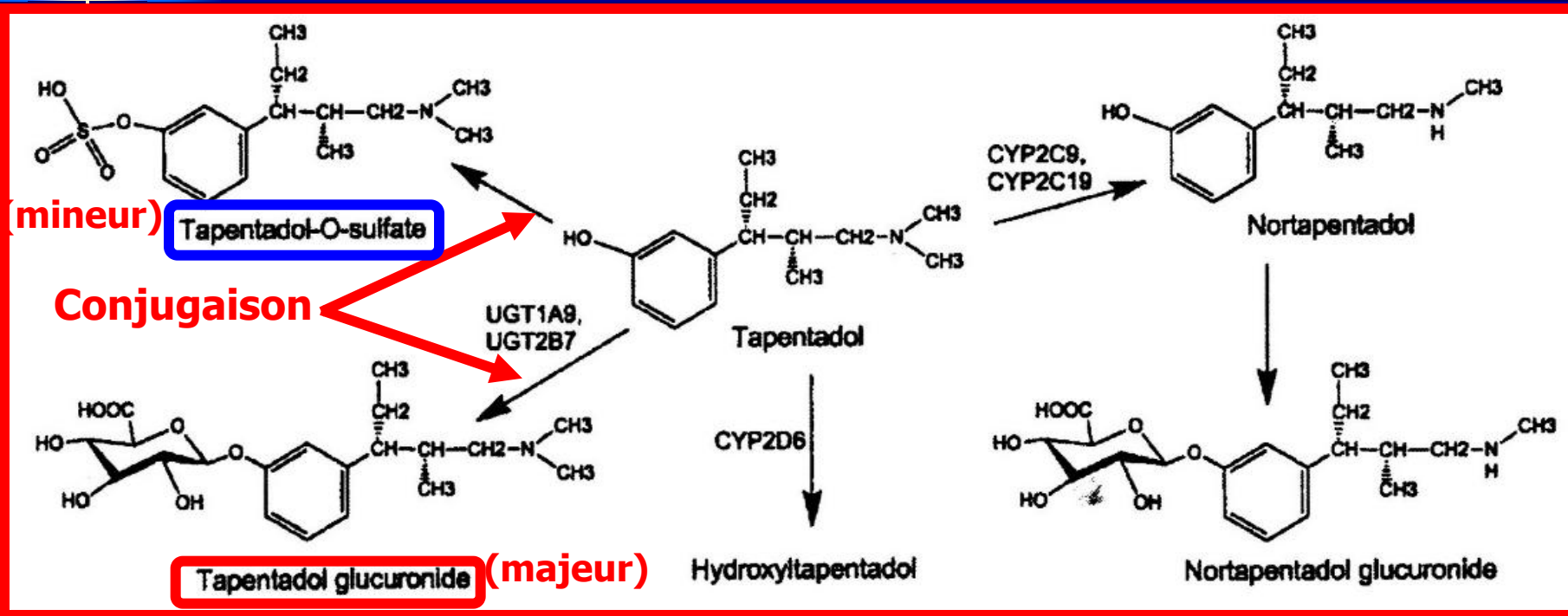
Mode d'action double (unique)

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)

Opioïde atypique

Tapentadol - Métabolisme



Opioïdes atypiques

Tapentadol versus tramadol

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	• Agoniste des récepteurs μ-opioïdes • Inhibiteur du recaptage de la norépinéphrine	• Agoniste des récepteurs μ-opioïdes (essentiellement sous forme de métabolite) • Inhibiteur du recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine
Métabolisme / Interactions médicamenteuses	• Glucuronidation • Aucun métabolite actif • Faible risque d'interactions médicamenteuses	• Oxydation P450-2D6 • Métabolite M1 fort actif • Interaction avec P450-2D6 et P450-3A4
Ordonnance	Non renouvelable Mêmes précautions que les autres opioïdes	Non renouvelable* *(Nouvelles règles d'application)

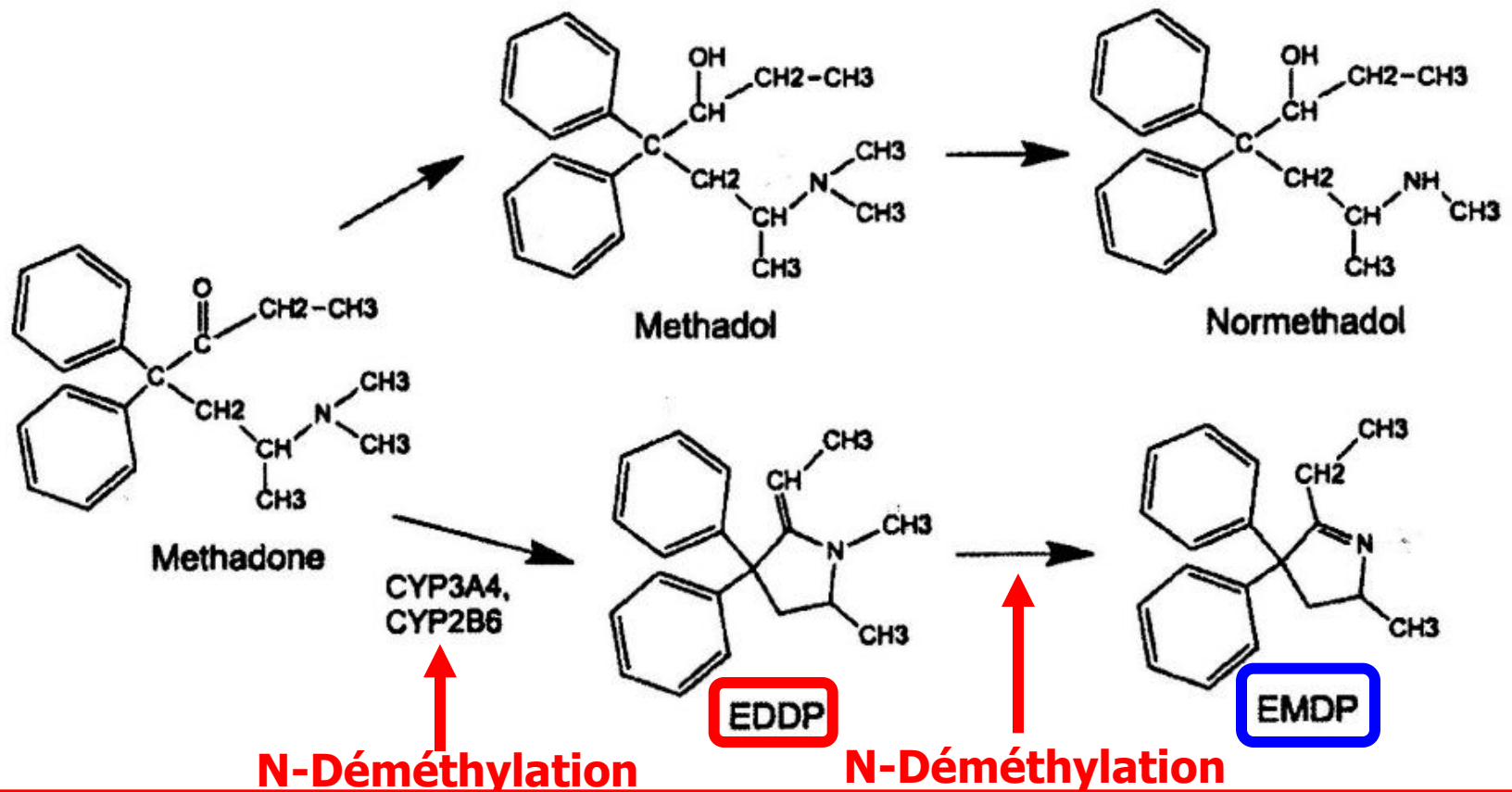
Opioïdes atypiques

Tapentadol versus tramadol

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

Opioïde atypique

Méthadone - Métabolisme



Opioïde atypique

Méthadone

Quelques particularités

- **Licence spéciale NON NÉCESSAIRE** de Santé Canada et du Collège des médecins du Québec pour analgésie
- **Dose équi-analgésique bien variable** par rapport à la **dose MEQ (équivalence quotidienne PO de morphine): rotation UNIDIRECTIONNELLE**
- **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

Opioïde atypique

Méthadone

Exemple d'échelle de rotation

- **Équivalence modifiée**

- Dose morphine PO < 100 mg/die → Ratio 3:1 méthadone PO
- 100-300 mg/die → Ratio 5:1
- > 300-600 mg/die → Ratio 8:1
- 600-800 mg/die → Ratio 10:1
- > 800-1000 mg/die → Ratio 15:1
- > 1000 mg/die → Ratio 30:1

- **Débuter avec dose HS**

- **Protocole du Consensus Canadien et de l'USP d'Edmonton**

- Augmenter/Ajuster ad 10-20 % de la dose équivalente **aux 2 semaines** chez **patients externes** souffrant de douleur chronique

Opioïde atypique

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**

Opioïde atypique

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)

Opioïde atypique

Méthadone

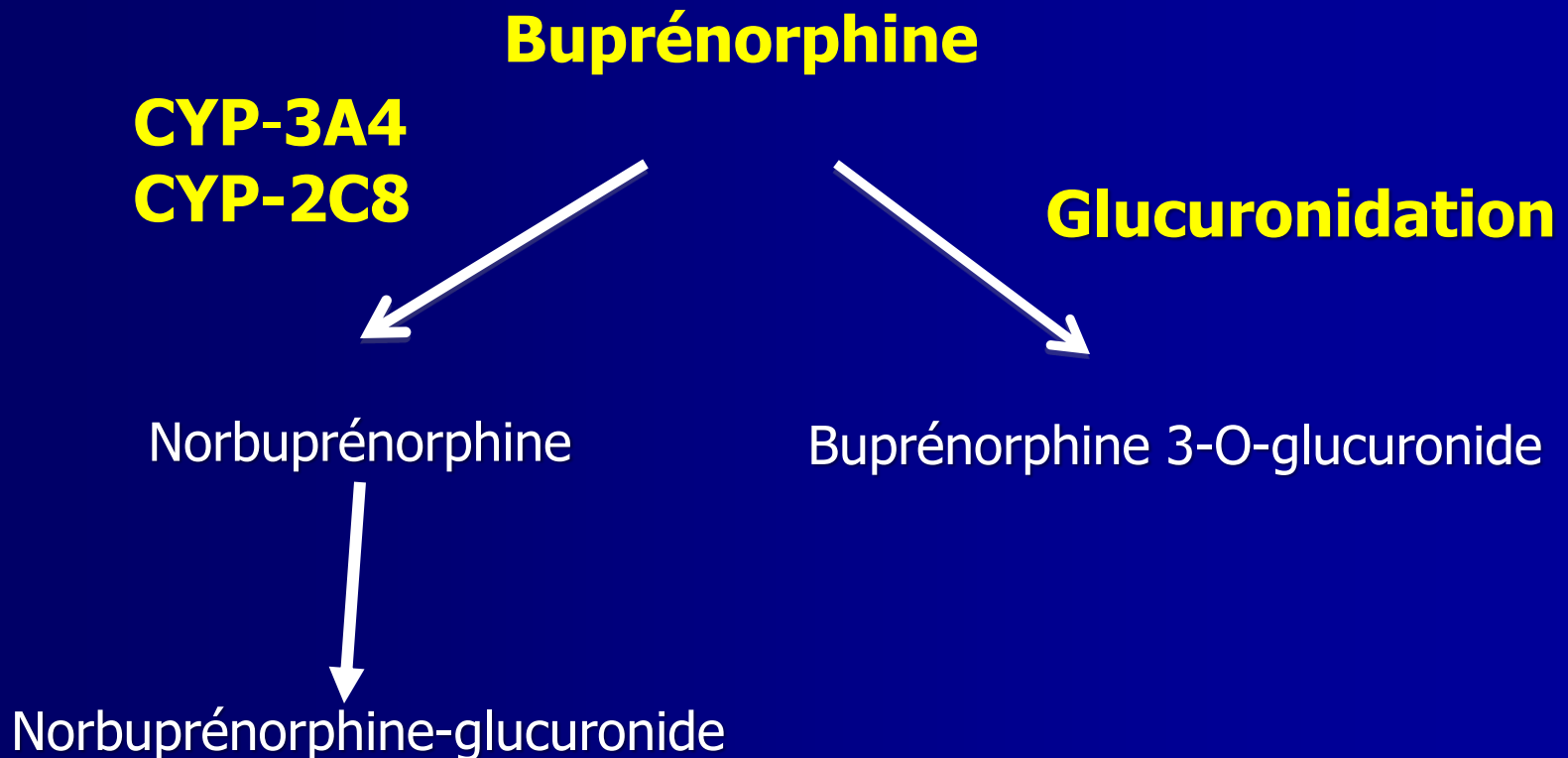
Quelques particularités

- **Certains cas de décès** rapportés liés au syndrome du QT long → **Torsade de pointes**
- **Contre-indication absolue** si **QTc $\geq$ 500 msec**
- **Attention aux facteurs de risque** d'arythmie secondaire au QT long
 - QT long congénital
 - Hypokaliémie
 - Hypomagnésémie
 - Haute dose (> 60-100 mg/jour)

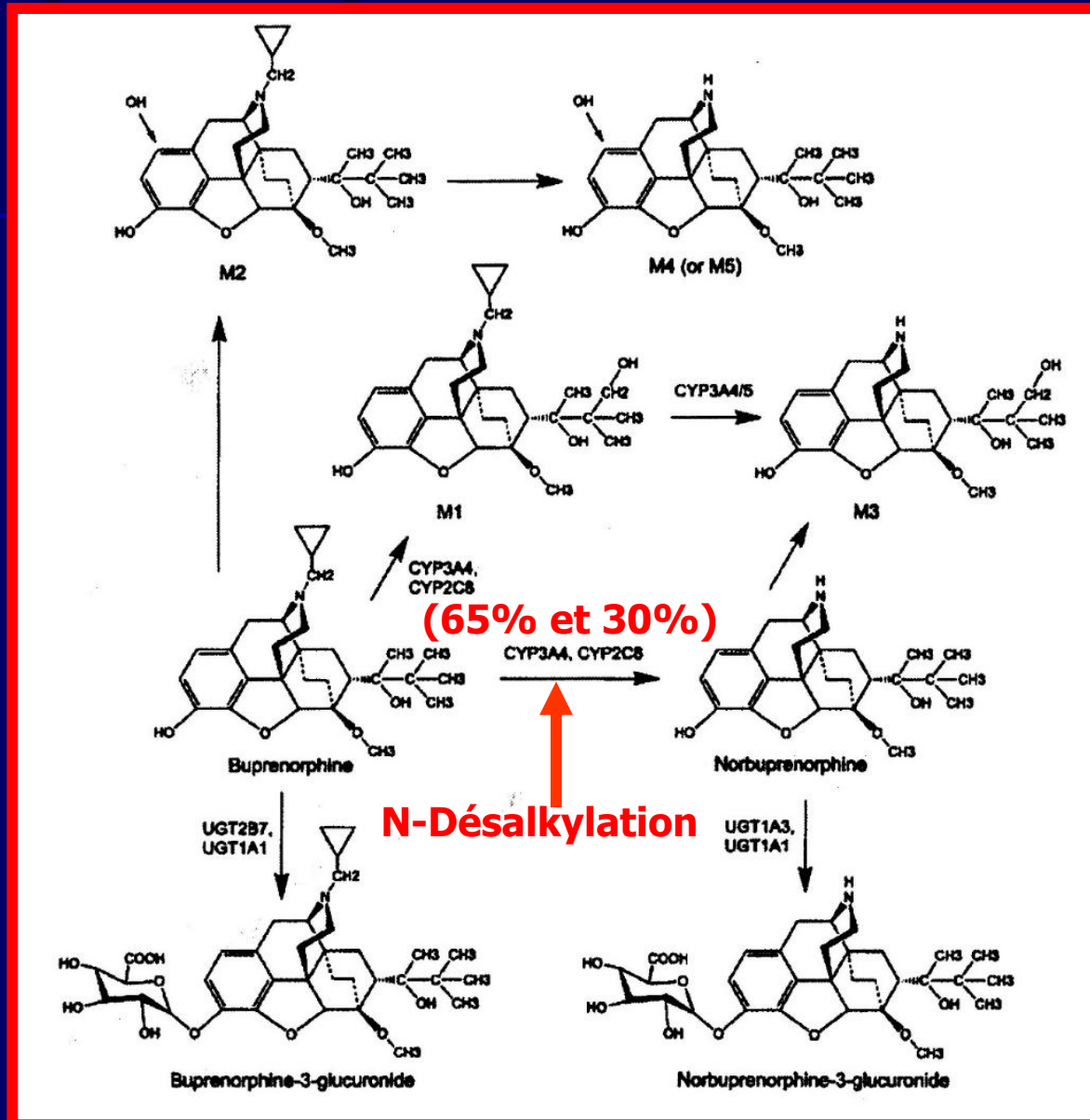
Buprénorphine et management périopératoire

Buprénorphine

Opiöide agoniste-antagoniste semi-synthétique



Buprénorphine - Métabolisme



Buprénorphine - Métabolisme

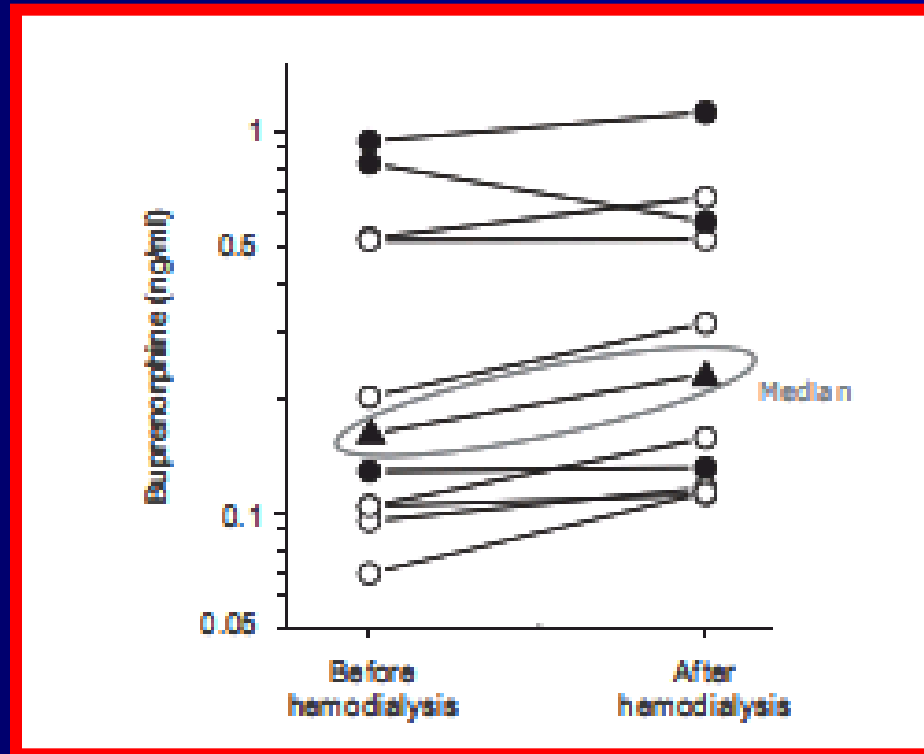
Particularités UNIQUES

- 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**

Buprénorphine - Histoire

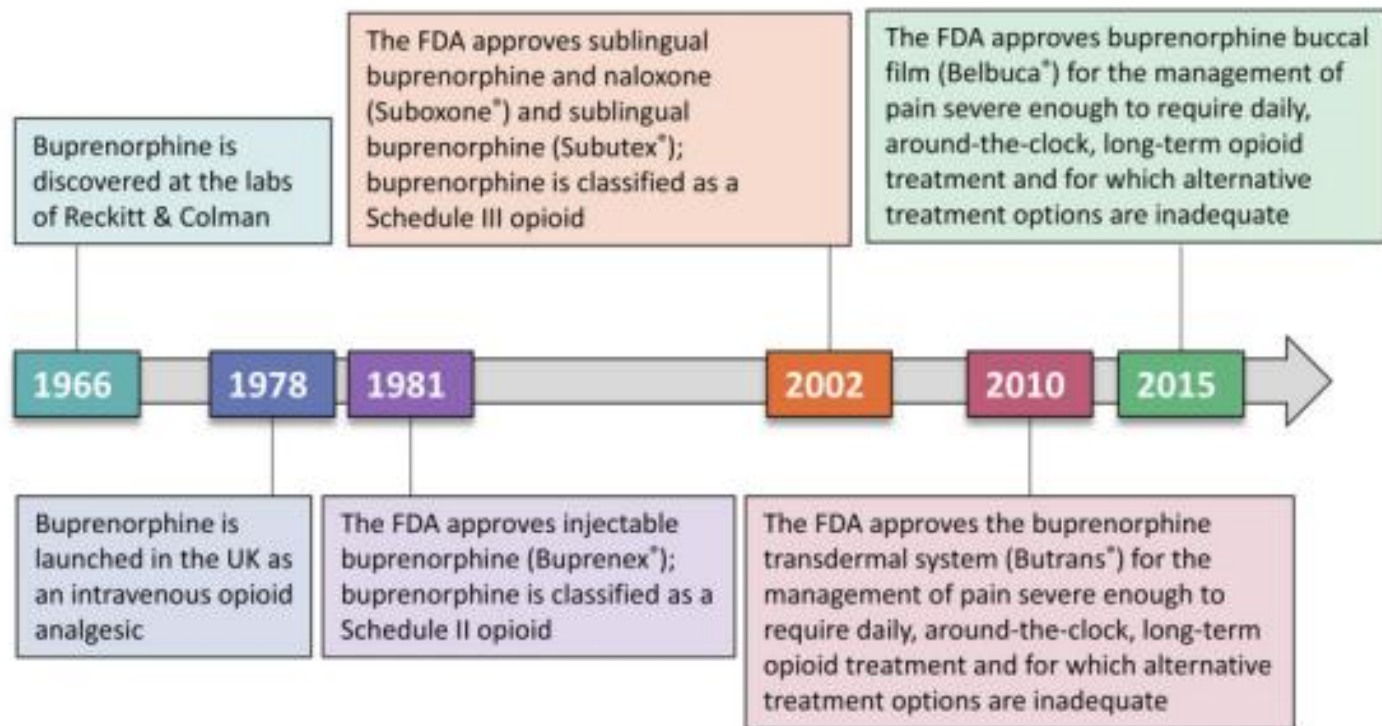
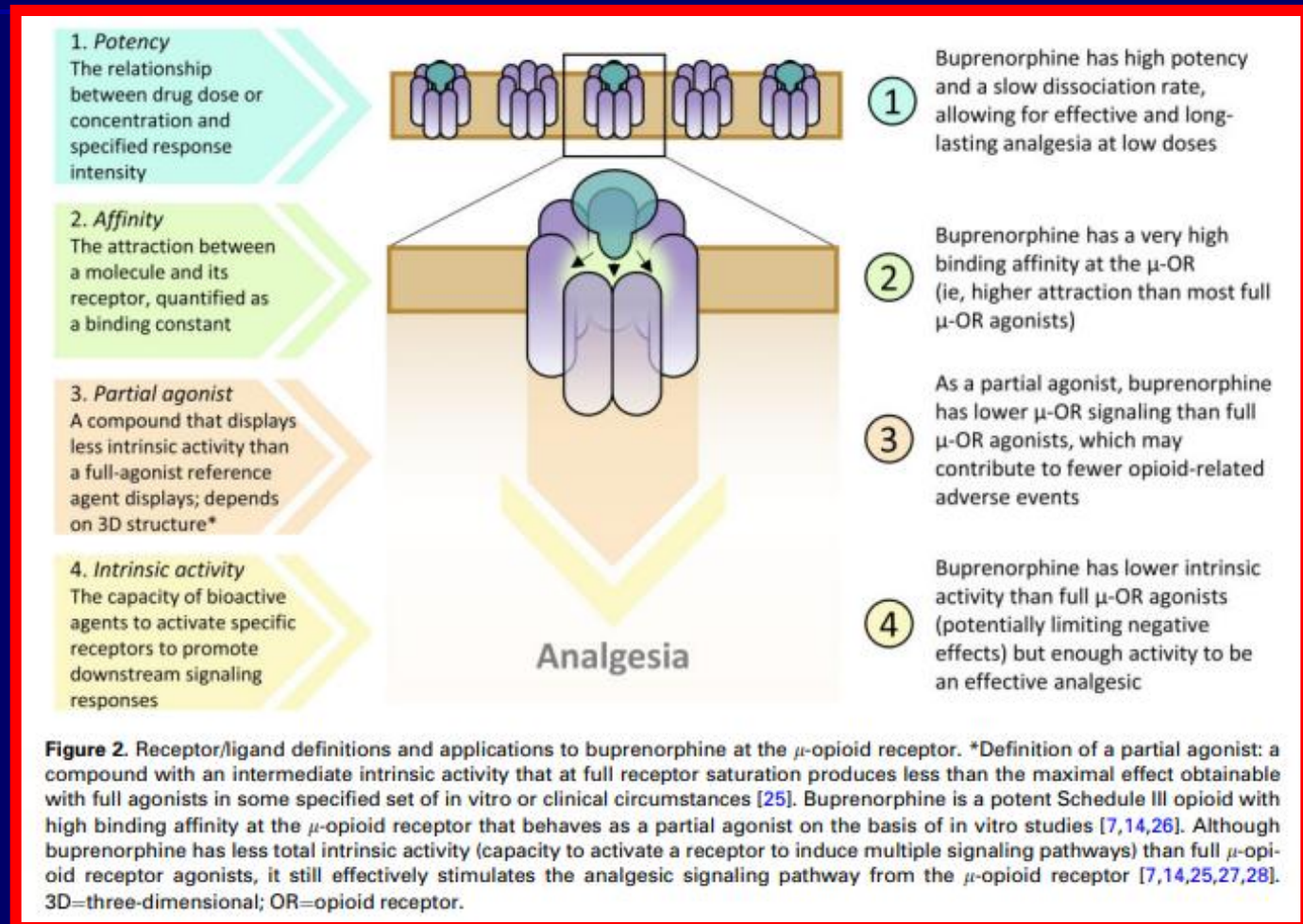


Figure 1. The history of buprenorphine. Buprenorphine was originally developed as an analgesic and was subsequently used for OUD before novel delivery systems allowed for approval in chronic pain management [8,9,12,13]. FDA=Food and Drug Administration; OUD=opioid use disorder.

Buprénorphine - Agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ



Buprénorphine - Agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ

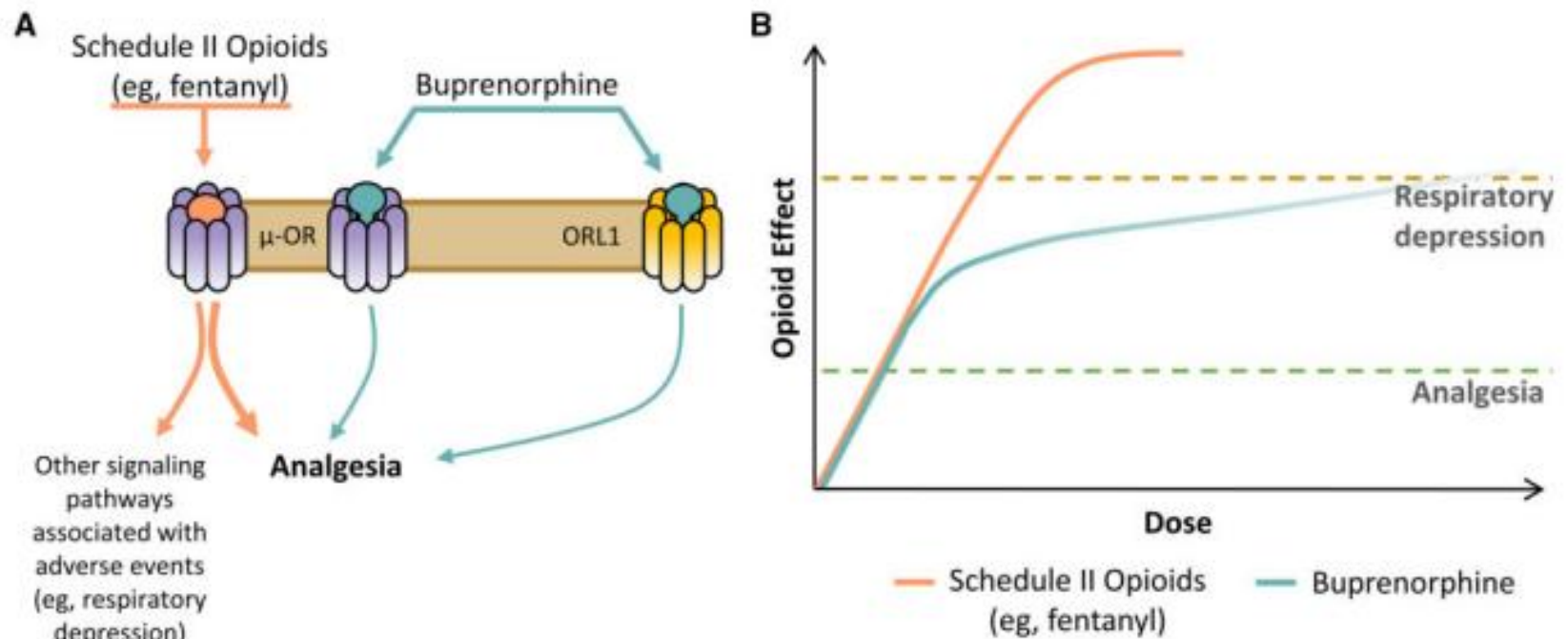


Figure 3. Efficacy and tolerability of buprenorphine compared with those of other opioids used for chronic pain. (A) Potential mechanism of action for buprenorphine and (B) conceptual representation of possible effects compared with those of Schedule II opioids such as, but not limited to, fentanyl [33,38,39]. OR=opioid receptor; ORL1=opioid receptor-like 1.

Buprénorphine - Particularités

Mécanisme d'action

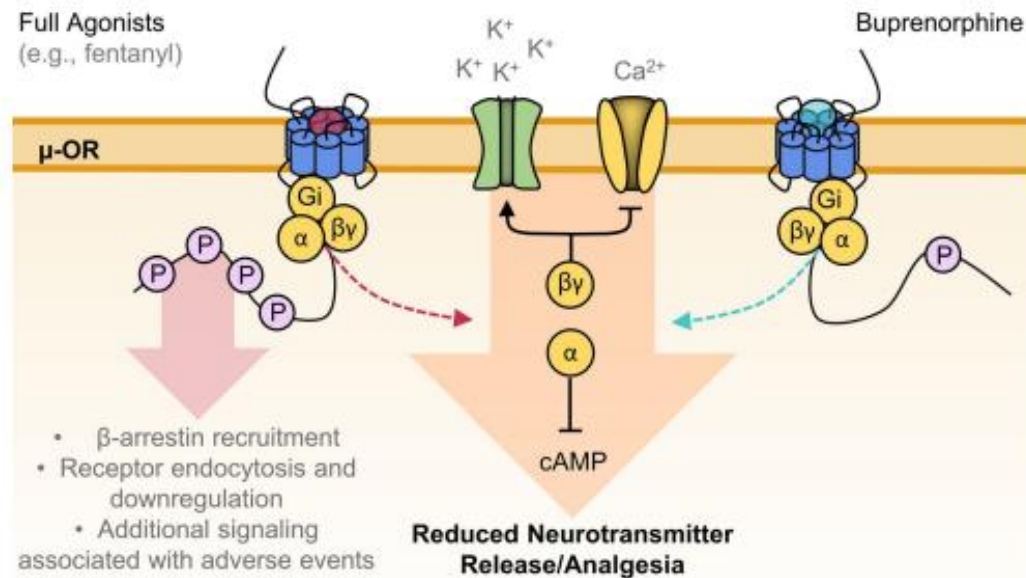


Fig. 2 Buprenorphine promotes analgesia and limits side effects through unique downstream signaling events at the μ -opioid receptor. Activation of the μ -opioid receptor by full agonists (e.g., fentanyl) or a partial agonist such as buprenorphine results in G-protein signaling, which promotes the dissociation of the G_{α} and $G_{\beta\gamma}$ subunits [12, 27]. The $G_{\beta\gamma}$ subunit inhibits the opening of voltage-gated calcium channels and activates G-protein-gated potassium channels, whereas the G_{α} subunit suppresses cAMP levels [12, 27]. These signaling events lead to reduced neurotransmitter release and membrane hyperpolarization, thereby resulting in analgesia [12, 27]. Full

agonist opioids cause substantial phosphorylation on multiple amino acid residues on the receptor's carboxyl-terminal cytoplasmic domain, leading to β -arrestin recruitment and the endocytosis-mediated downregulation of analgesic signaling [28, 36, 37]. In addition, β -arrestin signaling has been correlated with adverse events [12, 33]. Buprenorphine-mediated activation of the μ -opioid receptor is unique in that it limits phosphorylation of the receptor and β -arrestin recruitment [12, 17, 33]. Ca^{2+} calcium ion, cAMP cyclic adenosine monophosphate, K^{+} potassium ion, OR opioid receptor, P phosphorylation

Buprénorphine - Particularités Pharmacodynamique UNIQUE

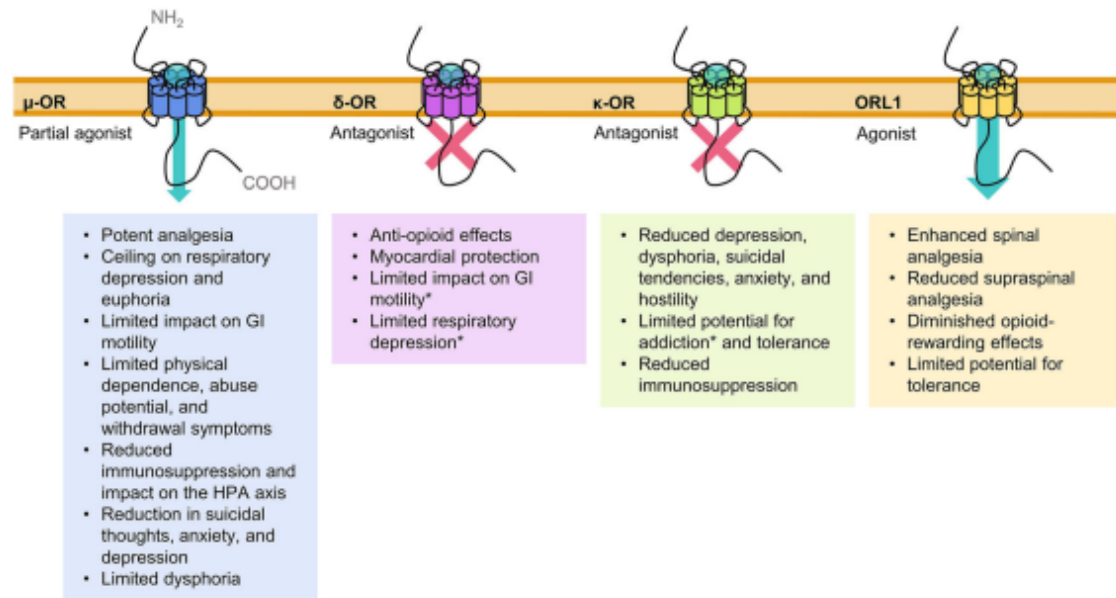


Fig. 4 The unique pharmacodynamics of buprenorphine promote analgesia while potentially reducing adverse effects. The multimechanistic regulation of opioid receptors by buprenorphine results in enhanced analgesia and decreased side effects [72]. Partial agonism at the μ -opioid receptor may result in moderate signaling activity but potent analgesia [6, 23, 41]; a ceiling effect on respiratory depression and euphoria [39, 40, 42–44]; limited impact on GI motility [69, 73]; limited physical dependence, abuse potential, and withdrawal symptoms [14, 45, 62]; reduced immunosuppression and impact on the HPA axis [42, 69]; reduction in suicidal thoughts, anxiety, and depression [62]; and limited dysphoria [62]. Antagonism at the δ -opioid receptor may result in anti-opioid action

[67, 69]; myocardial protection [63]; a limited impact on GI motility* [67]; and limited respiratory depression* [67]. Antagonism or inverse agonism [20] at the κ -opioid receptor may result in reduced depression [5, 66], dysphoria [65, 67], suicidal tendencies [62], anxiety [62], and hostility [62]; a limited potential for addiction* and tolerance [5, 20]; and reduced immunosuppression [6]. Full agonism at ORL1 may result in reduced supraspinal analgesia [64, 74]; enhanced spinal analgesia [74]; diminished opioid-rewarding effects [5, 68, 75]; and a limited potential for tolerance [9]. *Predicted effect on the basis of known receptor function. COOH carboxylic acid, GI gastrointestinal, HPA hypothalamic pituitary adrenal, OR opioid receptor, ORL1 opioid receptor-like 1

Buprénorphine GRANDE AFFINITÉ avec les récepteurs opioïdes μ

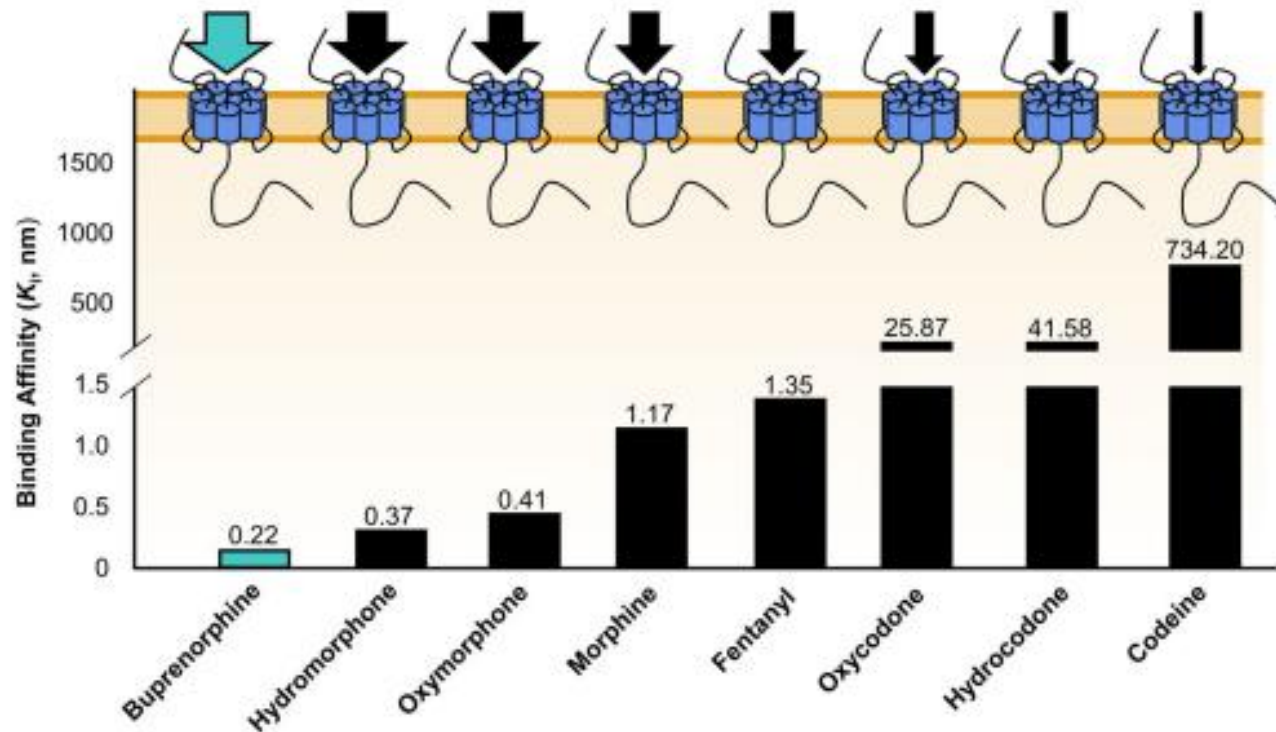


Fig. 1 Buprenorphine exhibits a higher binding affinity at the μ -opioid receptor than full μ -opioid receptor agonists. A low K_i value corresponds to greater binding affinity but does not necessarily translate to greater receptor activity [18]

Buprénorphine

À propos de la GRANDE AFFINITÉ

- **Comparaison de l'affinité relative** entre différents opioïdes et récepteurs μ (Constance K)
- **Buprénorphine possède une très grande affinité relative bien supérieure à**

Hydromorphone	1,7 fois
Morphine	5,4 fois
Fentanyl	6,2 fois
Oxycodone	118 fois

- Si donnée rapidement après un agoniste complet, **buprénorphine déplacera rapidement cet agoniste et précipitera donc un syndrome sevrage**

Buprénorphine

Disponibilité des récepteurs μ en fonction des doses

- Greenwald MK et al. Drug Alcohol Dépend 2014;144:1-11
- Greenwald MK et al. Neuropsychopharmacology 2003; 28:2000-2009
- Zubi AJ et al. Neuropsychopharmacology 2000;23:326-334
- Quaye AN-A et al. Pain Med 2019;20:1395-1408
- Comer SD et al. Psychopharmacology 2005;181:664-675

**Études tomographiques par émission de carfentanil
marqué**

Buprénorphine

Disponibilité des récepteurs μ en fonction des doses

Doses de buprénorphine	Pourcentage des récepteurs μ disponibles	Pourcentage des récepteurs μ disponibles
1 mg	71-85	80
2 mg	53-72	60
4 mg	36-55	50
8 mg	20-35	30
12 mg	13-24	20
16 mg	9-20	15
24 mg	4-15	10
32 mg	2-12	5

Buprénorphine

Management périopératoire

Special article

Buprenorphine management in the perioperative period: educational review and recommendations from a multisociety expert panel

Lynn Kohan ¹, Sudheer Potru ^{2,3}, Antje M Barreveld ⁴, Michael Sprintz,⁵
Olabisi Lane,⁶ Anuj Aryal,⁷ Trent Emerick,⁸ Anna Dopp,⁹ Sophia Chhay,⁹
Eugene Viscusi ¹⁰

Article de référence de l'ASRA

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/rapm-2021-103007>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Lynn Kohan, Division of Pain Medicine/dept of anesthesia, University of Virginia, Charlottesville, VA 22903, USA; LRK9G@hscmail.mcc.virginia.edu

ABSTRACT

Background The past two decades have witnessed an epidemic of opioid use disorder (OUD) in the USA, resulting in catastrophic loss of life secondary to opioid overdoses. Medication treatment of opioid use disorder (MOUD) is effective, yet barriers to care continue to result in a large proportion of untreated individuals. Optimal analgesia can be obtained in patients with MOUD within the perioperative period. Anesthesiologists and pain physicians can recommend and consider initiating MOUD in patients with suspected OUD at the point of care; this can serve as a bridge to comprehensive treatment and ultimately save lives.

INTRODUCTION

Currently, opioid use disorder (OUD), involving both prescription opioid medications and illicit opioids, is a public health crisis in the USA, having reached epidemic proportions in the past several years.¹ A recent national survey estimates that at least 2.5 million people in the USA have OUD.² Previous models of OUD treatment, primarily focused on psychosocial counseling and behavioral treatments, have been strengthened by the addition of pharmacological therapies in association with these psychosocial treatments; this was formerly referred to as medication-assisted treatment (MAT).

All surgery types (elective, urgent, emergent)

Buprenorphine Management

Mild/Moderate Pain:

- Home bupre-norphine dose can be split into two times per day/three times per day dosing to provide an analgesic effect.

Severe Pain:

- Home buprenorphine dose can be split into three times per day dosing to provide improved analgesic effect.
- Consider increasing dose of buprenorphine to 24-32 mg given in divided doses or using buprenorphine intravenous 0.3 mg every 6 hours prn
- Consider close monitoring if increasing or adding opiate for pain

Acute Pain with Other Opioids

- Maximize non-opioid strategies
- Treat acute pain with high affinity additional opioids as indicated in patients with OUD, avoid the opioid of past misuse
- Fentanyl derivatives and hydromorphone likely to be most effective due to high receptor affinity
- Consider close monitoring if increasing or adding opiate for pain

Nonopioid Pharmacological Management

- Regional anesthesia [Epidural catheter, Transversus Abdominus Plane block, peripheral nerve blocks with or without catheters including but not limited to erector spinae plane blocks, paravertebral block, femoral/adductor canal block, etc]
- Local infiltration by surgical team
- Intraoperative or postoperative ketamine/lidocaine/magnesium infusions
- Consider Dexmedetomidine if Intravenous sedation used postoperatively
- Topical agents [e.g. ice, lidocaine ointment or patches]
- NSAIDs when indicated [e.g. ketorolac, ibuprofen, etc]
- Intravenous vs. oral acetaminophen when indicated
- Antineuropathic agents when indicated or if comorbid anxiety [e.g. gabapentinoids, antidepressants such as TCAs, SNRIs, etc]
- Muscle relaxants as indicated [e.g. baclofen, tizanidine, cyclobenzaprine; avoid benzodiazepines or carisoprodol]

Non-Pharmacological Management

- Ice to surgical site
- Position change
- Relaxation strategies and mindfulness techniques for pain [e.g. guided "apps" such as the free app "Calm"]
- Peer recovery support
- Distraction aligned with interests [e.g. reading, music, family and social support, etc]

Postoperative Disposition

- Post anesthesia care unit
- Discharge home if satisfactory pain control, coordinate buprenorphine dosing plan with prescriber
- Inpatient floor admission as applicable
- Consider ICU admission if uncontrolled pain and respiratory concerns

Buprénorphine

Management périopératoire

REVIEWS

Treating Perioperative and Acute Pain in Patients on Buprenorphine: Narrative Literature Review and Practice Recommendations



Megan Buresh, MD¹ , Jessica Ratner, MD¹, Aleksandra Zgierska, MD, PhD^{2,3}, Vitaly Gordin, MD³, and Anika Alvanzo, MD, MS^{4,5}

¹Division of Addiction Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ²Department of Family and Community Medicine, Penn State College of Medicine, Hershey, PA, USA; ³Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Penn State Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA; ⁴Divisions of General Internal Medicine and Addiction Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ⁵Pyramid Healthcare, Inc., Duncansville, PA, USA.

Buprénorphine

Management périopératoire

Table 3 Recommendations for Acute Pain and Perioperative Management of Patients on Buprenorphine

Recommended management of buprenorphine	Recommended management of acute breakthrough pain	Discharge planning
Continue buprenorphine without dose reduction, including the following: • On morning of a planned surgery or procedure (whether minor or major) • During the postoperative period • During periods of acute, non-operative pain	Mild pain (pain scores 4 or less) or minor procedure (e.g., case 1): 1) Start with non-opioid analgesics (e.g., NSAIDs, acetaminophen). 2) Consider splitting buprenorphine dose into Q6-8h dosing; can increase total daily dose up to 32 mg for better pain coverage.* Moderate to severe pain (5 or more) or major procedure (e.g., case 2): In addition to recommendations for mild pain above, 1) If needed, add one short-acting full agonist opioid (e.g., oxycodone or hydromorphone) for breakthrough pain. Given underlying tolerance, higher doses will be required compared with opioid-naïve patients (e.g., oxycodone 15–20 mg PO instead of 5–10 mg). Pain control should be reassessed after every dose. 2) IV opioids or PCAs without basal component (buprenorphine will play role of basal rate) may be considered in addition to patient's buprenorphine if pain is not adequately controlled or if patient is not tolerating POs. 3) Regional blocks and non-opioid analgesia should also be encouraged.	Patient's outpatient buprenorphine prescriber should be contacted prior to discharge to notify them of opioids received while in hospital and to arrange for follow-up appointment and should be informed of any doses changes and if patient will be discharged on additional opioids for pain. An X-waivered buprenorphine prescriber will need to write a discharge prescription to bridge to their next outpatient appointment.

**Some insurance companies do not approve outpatient doses of SL buprenorphine above 24 mg; however, it is FDA-approved up to 32 mg daily and can be increased to this dose while patient is inpatient*

Buprénorphine

Management périopératoire

En résumé

- MAINTENIR dose usuelle de buprénorphine en périopératoire
- Dose pourrait être divisée en TID afin d'optimiser le soulagement
- OPTIMISER ad 32 mg die PRN pour mieux contrôler analgésie
- ANALGÉSIE MULTIMODALE à base de plusieurs autres classes et mécanismes d'action
 - Non-opioïde (acétaminophène, AINS, coxibs)
 - Anesthésie régionale (bloc plexique, périphérique, neuraxial)
 - Perfusion IV de kétamine, lidocaïne, dexmédétomidine...

Buprénorphine

Management périopératoire

En résumé

- CONTRÔLER ANXIÉTÉ et SPASME
- ÉVITER BZD

Si douleur modérée ou sévère

- AJOUTER agonistes μ PRN (**molécules avec forte affinité: hydromorphone, fentanyl**) avec dose plus élevée (car tolérance)
- CONSIDÉRER **ACP aux opioïdes SANS PERFUSION (buprénorphine servira de dose de base)**

Abus d'opioïdes

Abus d'opioïdes

Données les plus récentes

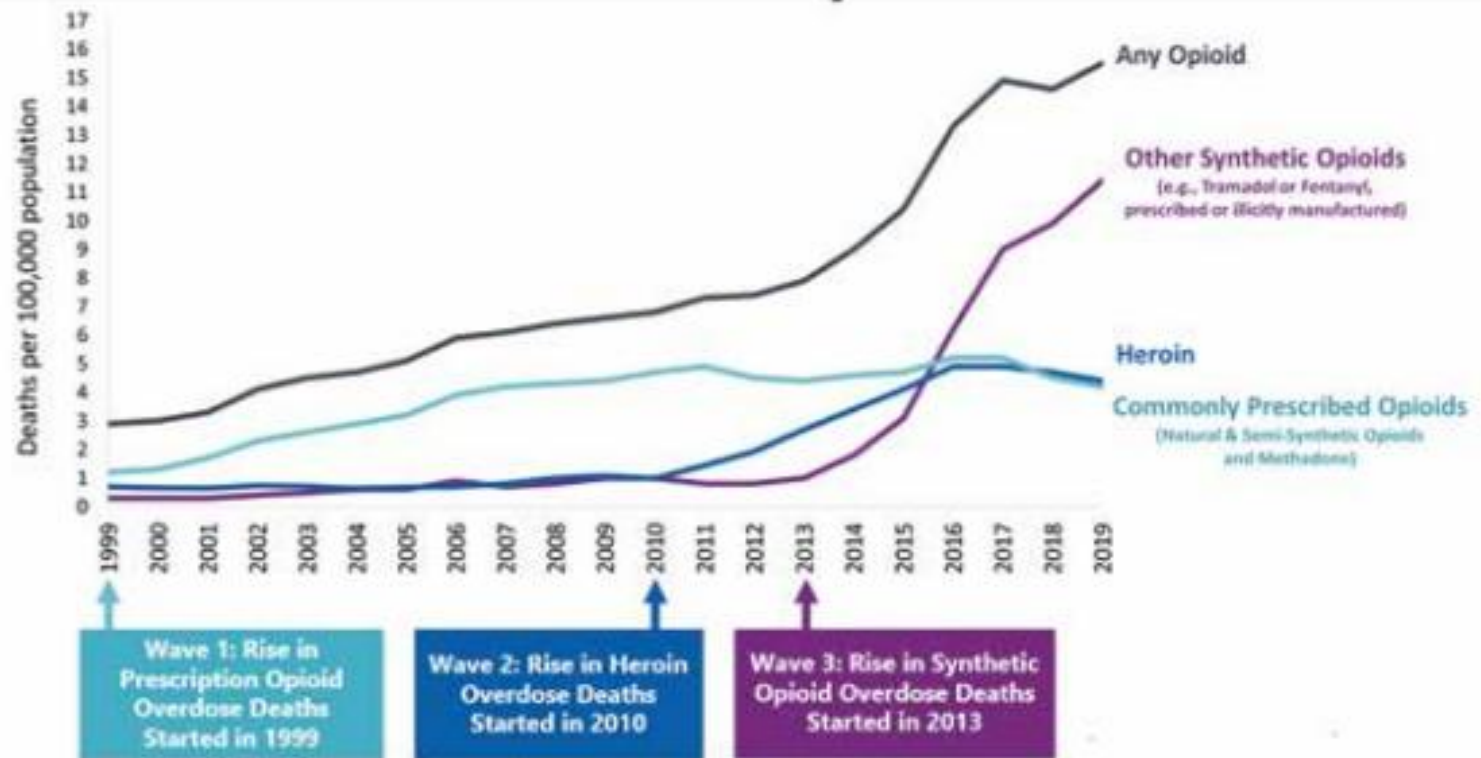
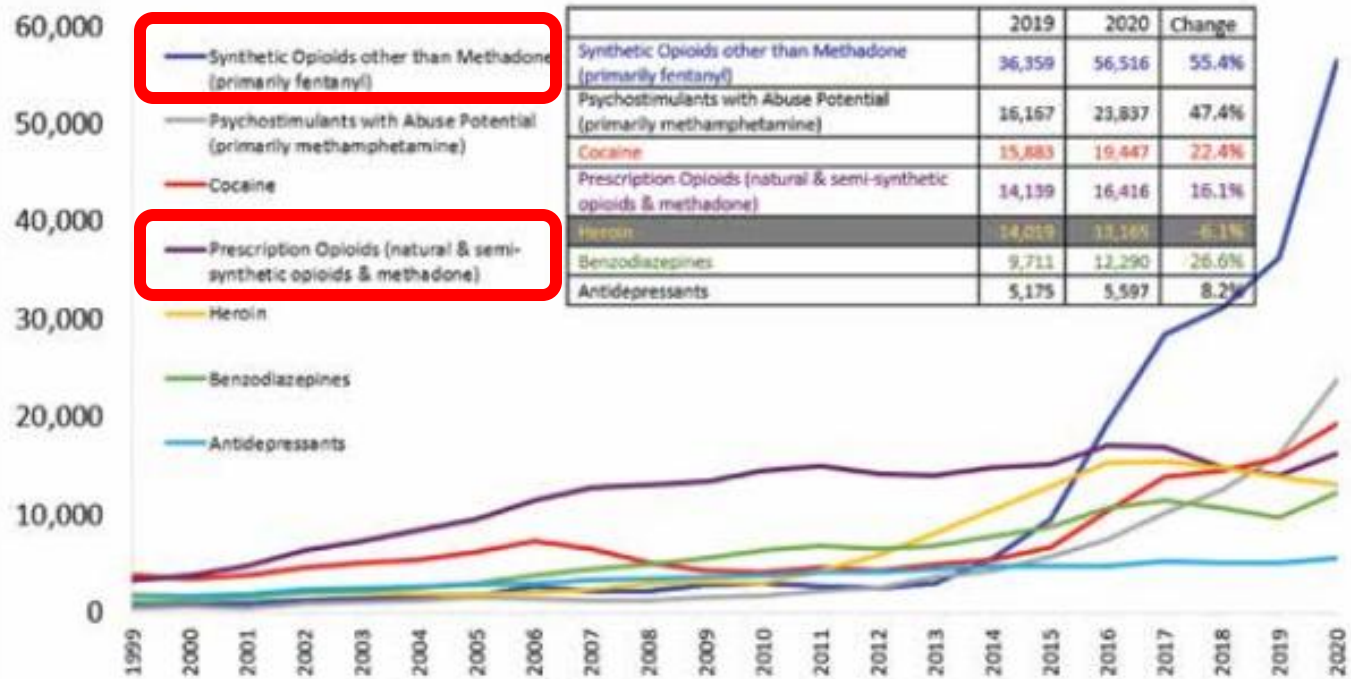


Fig. 1. *Three waves of the rise in opioid overdose deaths.*

Source: National Vital Statistics System Mortality File.

Abus d'opioïdes

Données les plus récentes



Wave 4

«Opioid Paradox»

Fig. 2. National drug-involved overdose deaths by specific category.

Redrawn and modified from CDC figure

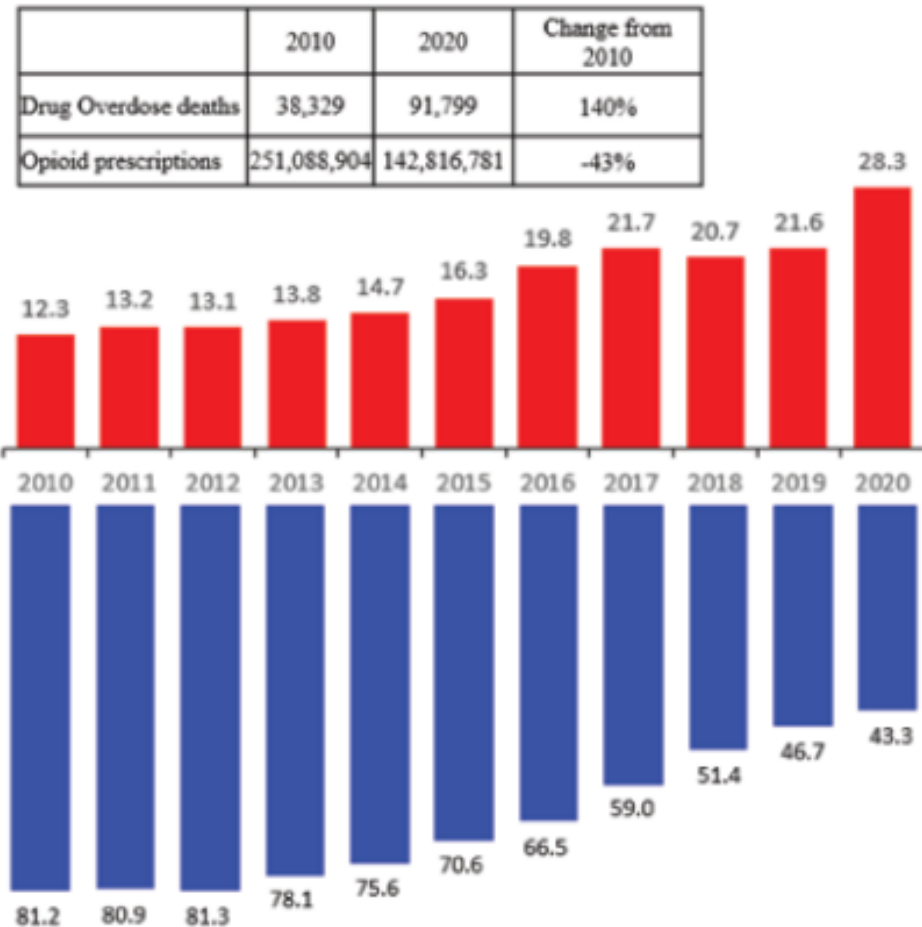
Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2020 on CDC WONDER Online Database, released 12/2021. Accessed on 1/25/2022 <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db428.htm>

Abus d'opioïdes

Données les plus récentes

Fig. 3. *Reductions in opioid prescribing rates have not led to reductions in drug-related mortality rates.*

Source: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db428.htm>
<https://www.cdc.gov/drugoverdose/rxrate-maps/index.html>
 Accessed on 1/25/2022



Abus d'opioïdes

Données les plus récentes

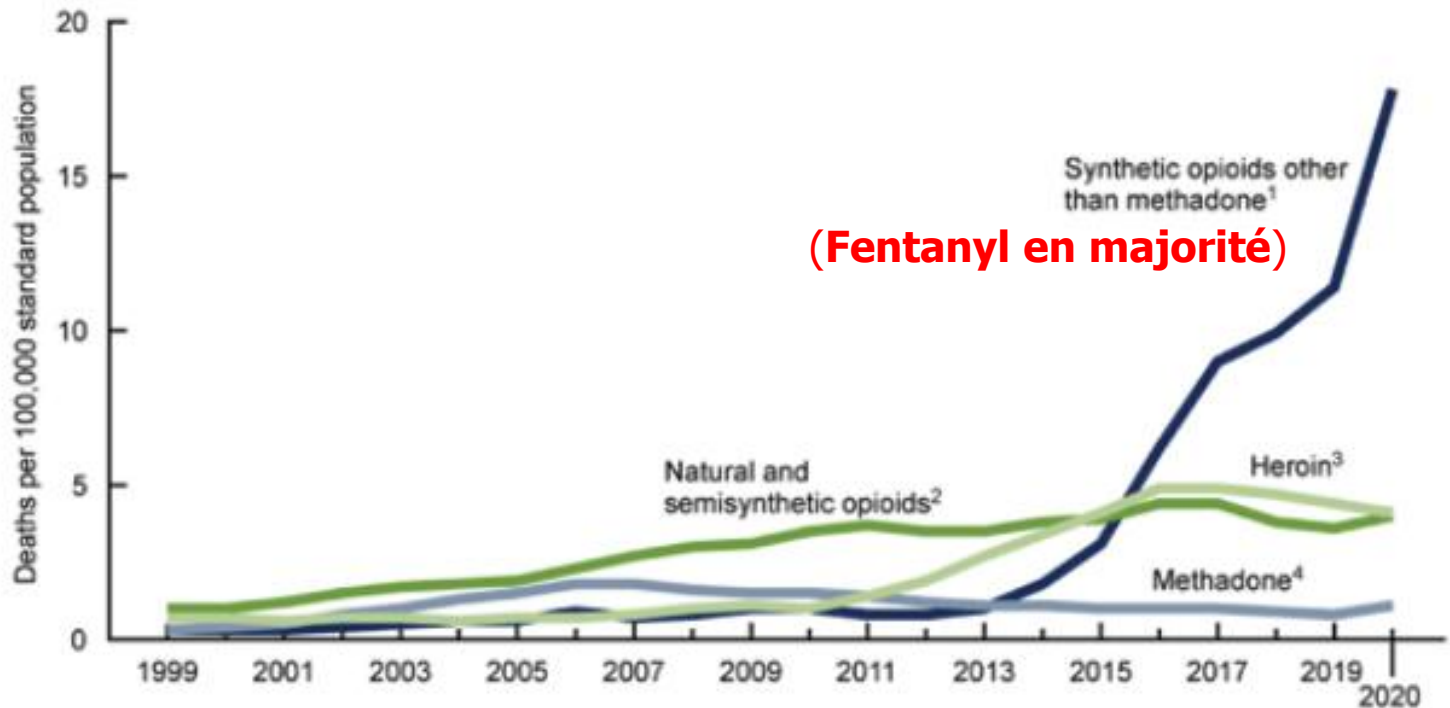


Fig. 5. Age-adjusted rates of drug overdose deaths involving opioids, by type of opioid: United States, 1999–2020.

Source: National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, Mortality.

Abus d'opioïdes

Données les plus récentes

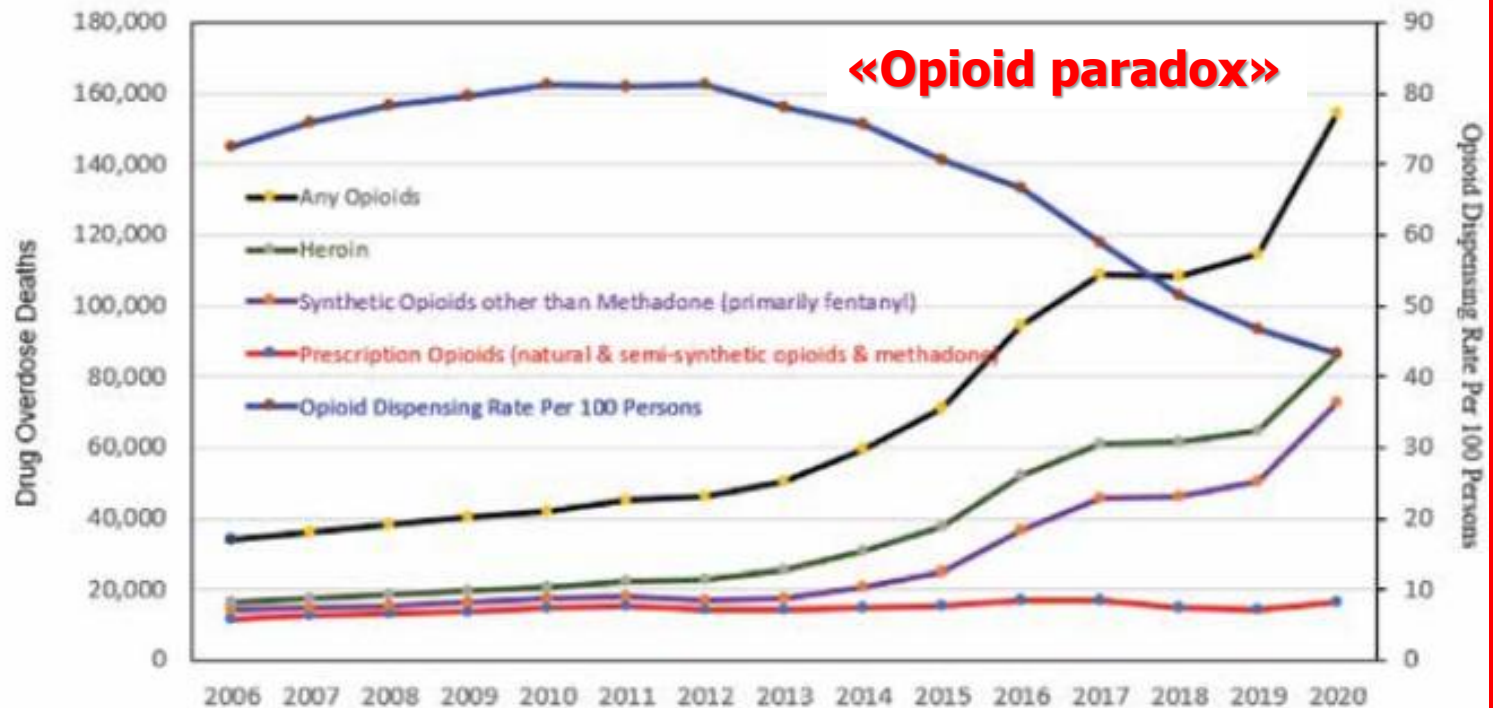


Fig. 8. *The opioid paradox. Opioid prescriptions are declining while opioid overdose deaths are increasing.*

Source: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db428.htm>
<https://www.cdc.gov/drugoverdose/rxrate-maps/index.html>
Accessed on 1/25/2022

Abus d'opioïdes

Données les plus récentes

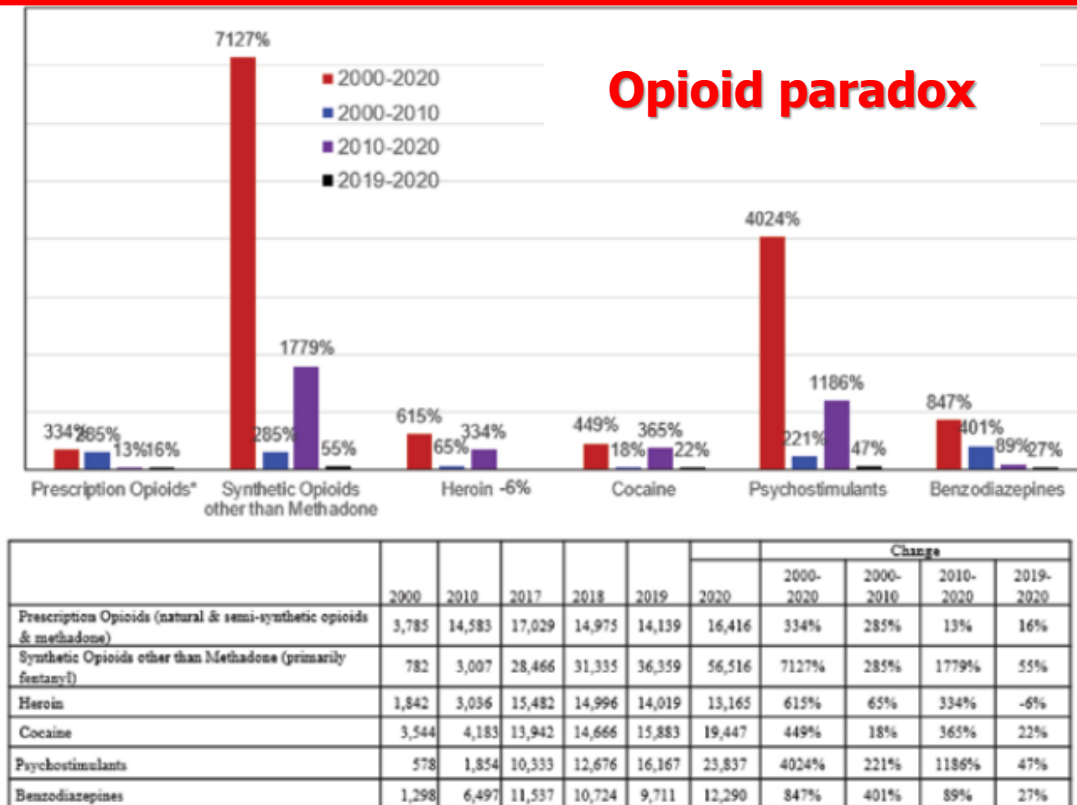


Fig. 9. Quantification of opioid deaths 2000-2020.

Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2020 on CDC WONDER Online Database, released 12/2021. Accessed on 1/25/2022
<https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db428.htm>

Abus d'opioïdes

Données les plus récentes

EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY
2022, VOL. 15, NO. 9, 1081–1094
<https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2114898>



REVIEW

OPEN ACCESS

Opioid epidemic: lessons learned and updated recommendations for misuse involving prescription versus non-prescription opioids

Ajda Bedene ^{a,b}, Albert Dahan ^b, Frits R. Rosendaal^a and Eveline L.A. van Dorp^b

^aDepartment of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ^bDepartment of Anesthesiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

ABSTRACT

Introduction: In the past decades, the opioid crisis has heavily impacted parts of the US society and has been followed by an increase in the use of opioids worldwide. It is of paramount importance that we explore the origins of the US opioid epidemic to develop best practices to tackle the rising tide of opioid overdoses.

Areas covered: In this expert review, we discuss opioid (over)prescription, change in perception of pain, and false advertisement of opioid safety as the leading causes of the US opioid epidemic. Then, we review the evidence about opioid dependence and addiction potential and provide current knowledge about predictors of aberrant opioid-related behavior. Lastly, we discuss different approaches that were considered or undertaken to combat the rising tide of opioid-related deaths by regulatory bodies, pharmaceutical companies, and health-care professionals. For this expert review, we considered published articles relevant to the topic under investigation that we retrieved from Medline or Google scholar electronic database.

Expert opinion: The opioid epidemic is a dynamic process with many underlying mechanisms. Therefore, no single approach may be best suited to combat it. In our opinion, the best way forward is to employ multiple strategies to tackle different underlying mechanisms.

ARTICLE HISTORY

Received 20 May 2022
Accepted 15 August 2022

KEYWORDS

Opioid epidemic; the US opioid epidemic; opioid use disorder; risk factors; interventions; pharmacoepidemiology; substance abuse

Abus d'opioïdes

- **Problématique de santé publique** majeure, complexe et multifactorielle
 - Patients
 - Médecins et pharmaciens (prescripteurs)
 - Système de santé (monitoring)
 - Réglementations
 - Molécules....
- **Adaptation et/ou activation à long terme** du **circuit neuronal de récompense** (axe **dopaminergique**) a/n du **système mésocorticolimbique** → **changements comportementaux**

Abus d'opioïdes

Facteurs de risque - Prédicteurs

- **Facteurs démographiques**
 - Jeune âge
 - Homme
- **Comorbidités psychiatriques**
 - Dépression
 - Anxiété, troubles de panique
 - PTSD (post-traumatic stress disorder)
 - Troubles de personnalité
- **ATCD personnels d'abus de substance** (Alcool, tabac, cannabis, opioïde, drogue illégale...)
- **ATCD d'abus sexuel en préadolescence**

Abus d'opioïdes

Que devrions-nous faire?

- **Réglementations, recommandations et guides**
 - Meilleure gestion des indications de prescription, de la quantité et de la durée
 - «CDC guidelines» en 2016
 - **Guide canadien en 2017**
- **Solutions pharmacologiques physiques/chimiques**
 - **Formulations résistantes à l'abus**
 - **Ajout d'antagoniste (naloxone)**
 - Autres alternatives pour éviter de prescrire opioïdes ?
 - **Kit** à domicile **de naloxone** (IV, IM, IN (intranasale))
- **Éducation des patients** (attentes, habitudes saines...)

Abus d'opioïdes

Questionnaire ORT

Outil d'évaluation du risque de dépendance aux opioïdes

(Comprend des valeurs ponctuelles pour déterminer le score total)

Cocher chaque case qui s'applique

Antécédents familiaux d'abus de drogue:	Femme	Homme
Alcool	☐ 1	☐ 3
Drogues illégales	☐ 2	☐ 3
Médicaments d'ordonnance	☐ 4	☐ 4

Antécédents personnels d'abus de drogues:	Femme	Homme
Alcool	☐ 3	☐ 3
Drogues illégales	☐ 4	☐ 4
Médicaments d'ordonnance	☐ 5	☐ 5

Âge (cocher la case si âgé de 16 à 45 ans)	Femme	Homme
	☐ 1	☐ 1

Antécédents d'abus sexuel à la préadolescence	Femme	Homme
	☐ 3	☐ 0

Maladie mentale	Femme	Homme
Trouble déficitaire de l'attention, trouble obsessionnel-compulsif, maladie bipolaire, schizophrénie	☐ 2	☐ 2
Dépression	☐ 1	☐ 1

Score total:

Risque faible:
≤ 3 points

Risque modéré:
3-7 points

Risque élevé:
≥ 8 points

Trouble d'usage d'opioïde («OUD»)

Box 1 American Psychiatric Association criteria for OUD

Impaired control:

1. Opioids are often taken in larger amounts or over a longer period than was intended.
2. There is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control opioid use.
3. A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the opioid, use the opioid, or recover from its effects.
4. Craving, or a strong desire or urge to use opioids.

Social impairment:

5. Recurrent opioid use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home.
6. Continued opioid use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of opioids.
7. Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of opioid use.

Risky use:

8. Recurrent opioid use in situations in which it is physically hazardous.
9. Continued opioid use despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance.

Pharmacological criteria:

10. Exhibits symptoms of tolerance (reducing effect with increasing dose).*
11. Exhibits symptoms of withdrawal (physiological symptoms due to absence of a substance typically used repeatedly).*

*10 and 11 do not apply to individuals taking chronic opioids under medical supervision.

Trouble léger:
2-3 critères

Trouble modéré:
4-5 critères

Trouble sévère:
≥ 6 critères

**Lignes directrices
canadiennes relatives à
l'utilisation des opioïdes en
douleur chronique non
cancéreuse, édition de 2017**

Lignes directrices canadiennes

Recommandation 1

Recommandation 1: Lorsqu'on envisage le traitement d'un patient atteint de douleur chronique non cancéreuse

Recommandation Forte

Nous recommandons l'optimisation de la pharmacothérapie non opioïde et du traitement non pharmacologique plutôt qu'un essai d'opioïdes

Lignes directrices canadiennes

Recommandation 2

Recommandation 2: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, sans troubles liés à l'utilisation de substances actuel ou passé et ne présentant pas d'autres troubles psychiatriques graves actuels, qui souffrent de douleur problématique et persistante malgré l'optimisation de leur traitement non opioïde

Recommandation Faible

Nous suggérons d'ajouter un essai d'opioïdes plutôt que de poursuivre le traitement sans opioïdes.

Par essai d'opioïdes, nous entendons l'amorce, le titrage et le monitoring de la réaction du patient, avec interruption du traitement opioïde si aucune amélioration importante du contrôle de la douleur ou de la capacité fonctionnelle n'est obtenue. Les études ayant identifié les troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque d'effets indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9. Les maladies mentales les plus fréquemment identifiées dans les études comme étant des facteurs de risque de pronostics indésirables étaient l'anxiété et la dépression, y compris les définitions de la CIM-9, ainsi que les « diagnostics psychiatriques », les « troubles de l'humeur », et l'état de stress post-traumatique.

Lignes directrices canadiennes

Recommandation 3

Recommandation 3: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et de troubles actifs liés à l'utilisation de substances

Recommandation Forte

CONTRE

Nous recommandons de ne pas utiliser d'opioïdes.

Les cliniciens devraient participer au traitement des troubles sous-jacents liés à l'utilisation de substances, s'ils ne sont pas déjà pris en charge. Les études ayant identifié les troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque d'effets indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9.

Lignes directrices canadiennes

Recommandation 4

Recommandation 4: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et d'un trouble psychiatrique actif dont le traitement non opioïde a déjà été optimisé, et qui continuent de souffrir de douleur problématique persistante

Recommandation Faible

Nous suggérons de stabiliser le trouble psychiatrique avant d'envisager un essai d'opioïdes

Lignes directrices canadiennes

Recommandation 5

Recommandation 5: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et présentant des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances, dont le traitement non opioïde a été optimisé et qui souffrent de douleur problématique persistante

Recommandation Faible

Nous suggérons de poursuivre le traitement non opioïde plutôt que d'amorcer un essai d'opioïdes.

Les études ayant identifié des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque de pronostics indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9.

Lignes directrices canadiennes

Recommandations 6-7

Recommandations 6 et 7: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse amorçant un traitement opioïde

Recommandation Forte

Dose quotidienne (MEQ) de 90 mg et moins

Recommandation 6: nous recommandons de restreindre la dose prescrite à moins de 90 mg d'équivalents morphine par jour plutôt que de ne pas fixer de limite supérieure ou d'établir un seuil posologique plus élevé.

Certains patients pourraient tirer des avantages importants de doses supérieures à 90 mg d'équivalents morphine. Ainsi, pour certains patients, il pourrait être utile de consulter un collègue pour obtenir un deuxième avis concernant l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 90 mg d'équivalents morphine.

Recommandation Faible

Recommandation 7: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse amorçant un traitement opioïde, nous recommandons de restreindre la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalents morphine par jour.

La recommandation faible de restreindre la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalents morphine par jour tient compte du fait qu'il est probable que certains patients accepteraient les risques accrus associés à une dose supérieure à 50 mg contre la promesse potentielle d'un meilleur contrôle de la douleur.

Lignes directrices canadiennes

Recommandation 8

Recommandation 8: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et utilisant actuellement des opioïdes qui souffrent de douleur problématique persistante et/ou d'effets secondaires problématiques

Recommandation Faible

Nous suggérons de procéder à une rotation vers d'autres opioïdes plutôt que de poursuivre le traitement avec le même opioïde.

Chez ces patients, la rotation peut s'effectuer en parallèle avec, et comme méthode pour faciliter, la réduction de dose.

Lignes directrices canadiennes

Recommandation 9

Recommandation 9: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et utilisant actuellement 90 mg ou plus d'équivalents morphine d'opioïdes par jour

Recommandation Faible

Nous suggérons de réduire progressivement les opioïdes à la dose efficace la plus faible, diminuant potentiellement jusqu'à l'interruption de traitement, plutôt que de n'effectuer aucun changement au traitement opioïde.

Certains patients pourraient ressentir une augmentation significative de leur douleur ou une réduction de leur capacité fonctionnelle; ces effets peuvent persister plus d'un mois après une légère réduction de la dose; la réduction progressive peut être momentanément suspendue, voire potentiellement abandonnée, chez de tels patients.

Lignes directrices canadiennes

Recommandation 10

Recommandation 10: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse utilisant des opioïdes et confrontés à d'importants défis en matière de réduction progressive

Recommandation Forte

Nous recommandons un programme multidisciplinaire formel.

Conscients du coût des programmes multidisciplinaires formels de réduction des opioïdes et de leurs disponibilités et capacités actuelles limitées, une alternative serait de mettre en œuvre une collaboration multidisciplinaire coordonnée incluant plusieurs professionnels de la santé vers lesquels les médecins pourraient se tourner selon leur disponibilité (notamment, sans s'y limiter : médecins de soins primaires, infirmiers, pharmaciens, physiothérapeutes, chiropraticiens, kinésiothérapeutes, ergothérapeutes, psychiatres et psychologues).

Lignes directrices canadiennes

Autres recommandations

6 - Énoncés des meilleures pratiques

Consentement éclairé

Recommandation De Pratique Clinique

Il est essentiel d'obtenir le consentement éclairé du patient avant d'amorcer un traitement opioïde pour la douleur chronique non cancéreuse. Une discussion au sujet des bienfaits, effets indésirables et complications potentiels facilitera la prise de décision partagée quant à savoir s'il convient d'amorcer un traitement opioïde ou non.

Monitoring

Recommandation De Pratique Clinique

Les cliniciens doivent surveiller la réponse au traitement de leurs patients de douleur chronique non cancéreuse sous traitement opioïde et ajuster le traitement, le cas échéant.

Contre-indications

Recommandation De Pratique Clinique

Les cliniciens ayant des patients de douleur chronique non cancéreuse auxquels des opioïdes ont été prescrits doivent prendre en charge toute contre-indication potentielle et échanger toute information pertinente avec le médecin de famille (si ce n'est pas eux) et/ou le pharmacien du patient.

Lignes directrices canadiennes

Conseils d'experts

- Restriction des **quantités** d'opioïdes prescrits
- Opioïdes à **libération** immédiate versus contrôlée
- **Prescription concomitante** avec les opioïdes (BZD)
- **Apnée du sommeil** (↓ dose et traiter apnée PRN)
- **Hypogonadisme** (↓ dose et traiter)
- **Dépistage** de **drogues dans l'urine** (annuellement ou plus fréquemment si nécessaire)
- **Contrat thérapeutique**/«Pharmacie Alert»
- **Préparations «tamper resistant»** (coût?)
- Programme d'échange de **timbres de fentanyl** (↓ abus)
- **Kit de naloxone** à domicile (selon risques)

Opioïde « idéal »

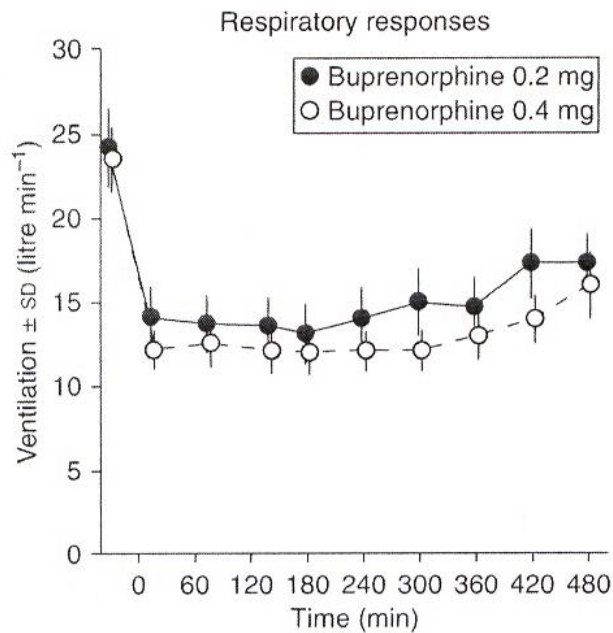
- Administration facile
- Absorption facile
- Atteinte rapide de l'état d'équilibre
- Pas de métabolites actifs
- Peu/pas d'interactions médicamenteuses
- Peu d'effets secondaires
- Approprié pour dysfonctions rénale, hépatique
- Convenable à l'expérience du patient
- Choix selon caractéristiques de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

QUESTIONS ?

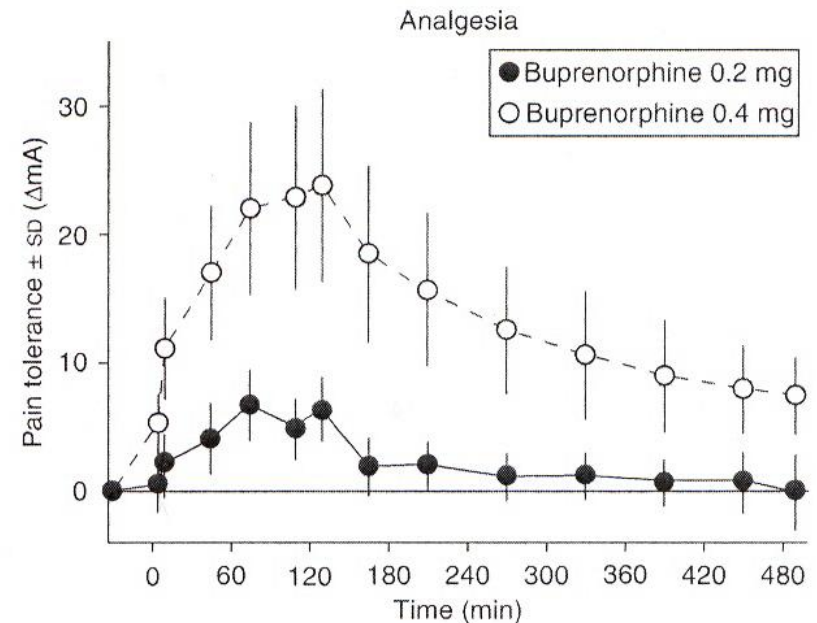
COMMENTAIRES ?

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