

**Cours de Sciences de Base  
Département d'Anesthésiologie**

**PHARMACOLOGIE  
DES OPIOÏDES**



**Pierre Beaulieu MD PhD**

29 novembre 2006

**PLAN DE COURS**

- Introduction
- Opioides
  - Récepteurs
- Dérivés endogènes
- Pharmacologie clinique
  - Effets analgésiques et autres
  - Effets secondaires
- Opioides en anesthésie
  - rémifentanil



## OBJECTIFS

- Définir les différentes classes de récepteurs opioïdes et leurs ligands endogènes
- Expliquer le mécanisme d'action des opioïdes au niveau central, spinal et périphérique et au niveau des voies de signalisation cellulaire
- Identifier la pharmacologie clinique de la morphine (voies d'administration, métabolisme, élimination...) et de ses dérivés les plus couramment utilisés en pratique clinique
- Évaluer les effets secondaires des opioïdes et leur prise en charge par un traitement approprié
- Indiquer la pharmacologie des antagonistes opioïdes

## HISTOIRE DES OPIOÏDES

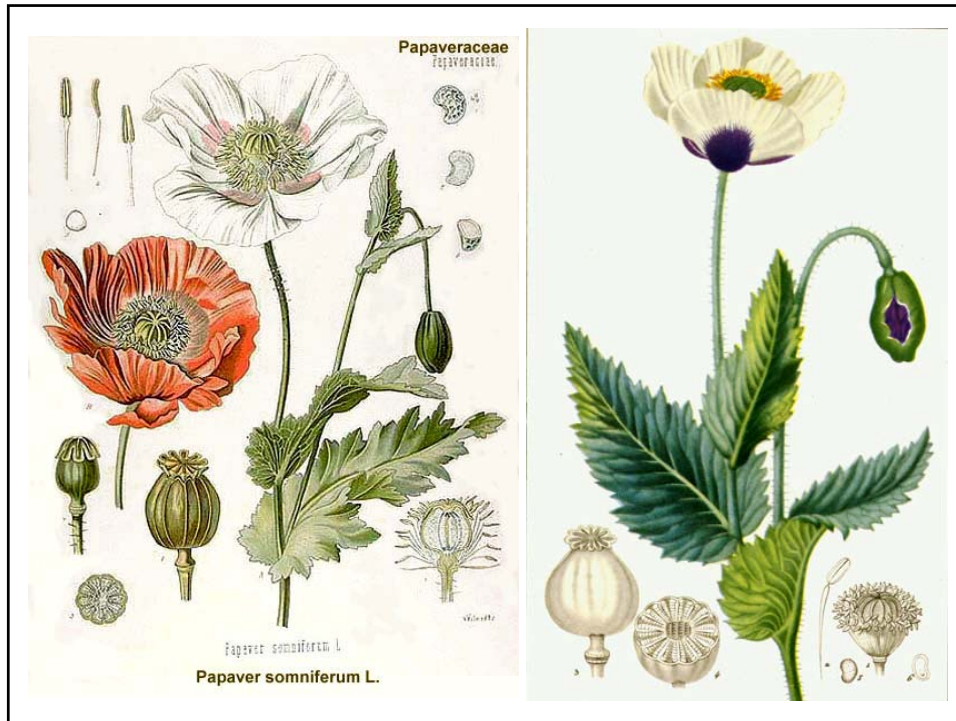
- Environ 5000 ans avant J.-C. les Sumériens cultivaient le pavot pour en extraire l'opium à des fins religieuses et médicinales
- En 1817, Sertürner extrait le principe actif de l'opium qu'il nomme *morphine*, de Morphée, dieu du sommeil
- Codéine isolée de l'opium quelques années après
- Vers 1850 morphine utilisée durant guerre de la France et la Prusse et aussi pendant la guerre civile américaine
- En 1901, Katawata injecte de la morphine en intrathécal
- Dérivés synthétiques produits
- Récepteurs morphiniques découverts dans les années 70
- Ligands endogènes
- Clonage des récepteurs morphiniques



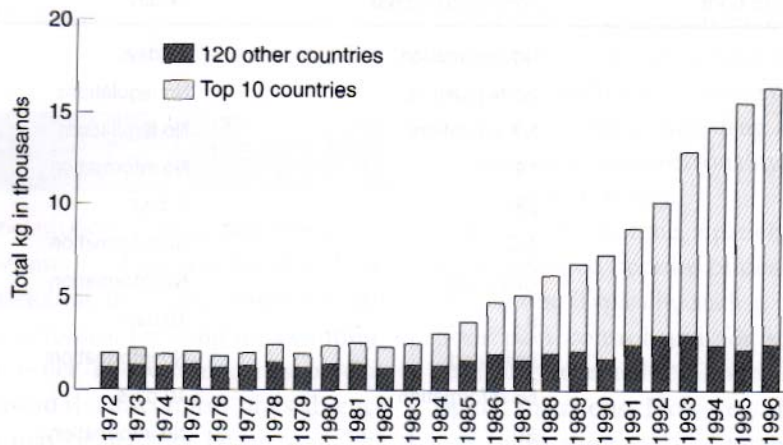
## DÉFINITIONS

- **OPIUM**
  - extrait de la plante (pavot)  
*Papaver somniferum*
- **OPIACÉS**
  - terme plus ancien
  - s'applique aux substances morphiniques synthétiques qui ont une structure non peptidique
- **OPIOÏDES**
  - toute substance, endogène ou synthétique, qui produit des effets similaires à la morphine et qui sont bloqués par un antagoniste (naloxone)





## CONSOMMATION MORPHINIQUE



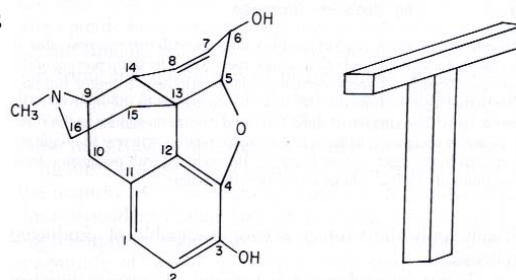
# OPIOÏDES et OMS

Step I	Step II	Step III
<b>Non-opioid analgesics</b>	<b>Weak opioids</b>	<b>Strong opioids</b>
Acetylsalicylic acid	Tramadol	Morphine
Ibuprofen	Tilidine (+Naloxone)	Oxycodone
Diclofenac	Dihydrocodeine	Buprenorphine
Paracetamol	Codeine combinations	Fentanyl
Metamizol	Pethidine	Hydromorphone
± Adjuvant drugs	± Non-opioid analgesics ± Adjuvant drugs	± Non-opioid analgesics ± Adjuvant drugs

*The three-step analgesic ladder, adapted from Cancer Pain Relief, World Health Organisation, Geneva, 1996*

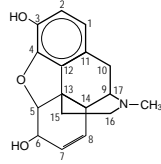
## STRUCTURE DE LA MORPHINE

- L'opium contient de nombreux **alcaloïdes** reliés à la morphine: codéine, thebaïne, papavérine
- Structure de la morphine en 1902
  - dérivé phénanthrène
  - 2 anneaux «plan»
  - 2 anneaux aliphatiques

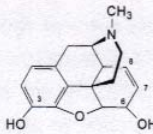




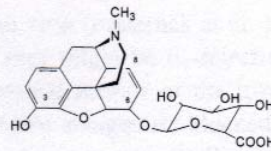
# MORPHINE ET ANALOGUES



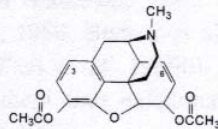
Nom générique	Radical et position*			Autres modifications†
	3	6	17	
Morphine	—OH	—OH	—CH <sub>3</sub>	—
Héroïne	—OCOCH <sub>3</sub>	—OCOCH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	—
Hydromorphone	—OH	O	—CH <sub>3</sub>	(1)
Oxymorphone	—OH	O	—CH <sub>3</sub>	(1), (2)
Codéine	—OCH <sub>3</sub>	—OH	—CH <sub>3</sub>	—
Hydrocodone	—OCH <sub>3</sub>	O	—CH <sub>3</sub>	(1)
Oxycodone	—OCH <sub>3</sub>	O	—CH <sub>3</sub>	(1), (2)
Nalorphine	—OH	—OH	—CH <sub>2</sub> CH CH <sub>2</sub>	—
Naloxone	—OH	O	—CH <sub>2</sub> CH CH <sub>2</sub>	(1), (2)
Naltrexone	—OH	O	—CH <sub>2</sub>	(1), (2)
Buprénorphine	—OH	—OCH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub>	—
Nalbuphine	—OH	—OH	—CH <sub>2</sub>	(1), (2)



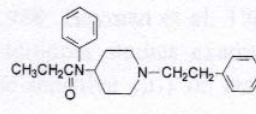
Morphine



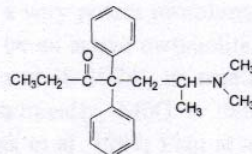
Morphine 6β-Glucuronide



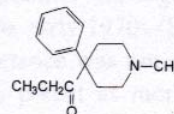
Heroin



Fentanyl



Methadone



Meperidine

## Classification des opioïdes

- **Naturels**
  - morphine
  - codéine
  - thébaïne
  - noscapine
  - papavérine
- **Semi-synthétiques**
  - héroïne
  - buprénorphine
- **Synthétiques**
  - fentanyl
  - méthadone

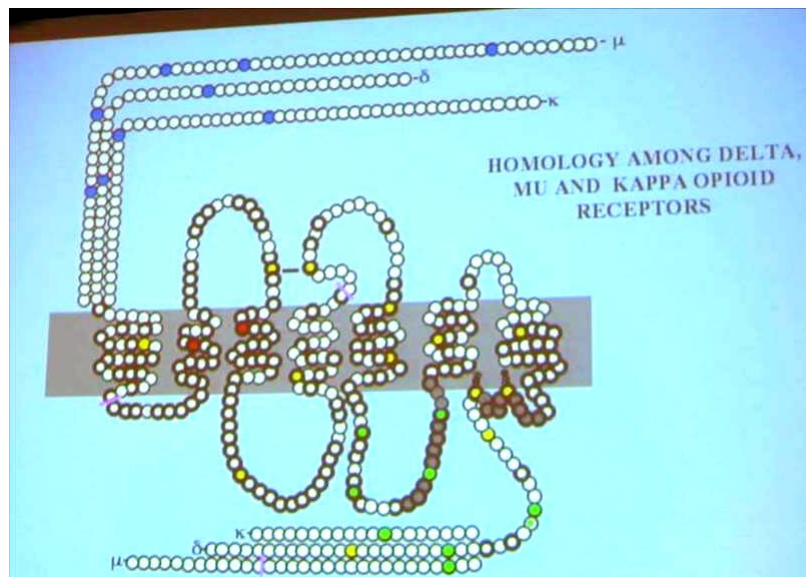
## RÉCEPTEURS OPIOÏDES

- Snyder et coll. (1973) études de liaison spécifiques
- 4 types de récepteurs opioïdes  **$\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , ORL1**
  - récepteur  $\sigma$ : effets «dysphoriques», pentazocine = agoniste - pas récepteurs opioïdes
- Clonage  **$\delta$**  (Evans et al., 1992; Kieffer et al., 1992),  **$\mu$**  (Yasuda et al., 1993),  **$\kappa$**  (Chen et al., 1993), **ORL1** (NOP receptor) (Mollereau et al., 1994)
- **Peptides endogènes**:  $\beta$ -endorphines, endomorphine-1 et endomorphine-2 (Zadina et al., 1997), enképhalines, dynorphines, et orphanine FQ / nociceptine ou N/OFQ peptide

## CLASSIFICATION DES RÉCEPTEURS OPIOÏDES

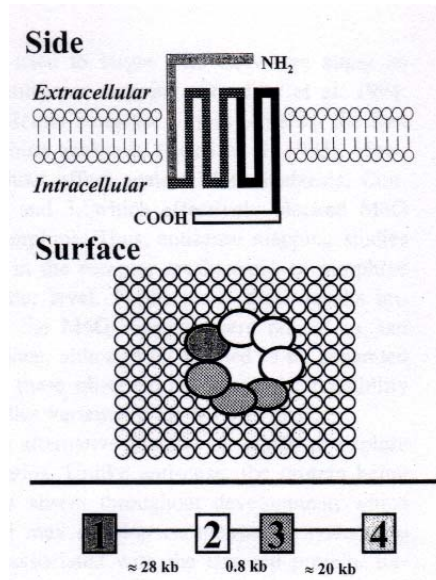
Pharmacologie classique	IUPHAR	Biologie	IUPHAR révisée
$\delta$	<b>OP<sub>1</sub></b>	<b>DOR</b>	<b>DOP</b>
$\kappa$	<b>OP<sub>2</sub></b>	<b>KOR</b>	<b>KOP</b>
$\mu$	<b>OP<sub>3</sub></b>	<b>MOR</b>	<b>MOP</b>
<b>ORL1</b>	<b>OP<sub>4</sub></b>	<b>NOR</b>	<b>NOP</b>

- IUPHAR = International Union of Pharmacology; DOR: d pour vas **d**eferens;
- KOR: k pour **k**etocyclazocine; MOR: m pour **m**orphine; NOR: n pour **n**ociceptine

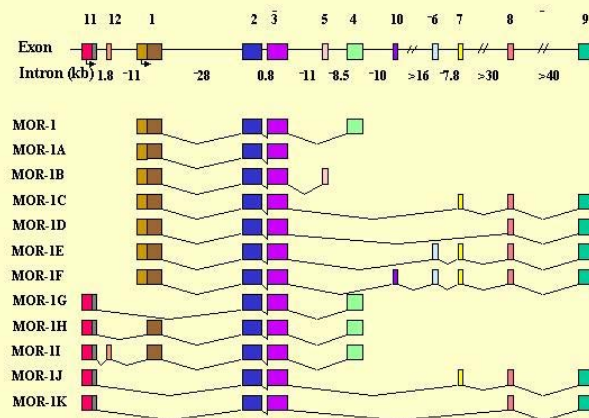




# RÉCEPTEUR $\mu$



# Récepteur(s) $\mu$ ou MOR ...



## AGONISTES ET ANTAGONISTES OPIOÏDES

- **Agonistes purs**
  - morphine, fentanyl, mépéridine
  - agonistes faibles = codéine, méthadone, dextropropoxyphène
- **Agonistes partiels et agoniste-antagonistes mixtes**
  - nalorphine, pentazocine, buprénorphine, nalbuphine
- **Antagonistes**
  - naloxone, naltrexone

Interactions des opio�ides avec les récepteurs	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Morphine, codéine, oxymorphone, dextropropoxyphène	+++	+	+
Méthadone	+++	-	-
M�p�ridine	++	+	+
Fentanyl, sufentanil	+++	+	-
Buprénorphine	(+++)	-	++
Pentazocine	+	+	++
Nalbuphine	+	+	(++)
Nalorphine	++	-	(++)
<i>Naloxone</i>	+++	+	++

+ agoniste; + antagoniste; ( ) agoniste partiel

**TABLEAU 2.1 Classification des opioïdes**

Origine des composés	Propriété	Activité
<b>Naturels</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• morphine</li> <li>• codéine</li> <li>• thébaïne</li> <li>• noscapine</li> </ul>	<b>Agonistes purs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• morphine</li> <li>• fentanyl</li> <li>• hydromorphone</li> </ul>	<b>Forte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• morphine</li> <li>• fentanyl</li> <li>• hydromorphone</li> </ul>
<b>Semi-synthétiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• héroïne (diacétylmorphine)</li> <li>• dérivés de la thébaïne</li> <li>• dihydromorphone</li> </ul>	<b>Agonistes partiels</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• buprénorphine</li> </ul>	<b>Intermédiaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• buprénorphine</li> <li>• nalbuphine</li> </ul>
<b>Synthétiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• benzomorphanes (pentazocine)</li> <li>• phénylpipéridines (fentanyl et congénères, péthidine ou mépéridine)</li> <li>• diphénylpropylamine (méthadone)</li> </ul>	<b>Agonistes-antagonistes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pentazocine</li> <li>• nalbuphine</li> </ul> <b>Activité mixte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• péthidine ou mépéridine</li> <li>• tramadol</li> </ul>	<b>Faible</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• codéine</li> <li>• dextropropoxyphène</li> </ul>

*Modifié d'après Bailey et coll., 2000<sup>3</sup>*

**Table 51.7 Opioid receptor affinities:  $K_i$  ( $\mu\text{M}$ ) values<sup>1</sup> (from Raffa et al 1992 with permission)**

	$OP_1$ ( $\delta$ )	$OP_2$ ( $\kappa$ )	$OP_3$ ( $\mu$ )
Morphine	0.09	0.6	0.0003
Dextropropoxyphène	0.38	1.2	0.03
Codeine	5	6	0.2
Tramadol	58	43	2

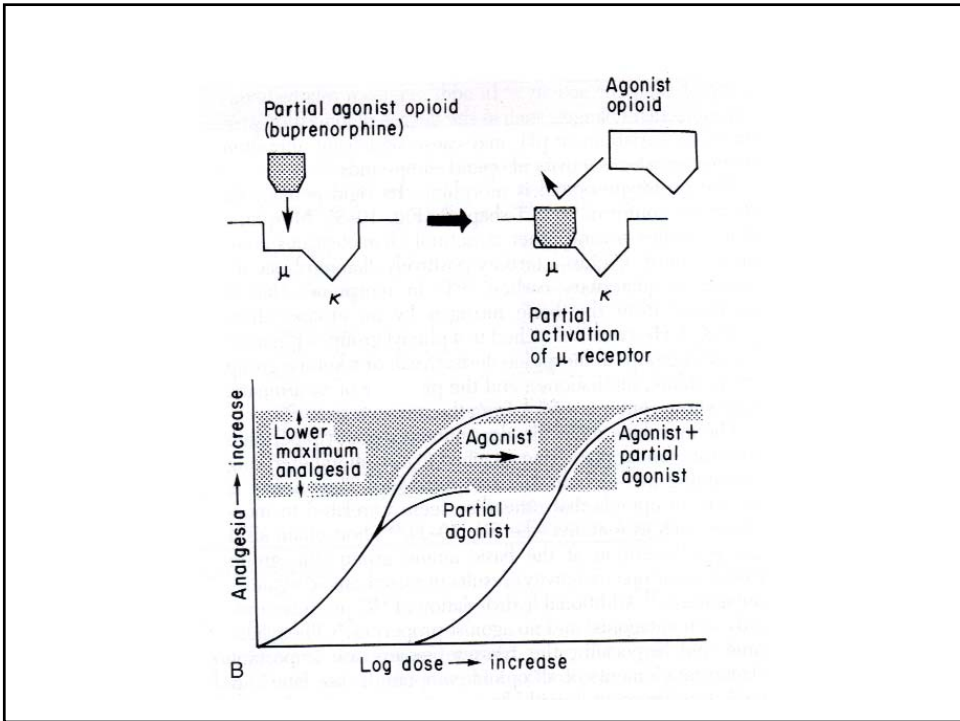
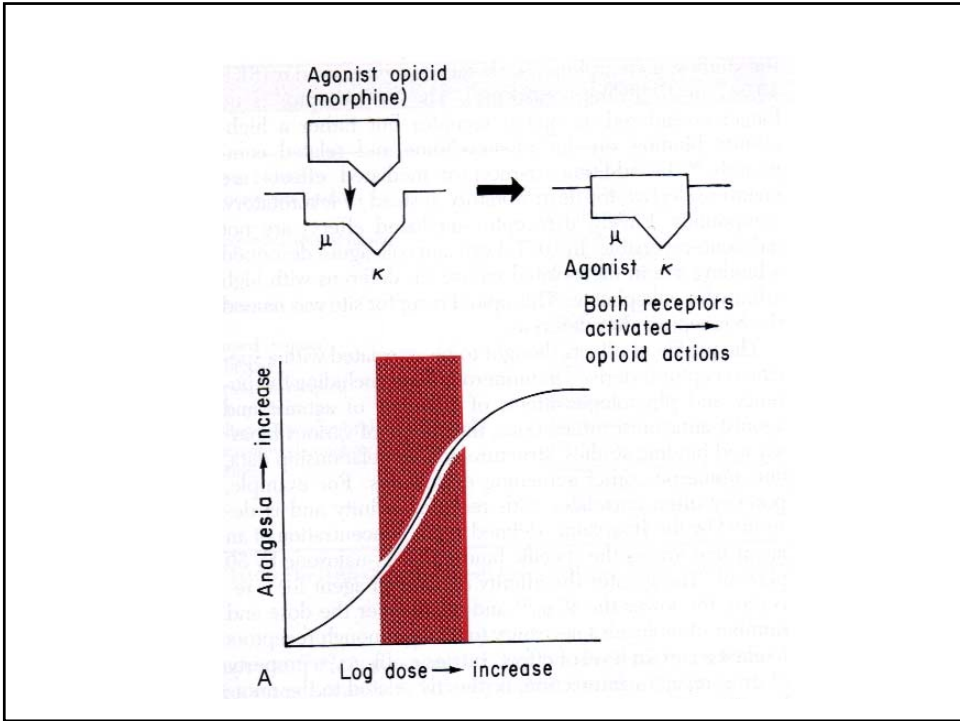
<sup>1</sup>The lower the  $K_i$  value, the greater the receptor affinity.

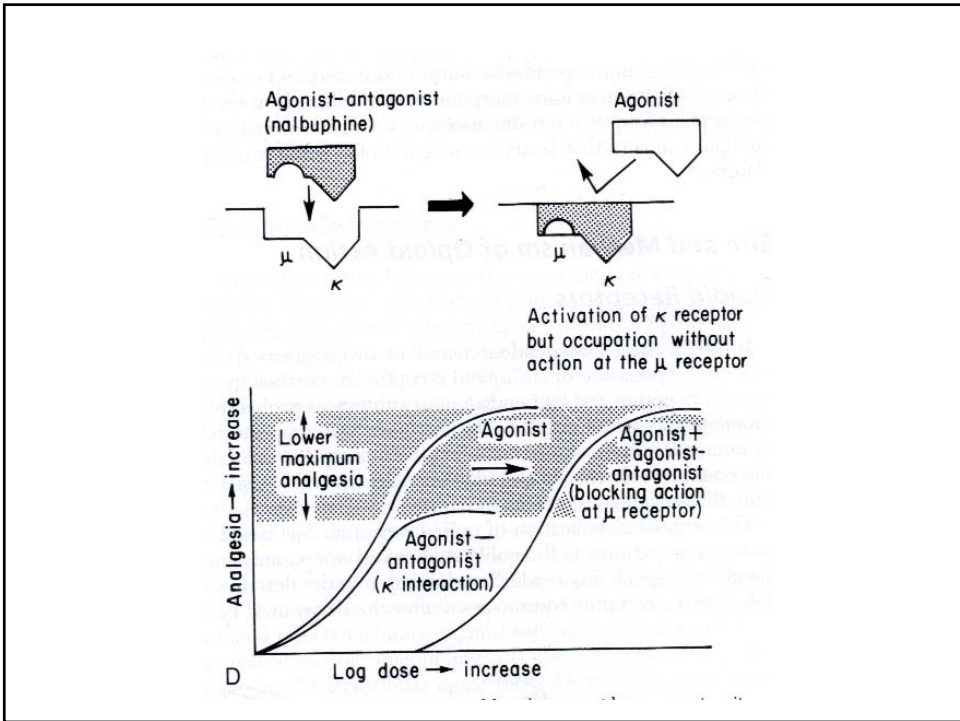
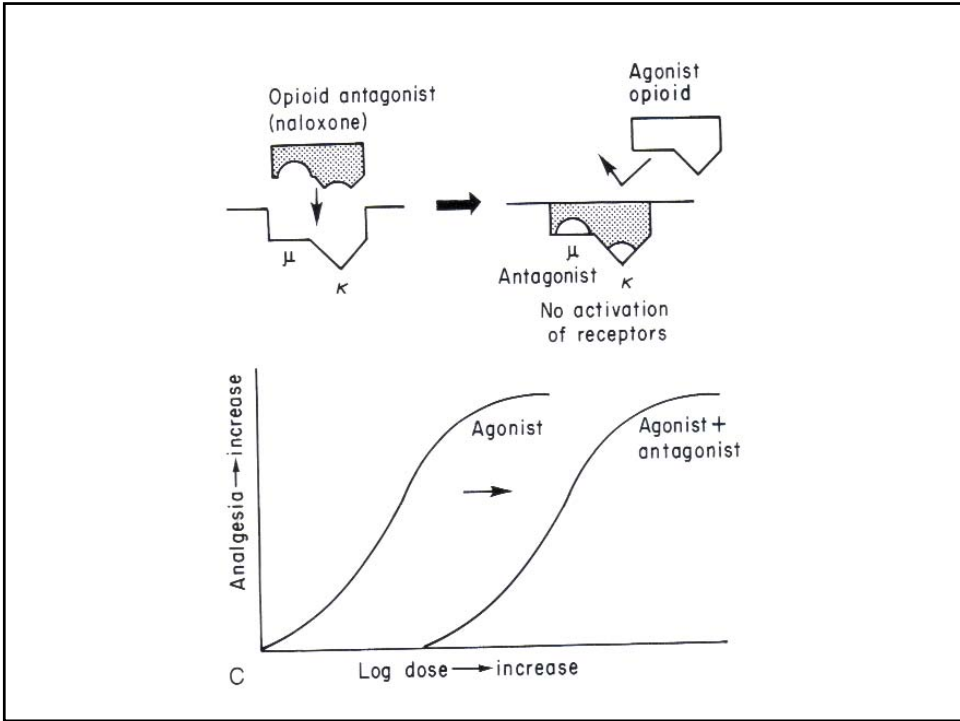
**Table 51.8 Inhibition of monoamine uptake:  $K_i$  ( $\mu\text{M}$ ) values<sup>1</sup> (from Raffa et al 1992 with permission)**

	Norepinephrine	Serotonin
Imipramine	0.0066	0.021
Tramadol	0.78	0.99
Dextropropoxyphène	} $1A^2$	$1A^2$
Codeine		
Morphine		

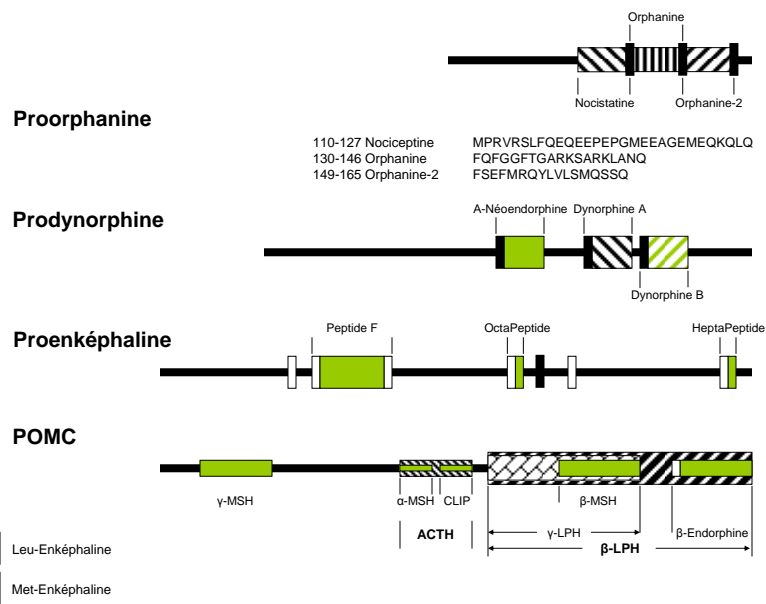
<sup>1</sup>The lower the  $K_i$  value, the greater the receptor affinity.

<sup>2</sup> $1A$  = inactive at 10  $\mu\text{M}$ .





## ORIGINE DES PEPTIDES OPIOÏDES ENDOGÈNES



### Endogenous and Synthetic Opioid Peptides

#### Selected Endogenous Opioid Peptides

[Leu <sup>5</sup> ]enkephalin	<b>Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu</b>
[Met <sup>5</sup> ]enkephalin	<b>Tyr-Gly-Gly-Phe-Met</b>
Dynorphin A	<b>Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln</b>
Dynorphin B	<b>Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr</b>
$\alpha$ -Neoendorphin	<b>Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys</b>
$\beta$ -Neoendorphin	<b>Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro</b>
$\beta_h$ -Endorphin	<b>Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu</b>

#### Novel Endogenous Opioid-Related Peptides

Orphanin FQ/Nociceptin	<b>Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln</b>
Endomorphin-1	<b>Tyr-Pro-Trp-Phe</b>
Endomorphin-2	<b>Tyr-Pro-Phe-Phe</b>



## Classification et distribution des opioïdes endogènes

Classe	Peptides	Distribution	
		SNC	Autres sites
Endorphines	$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ Endorphine	Hypothalamus Hypophyse Cortex olfactif Hippocampe	Intestin grêle Placenta Plasma
Enképhalines	Met & Leu enképhaline	Système limbique Amygdales Striatum Thalamus Moelle épinière	Tube digestif Système nerveux autonome Surrénales
Dynorphines	$\alpha$ $\beta$ Dynorphine & A B néoendorphine	Hypothalamus Hypophyse Moelle épinière	Tube digestif
<b>Endomorphine</b>			

## PEPTIDES OPIOÏDES ENDOGÈNES

Interactions des opioïdes endogènes avec leurs récepteurs	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	ORL <sub>1</sub>
$\beta$ -endorphines	+++	+++	+++	-
Leu-enképhaline	+	+++	-	-
Met-enképhaline	++	+++	-	-
Dynorphine	++	+	+++	-
Orphanine FQ / nociceptine	-	-	-	+++

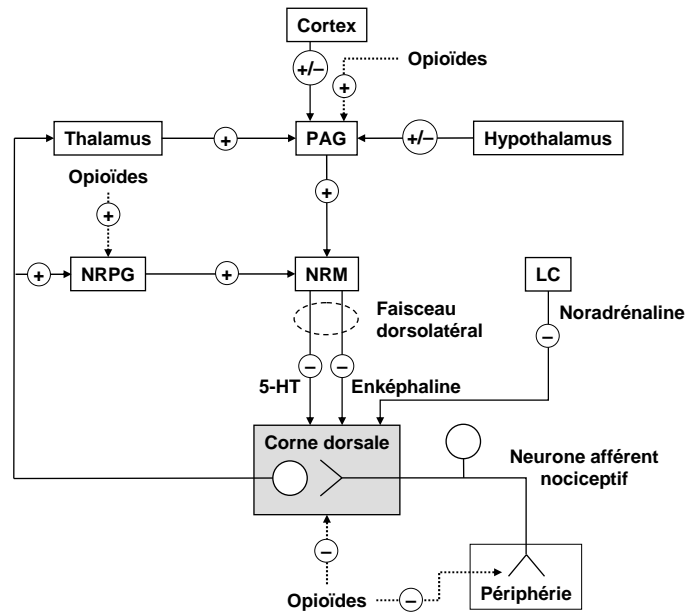
## DYNORPHINE A

- Peptide endogène avec sélectivité pour **récepteur  $\kappa$** 
  - effets analgésiques
  - concentrations physiologiques
- Possède aussi des **effets non-opioïdiques**
  - effets neurotoxiques
  - injection intrathécale produit une allodynie bloquée par des antagonistes NMDA
  - concentrations élevées

## NOCICEPTINE ET SON RÉCEPTEUR ORL<sub>1</sub>

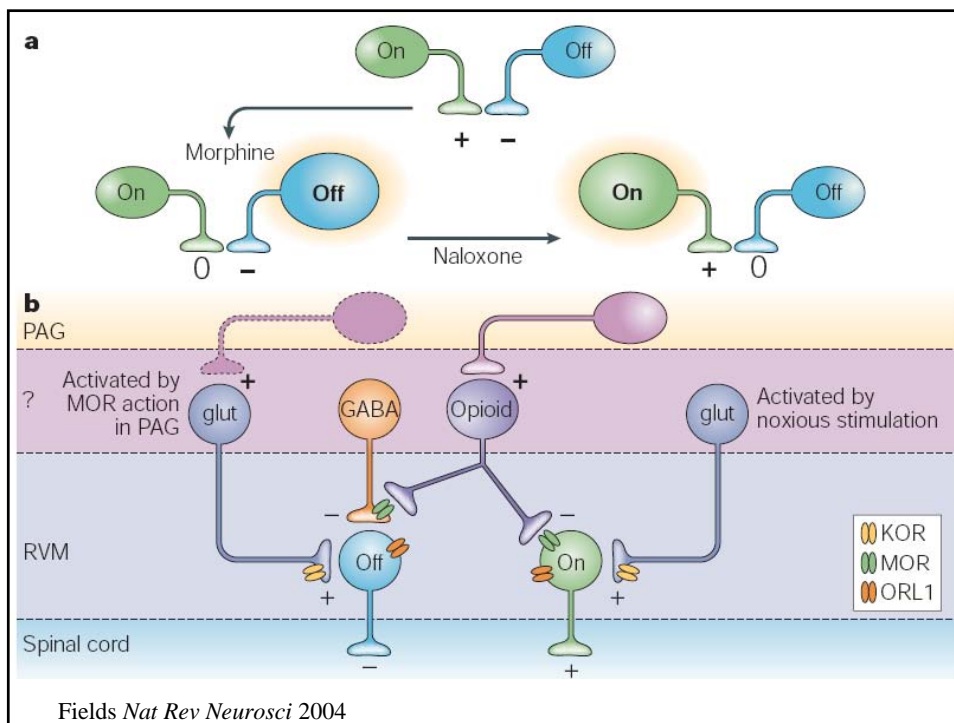
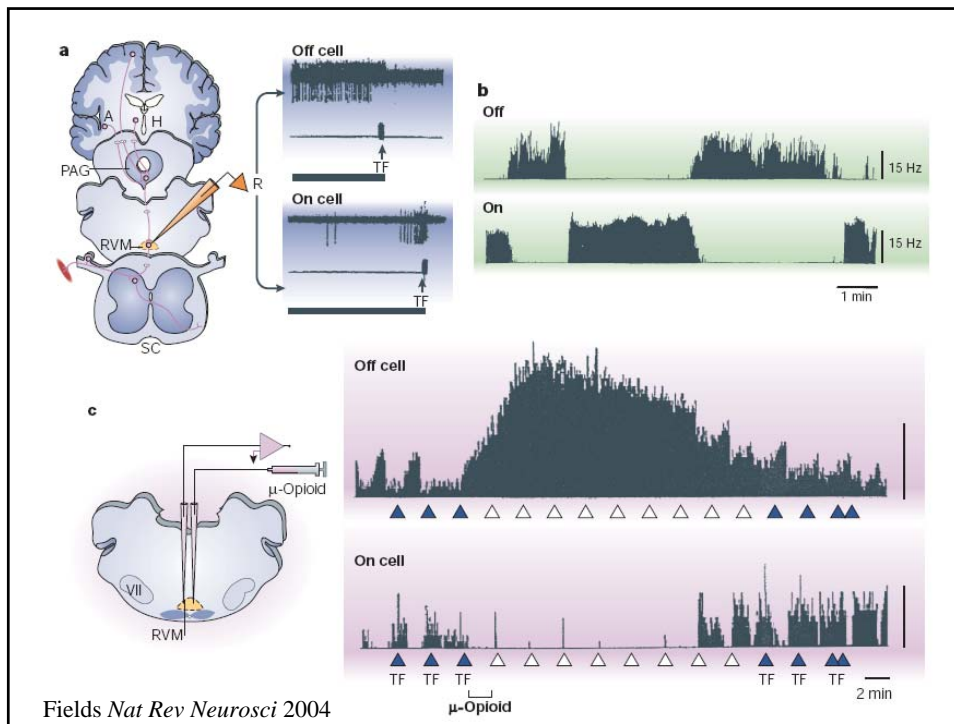
- **Effets controversés** dans la nociception / doses et voies d'administration
  - injection i.c.v. produit une analgésie
  - administration intrathécale = une hyperalgésie / allodynie
- **Expression du peptide:** couche I et II
- **Expression du récepteur**
  - cortex, thalamus, hypothalamus, raphé dorsal, locus coeruleus
  - corne dorsale de la moelle (couche I et V) et corps cellulaires des ganglions rachidiens
  - interneurones
- Également retrouvés dans corne ventrale de la moelle et système nerveux sympathique

## EFFETS DES OPIOÏDES SUR LES VOIES DE LA DOULEUR

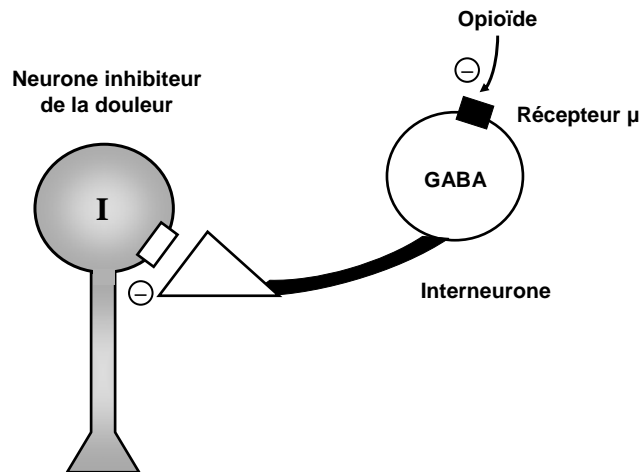


## MÉCANISME D'ACTION CENTRAL DES OPIOÏDES

- Tronc cérébral («RVM»)
  - opioïdes inhibent «on» cells et activent «off» cells
- Stimulation **parasympathique** centrale produit une analgésie (noyau du faisceau solitaire)
  - surtout pour afférences viscérales



## MÉCANISME D'ACTION CENTRAL DES OPIOÏDES

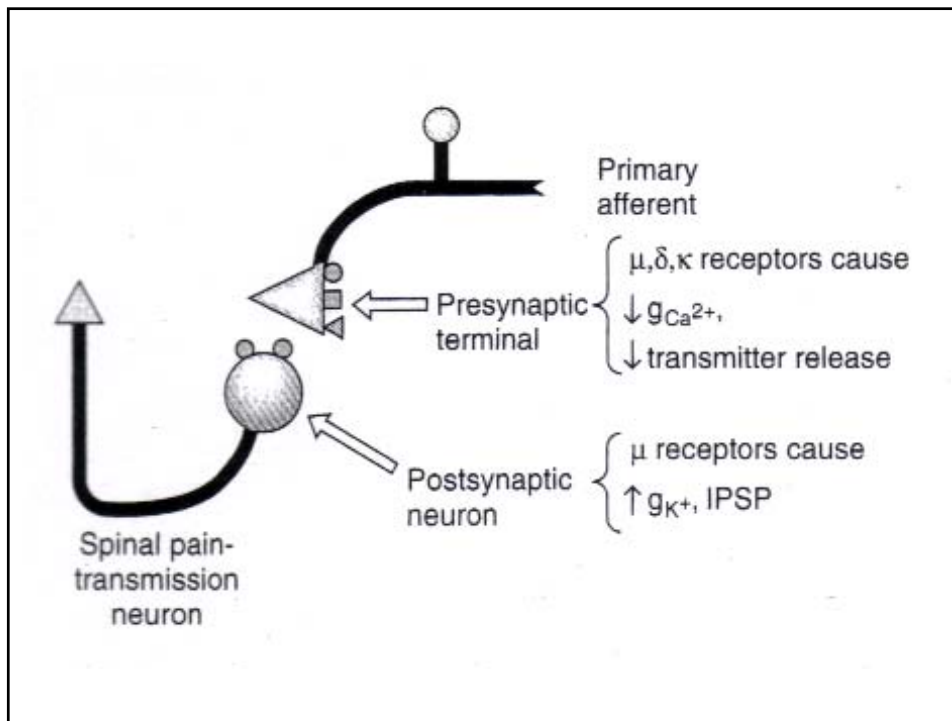


## MÉCANISME D'ACTION SPINAL DES OPIOÏDES

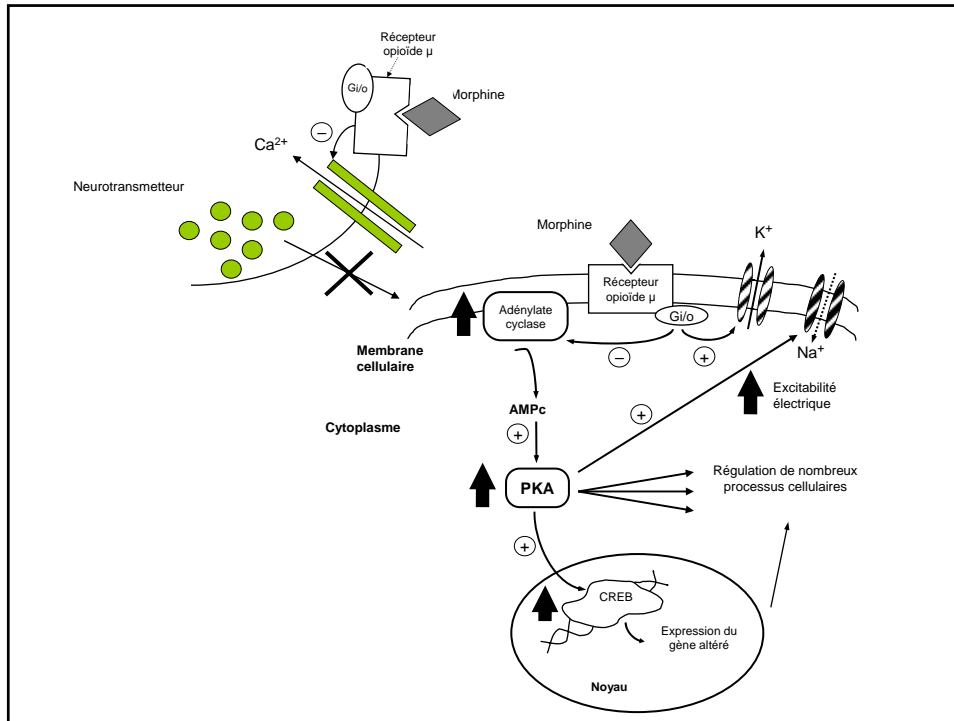
- Récepteurs morphiniques médullaires localisés surtout dans couche I et II de la moelle
  - 70-90% des récepteurs sont de type  $\mu$
  - 5 à 30% de type  $\delta$
  - 5 à 9% de type  $\kappa$
- Fibres afférentes primaires: 21% de MOR et 13.5% de DOR (Abbadie et al., 2002)
- Inhibition de la transmission des impulsions nociceptives à travers la moelle épinière
- Inhibition de la libération de la substance P par les neurones de la corne dorsale de la moelle
  - **inhibition présynaptique**

## MÉCANISMES D'ACTION DES OPIOÏDES

- Récepteurs appartiennent à la famille des **protéines G** ( $G_{i/o}$ )
  - inhibent l'adénylate cyclase et donc le contenu intracellulaire en AMPc
  - permettent l'ouverture de canaux potassiques
  - inhibent l'ouverture de canaux calciques
- Réduction de l'excitabilité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs
- **Effets inhibiteurs au niveau cellulaire**



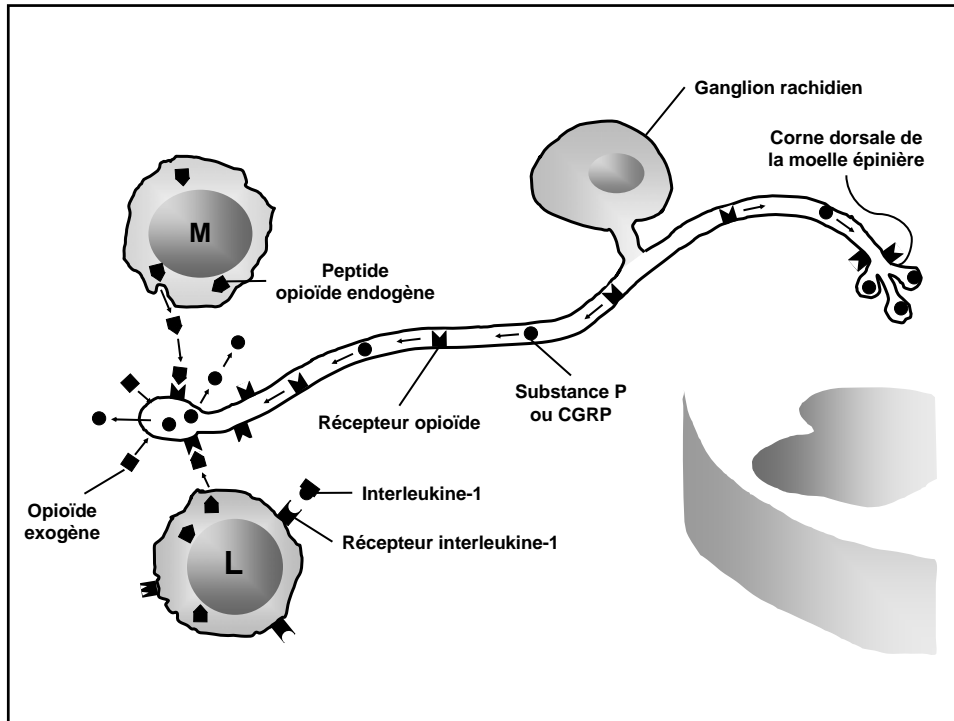




## MÉCANISME D'ACTION PÉRIPHÉRIQUE DES OPIOÏDES

(Stein & Yassouridis Pain 1997)

- Opiïdes inhibent les décharges électriques au niveau des terminaisons des nocicepteurs en périphérie
  - surtout pendant l'inflammation
  - l'expression des récepteurs opioïdes au niveau des neurones sensitifs est alors augmentée
- Morphine intra-articulaire peut donner une bonne analgésie dans la chirurgie du genou



## EFFETS DES OPIOÏDES

<b>Analgésie</b>	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
supraspinale	+++		-
spinale	++	++	+
périphérique	++	-	++
Dépression respiratoire	+++	++	-
Constriction pupillaire	++	-	+
Motilité GI réduite	++	++	+
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sédation	++	-	++
Dépendance physique	+++	-	+

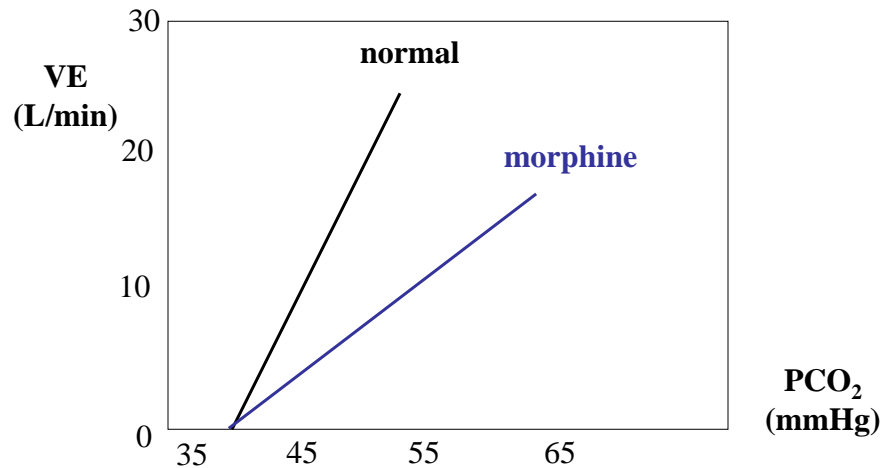
## Effets secondaires des opioïdes

- nausée/vomissements
- constipation
- somnolence
- prurit/allergie
- rétention urinaire
- myoclonies
- dépression respiratoire

## AUTRES EFFETS DES OPIOÏDES

- Morphine stimule la **libération d'histamine**
  - urticaire, prurit
  - bronchoconstriction et hypotension artérielle
- **Bradycardie et hypotension** par une action centrale
- Effets **immunosupresseurs** complexes
- **Spasmes** du muscle lisse (uretère, vessie, utérus)
- **Intoxication** = coma et dépression respiratoire

## DÉPRESSION VENTILATOIRE PAR LES OPIOÏDES



## TOLÉRANCE ET DÉPENDANCE AUX OPIOÏDES

- **Tolérance**
  - augmentation de la dose nécessaire pour obtenir le même effet pharmacologique
  - dans les 12-24h après administration de morphine
  - affecte peu la constipation et le miosis
- **Dépendance**
  - recherche compulsive de drogues qui se développe suite à l'administration répétée d'une substance
  - physique: associée à un syndrome de manque
  - psychologique («craving»)

## Degree of tolerance developed to some of the effects of the opioids

High	Moderate	Minimal or none
Analgesia Euphoria, dysphoria Mental clouding Sedation Respiratory depression Antidiuresis Nausea and vomiting Cough suppression	Bradycardia	Miosis Constipation Convulsions Antagonists actions

## PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE DES OPIOÏDES

- L'absorption orale de la morphine et de ces congénères est variable (lente et erratique)
- Effet de premier passage hépatique important pour la plupart des morphiniques
- La demi-vie plasmatique moyenne est de 3-6 heures
- Inactivation par métabolisme hépatique (conjugaison en glucuronide)
- Recirculation entérohépatique
- Élimination urinaire

## VOIES D'ADMINISTRATION DES OPIOÏDES

- Intraveineuse: injection unique, perf. continue, ACP
- Sous-cutanée
- Intramusculaire
- Orale
- Sub-linguale: buprénorphine
- Transdermique: fentanyl, buprénorphine
- Sucettes / intranasal: fentanyl
- Rachidienne: épidurale, rachianesthésie
- Spray: morphine
- Suppositoires

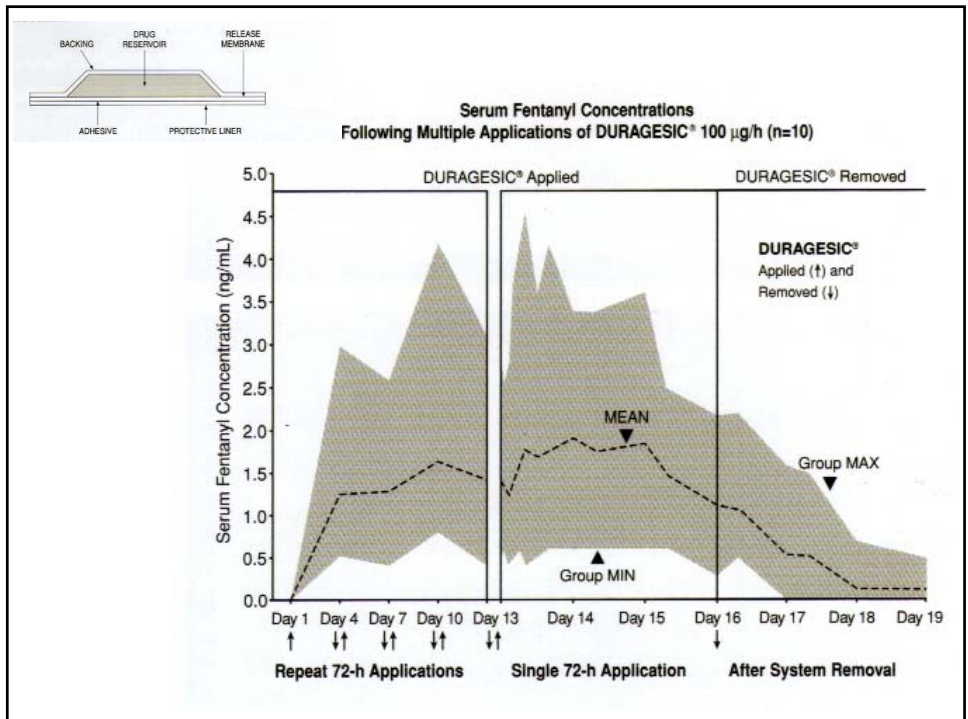
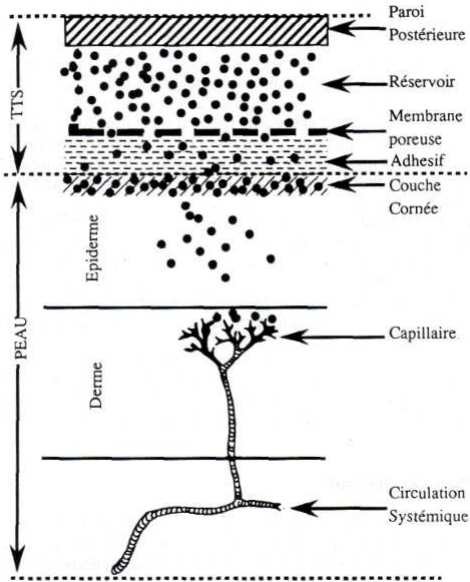
## Fentanyl transdermique: différents dosages



- La quantité de fentanyl libérée (par heure) est proportionnelle à la surface du patch – 25 µg/h # 50-60 mg morphine per os



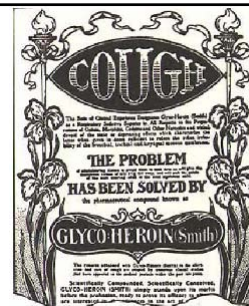
# VOIE TRANSDERMIQUE



## ANALGÉSIFIQUES OPIOÏDES ÉQUIVALENCES ANALGÉSIFIQUES

<b>Médicament</b>	Comparé à mor- phine 10 mg i.m. <b>Parentéral</b>	Comparé à mor- phine 10 mg i.m. <b>Oral</b>	Durée de l'effet (h)
<b>Morphine (chron.)</b>	10	60 (20-30)	3-4
<b>Hydromorphone</b>	1,5-2	6-7,5	3-4
<b>Méperidine</b>	75	300	1-3
<b>Oxymorphone</b>	1,5	5 (rectale)	3-4
<b>Codéine</b>	120	200	3-4
<b>Oxycodone</b>	5-10	10-15	2-4
<b>Nalbuphine</b>	10	-	3-6

## Opioides - voie orale



### *Courte action*

### *Longue action*

Codéine .....	Codéine Contin (q 12h)
Oxycodone .....	Oxy Contin (q 12h)
Hydromorphone .....	Hydromorph Contin (q 12h)
Morphine .....	MS Contin (q 12h) M-Eslon (q 12h) Oramorph SR (q 12h) Kadian (die)

## Équivalences analgésiques même médicament

<b>s.c.</b>	<i>Morphine 5 mg s.c. q 4h</i>
	↓
<b>orale</b> <b>courte action</b>	<i>Morphine 10 - 15 mg per os q 4h</i>
	↓
<b>orale</b> <b>longue action</b>	<i>Morphine 60 - 90 mg per os die</i> répartie en 2 doses (q 12h) 1 dose (die)

### Algorithme d'utilisation d'une formulation d'opioïde à longue durée d'action

- Déterminer la dose quotidienne efficace à l'aide d'un opioïde à courte durée d'action
- Passer à un opioïde à longue durée d'action ou à une formulation transdermique
- Prescrire, en plus des doses régulières, des doses d'appoint (**entre-doses**) à prendre au besoin s'il y a percée de douleur
- Réévaluer sur une base régulière

## Stratégies pour ajuster la posologie des opioïdes

- L'approche repose sur un équilibre entre l'analgésie et les effets secondaires indésirables
- **Dose optimale:** celle qui soulage bien tout en n'occasionnant pas d'effets indésirables inacceptables pour le malade
- Théoriquement, pas de dose maximale

## Stratégies pour ajuster la posologie des opioïdes (2)

- Il n'y a pas d'évidences de la supériorité d'un opioïde sur un autre
- Si baisse d'analgésie vers la fin de l'intervalle posologique, il est recommandé
  - d'augmenter la dose régulière.
  - certains malades observeront un ratio analgésie/effets indésirables plus satisfaisant avec une prise plus rapprochée (par exemple, toutes les 8 h au lieu de toutes les 12 h)

## Stratégies pour optimiser l'utilisation des opioïdes

- Informer - impliquer patient et famille
- Choisir la voie d'administration la plus simple
- Administrer opioïdes régulièrement sauf exception - prévoir des entre-doses
- Ajuster posologie en fonction de la réponse
- Anticiper - contrôler effets secondaires
- Faire essai thérapeutique avec un autre opioïde si contrôle des effets secondaires difficile

## Doses d'appoint (entre-doses)

- Pour répondre aux « percées » de douleurs
- Opioïdes de courte durée d'action entre les doses régulières d'opioïdes
- Utiliser une dose équivalente à environ 10 % (5-15 %) de la dose quotidienne d'opioïdes
- Dose d'appoint peut être répétée si besoin après:
  - 1 à 2 h, si administrée par voie orale
  - 30 min (15-30 min) si administrée par voie s.c.
- La prise de plusieurs doses d'appoint par jour (ex. plus de 4 fois) peut être le signal d'une douleur mal contrôlée et incite à réévaluer la dose régulière de l'opioïde

## Exemple d'ajustement de la posologie

morphine 10 mg s.c. q 4 h rég. **60 mg**

+

6 entre-doses morphine 5 mg **30 mg**



**90 mg**

**Morphine 15 mg s.c. q 4 h rég.  
entre-doses morphine 10 mg s.c. q 1 h prn**

## Stratégies pour contrer les effets indésirables des opioïdes

- Tous les opioïdes partagent un profil d'effets indésirables relativement semblables
- Plusieurs approches peuvent être envisagées:
  - *réduction de la dose d'opioïde*
  - *changement de la voie d'administration ?*
  - *soulagement symptomatique des effets indésirables (N+V, constipation...)*
  - *substitution d'un opioïde par un autre*

### Guide thérapeutique de la douleur neuropathique<sup>91</sup>

#### Médications de première ligne

Gabapentine  
Antidépresseurs tricycliques  
Opioides  
Timbre cutané de lidocaïne  
Tramadol

#### Médications de deuxième ligne

Autres anticonvulsivants

- Topiramate
- Lévétiracétam
- Oxcarbazépine
- Tiagabine
- Zonisamide

Autres antidépresseurs

- Bupropion
- Citalopram
- Paroxétine
- Venlafaxine

Dworkin RH et al. Advances in neuropathic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 1524-34.

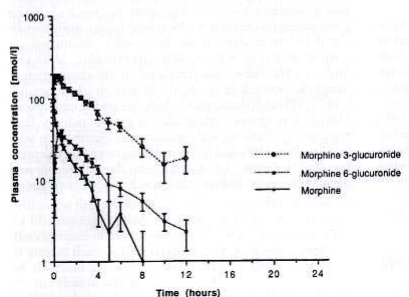
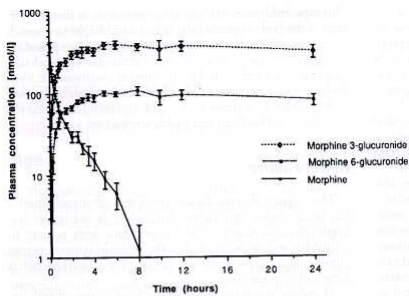
## REVUE DES PRINCIPAUX OPIOÏDES MORPHINE

- Substance standard
- Le moins soluble des morphiniques
- Base faible (79% sous forme ionisée à pH 7.40)
- Principalement fixée à l'albumine (30-35%)
- Utilisée en clinique sous forme orale, i.v., s.c., rachidienne
- Métabolisme
  - Glucuroconjugaison +++
  - Sulfoconjugaison
  - N-déméthylation

# MORPHINE: métabolisme

- GLUCUROCONJUGAISON
  - **dérivé 3-glucuroconjugué (M3G)**
    - quantitativement important
    - peu d'activité pharmacologique
    - activités antagonistes ? Ou de stimulation des récepteurs NMDA ?
  - **dérivé 6-glucuroconjugué (M6G)**
    - puissant agoniste  $\mu$
    - traverse la barrière hémato-méningée (dans le LCR 2h après injection parentérale)
    - demi-vie d'élimination très longue (10h) dans le LCR
- Autre métabolite:
  - normorphine

# MORPHINE ET INSUFFISANCE RÉNALE



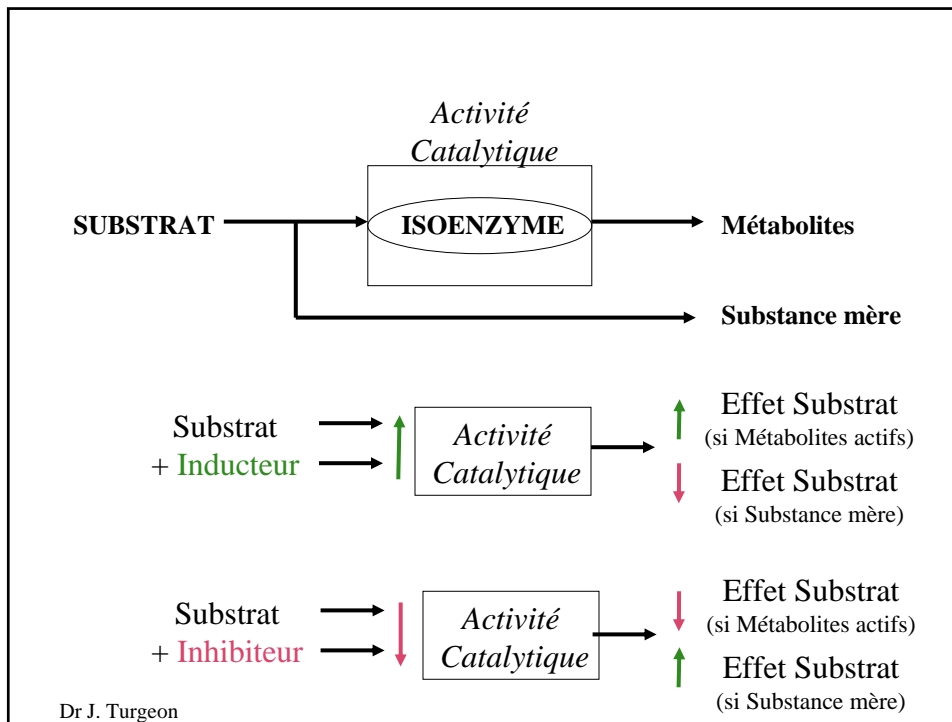


## Élimination rénale des métabolites

- Risque d'accumulation des métabolites actifs: pour la morphine, accumulation du métabolite 6 GC.
- Conséquences pour la morphine: adapter les doses chez l'insuffisant rénal (IR) et contre-indiquer son administration en cas d'IR sévère.
- Pas d'adaptation des doses de fentanyl en cas d'IR car les métabolites sont inactifs.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Agents pharmacologiques (substrats) peuvent affecter l'activité catalytique des cytochromes P450 (CYP)
- CYP = famille d'enzymes de phase I qui jouent un rôle primordial dans le métabolisme des médicaments
  - 80% du métabolisme oxydatif
  - 50% de l'élimination de tous les médicaments
- L'administration concomitante de deux substrats d'un même enzyme peut entraîner une compétition pour ce dernier
- **Éviter la coadministration de substrats d'un même isoenzyme**



## La connaissance des isoenzymes est un outil essentiel pour:

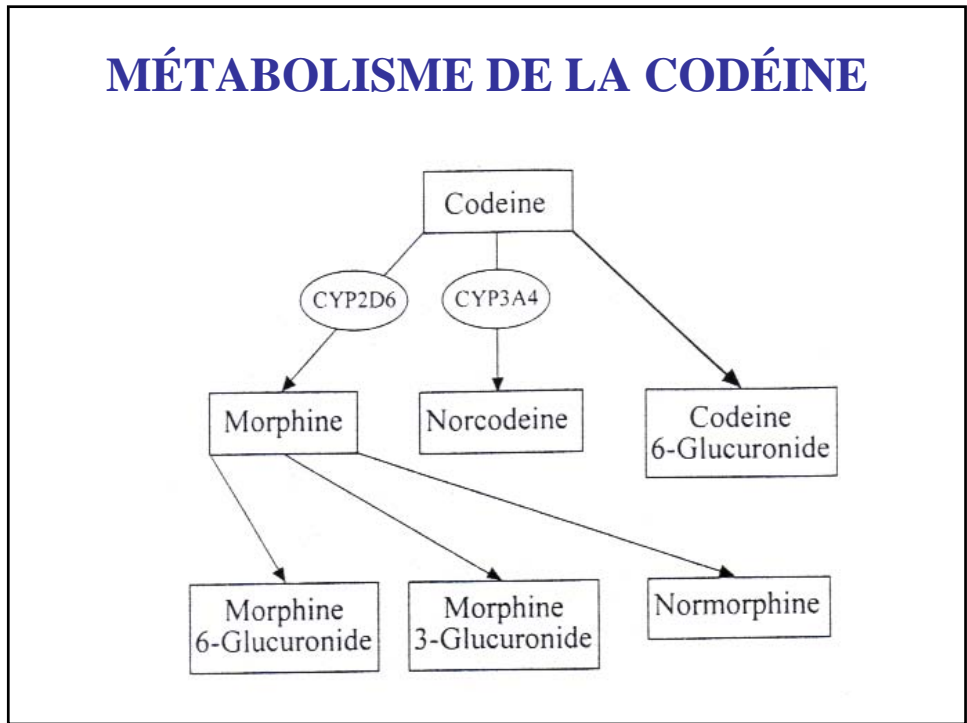
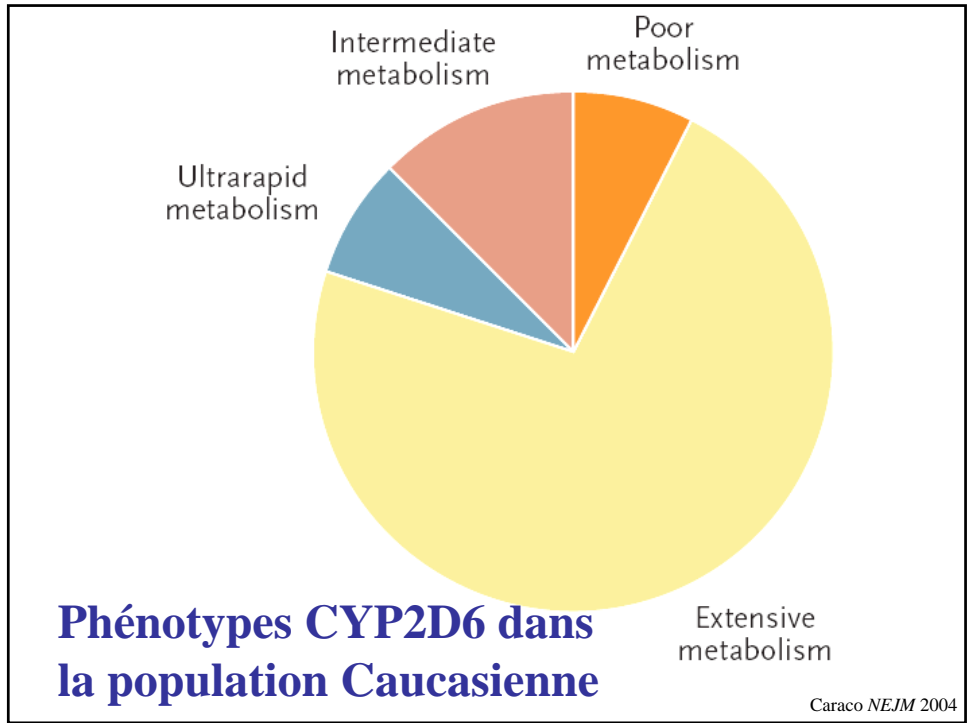
- Permettre de prédire les interactions médicamenteuses
- Déterminer la posologie adéquate
- Réduire considérablement les cas de
  - Toxicité
  - Échecs thérapeutiques

## POLYMORPHISME

- **Polymorphisme génétique**
  - Différences dans l'expression génétique avec une fréquence supérieure à 1% de la population
- Polymorphisme et douleur
  - **Enzymatique** (cytochromes P450 ou CYP - glucuronidation)
  - **Transporteurs transmembranaires** (P-gp)
- Polymorphisme enzymatique important si:
  - médicament éliminé > 50% par enzyme polymorphique
  - fenêtre thérapeutique étroite
  - pro-médicament

## CODÉINE

- 3-méthyl morphine - alcaloïde de l'opium
- Faible affinité pour les récepteurs opioïdes
- 10% métabolisée en morphine
- **CYP2D6** impliqué dans le métabolisme de 100 médicaments:  $\beta$ -bloquants, anti-arythmiques, antidépresseurs, neuroleptiques, opioïdes
- **Polymorphisme pour le CYP2D6**
  - 5 - 10% métaboliseurs lents (Caucasiens)
  - 10 - 15% de métaboliseurs intermédiaires (Caucasiens)



*Some of the common substrates, inhibitors and inducers of  
CYP2D6*

---

**CYP2D6 Substrates**

---

**Analgesics:** codeine, ethylmorphine, dextropropoxyphene, oxycodone, ± tramadol.  
**Anti-arrhythmics:** encaïnide, flecainide, lignocaine\* (lidocaine), S-mexilitene, procainamide, propafenone, sparteine.  
**beta-blockers:** alprenolol, carvedilol, indoramine, S-metoprolol, propafenone, propranolol, tiolol.  
**Other drugs with cardiovascular activity:** debrisoquine, perhexiline.  
**Tricyclic antidepressants:** amitriptyline\*, clomipramine\*, desipramine, imipramine\*, nortriptyline.  
**Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants:** fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine.  
**Anti-psychotics:** reduced-haloperidol, perphenazine, olanzapine, risperidone, thioridazine, zuclopenthixol.  
**Anti-emetics:** dolasetron, promethazine, ondansetron, tropisetron.  
**Other drugs with neurological activity:** amphetamine, dexfenfluramine, dextromethorphan, galanthamine<sup>®</sup>, methoxyamphetamine, MDMA (3,4-methylenedioxy-methamphetamine, "Ecstasy"), MIPT neurotoxin (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine).  
**Other drugs:** loratadine, phenacetin, phenformin, quanoxan, ritonavir, tamoxifen, venlafaxine.

---

**CYP2D6 Inhibitors**

---

amiodarone, celecoxib, chlorpheniramine, cimetidine, clomipramine, cocaine, doxorubicin?, halofantrine, reduced-haloperidol, lignocaine, levomepromazine, methadone, mibefradil, moclobemide, quinidine, ranitidine, ritonavir, SSRIs (inhibitor potency: paroxetine > fluoxetine > sertaline > fluvoxamine = citalopram), terbinafine.

---

**CYP2D6 Inducers**

---

Pregnancy, dexamethasone?, rifampicin (rifampin)?

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- L'administration concomitante de certains médicaments (paroxétine, fluoxétine...) peut affecter le métabolisme de la **codéine** en inhibant l'activité du **CYP2D6** ou en entrant en compétition avec la codéine comme substrat de ce même enzyme

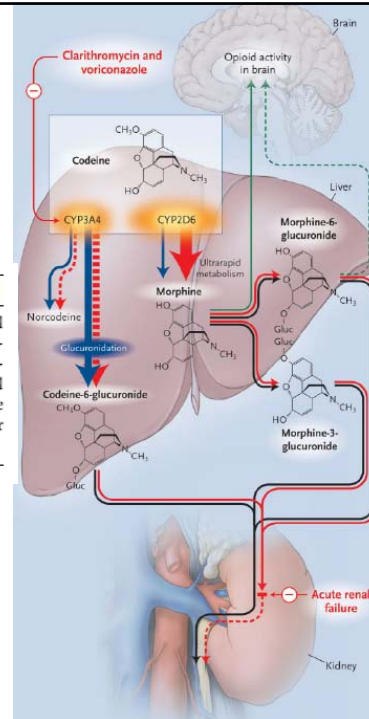
BRIEF REPORT

### Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism

Yvan Gasche, M.D., Youssef Daali, Pharm.D., Ph.D., Marc Fathi, Ph.D.,  
Alberto Chiappe, Silvia Cottini, M.D., Pierre Dayer, M.D.,  
and Jules Desmeules, M.D.

SUMMARY

Life-threatening opioid intoxication developed in a patient after he was given small doses of codeine for the treatment of a cough associated with bilateral pneumonia. Codeine is bioactivated by CYP2D6 into morphine, which then undergoes further glucuronidation. CYP2D6 genotyping showed that the patient had three or more functional alleles, a finding consistent with ultrarapid metabolism of codeine. We attribute the toxicity to this genotype, in combination with inhibition of CYP3A4 activity by other medications and a transient reduction in renal function.



## Pro-médicaments opioïdes qui dépendent du CYP2D6 pour leur activation

Prodrogues opioïdes	Métabolites Actifs
codéine	morphine
éthylmorphine	morphine
hydrocodone	hydromorphone
oxycodone	oxymorphone
± tramadol	± O-desméthyl-tramadol (M1)

**Principaux substrats d'intérêt pour le traitement de la douleur**

	Inhibiteurs	Substrats Affinité Élevée	Substrats Affinité Intermédiaire	Substrats Affinité Faible	Inducteurs				
1A2	Fluvoxamine <b>Luvox</b> Ciprofloxacine <b>Cipro</b>		Clozapine <b>Clozaril</b> Olanzapine <b>Zyprexa</b>	Acétylsalicylate <b>Tylenol</b> Clonipramine <b>Anafranil</b> Imipramine <b>Tofranil</b>	Fumée de cigarette Cuisson sur charbon de bois				
2C9	Sulfapyrazone <b>Accolate</b> Fluconazole <b>Diflucan</b> Sulfaphénazole	Celecoxib <b>Celebrex</b> Warfarine <b>Coumadin</b>	Ibuprofène <b>Motrin</b> Naproxène <b>Naprosyn</b> Diclofénac <b>Voltaren</b> Phénytoïne Talbutamide <b>Orinase</b>	Glyburide <b>Diabeta</b> Irbésartan <b>Avapro</b> Losartan <b>Cozaar</b>					
2C19	Fluconazole <b>Diflucan</b>	Omeprazole <b>Losec</b>		Citalopram <b>Celexa</b>					
2D6	Quinidine	Flecainide <b>Tambocor</b> Paroxétine <b>Paxil</b> Fluoxétine <b>Prozac</b> Propafenone <b>Rythmol</b>	Halopéridol <b>Haldol</b> Risperidone <b>Risperdal</b> Propriolol <b>Inderal</b> Métoprolol <b>Lopresor</b>	Codéine Dextrométhorphan Hydrocodone Méxistine <b>Mexitil</b> Oxycodone Clonipramine <b>Anafranil</b> Nortriptyline <b>Aventyl</b> Venlafaxine <b>Effexor</b> Amirapiline <b>Elavil</b> Désipramine <b>Norpramin</b> Imipramine <b>Tofranil</b>					
3A4	Clarithromycine <b>Biaxin</b> Fluconazole <b>Diflucan</b> Erythromycine Metronidazole <b>Flagyl</b> Miconazole <b>Micozole</b> Kétoconazole <b>Nizoral</b> Pamphémousse Itraconazole <b>Sporanox</b> Troleandomycine	Diltiazem <b>Cardizem</b> Verapamil <b>Isoptin</b> Indinavir <b>Crixivan</b> Séquénavir <b>Fortovase</b> Ritonavir <b>Norvir</b> Nelfinavir <b>Viracept</b>	Néfazodone <b>Serzone</b> Sertraline <b>Zoloft</b> Nifédipine <b>Adalat</b> Amlodipine <b>Norvasc</b> Félocipine <b>Plendil</b> Atorvastatine <b>Lipitor</b> Lovastatine <b>Mevacor</b> Simvastatine <b>Zocor</b>	Fentanyl <b>Duragesic</b> Diazepam <b>Valium</b> Alprazolam <b>Xanax</b> Pravastatine <b>Pravacol</b> Clopidogrel <b>Plavix</b> Sildenafil <b>Viagra</b>	Carbamazépine <b>Tegretol</b> Phénytoïne <b>Dilantin</b>				
	Analgés.	Antidépres.	Anticonvuls.	I.P.P.	Hypnotiqs.	Antipsych.	Hypoglyc.	Cardio-Vas.	Hypolipid.

Adapté de  
© Jacques Turgeon et Véronique Michaud  
Février 2003

Université de Montréal - Faculté de pharmacie

## HYDROMORPHONE

- Dérivé semi-synthétique 6 à 8 fois plus puissant que la morphine (1.5 / 10 mg)
- Pharmacocinétique et -dynamie similaire à la morphine
- Administration orale, rectale ou sous-cutanée
- Métabolites
  - hydromorphone-3-glucuronide ++
  - dihydroisomorphine
  - dihydromorphine

## MÉPÉRIDINE (Démérol™)

- Agoniste  $\mu$ , anticholinergique, anesthésique local
- Absorption erratique quand administré i.m.
- Durée d'action plus courte (2-3h)
- Effets secondaires SNC = anxiété, confusion, hallucinations, myoclonies
- Société Canadienne pour le traitement de la douleur (2002) mentionne que « *la mépéridine n'est pas recommandée comme agent analgésique pour la douleur aiguë ou chronique* »

## OXYCODONE (Supeudol™)

- $\mu$  et  $\kappa$  agoniste avec propriétés similaires à la morphine
- 1.5 à 2 fois plus puissant que la morphine par voie orale
- 75% de la puissance de la morphine par voie parentérale
- Demi-vie de 2-3h et durée d'action de 4-5h
- Métabolite actif = oxymorphone
- Oxycontin™ = formulation à libération prolongée



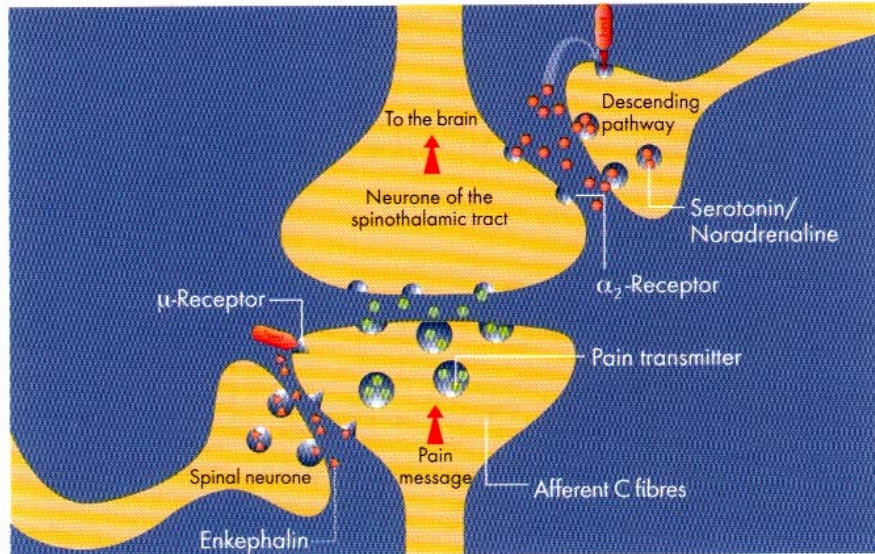
## MÉTHADONE

- Biodisponibilité de 92% - moins d'effet sédatif
- Administration unique
- Demi-vie de 20-45 h = syndrome de manque moins marqué
- Dépendance psychologique identique à la morphine
- Utilisé également chez patients cancéreux
- Action inhibitrice sur les récepteurs NMDA

## TRAMADOL

- Opioïde synthétique d'action centrale
- Moins de constipation et de dépression respiratoire et potentiel d'abus / morphine
- Médicament non contrôlé
- Mécanisme d'action:
  - agoniste partiel  $\mu$  (surtout son métabolite «M1»)
  - inhibe recapture de NA et 5-HT

# TRAMADOL



*Tramadol's mechanism of action*

**AU TOTAL : L'EFFET ANTALGIQUE EST LA RESULTANTE DE TROIS FACTEURS**



Prof. P. Maurette 2005

DAR 3

# BUPRÉNORPHINE

- Dérivé semi-synthétique dérivé de la thébaïne
- **Sub-lingual ou transdermique**
- 30 fois plus puissant que la morphine
- Longue durée d'action: **12h** (résistant à la naloxone)
- Actions:
  - agoniste partiel  $\mu$
  - antagoniste  $\kappa$
- Courbe dose-réponse en forme de cloche (augmentation de la dose diminue l'analgésie)
- Tolérance se développe lentement

## TABLEAU DES DOSES DE DÉPART DES OPIOÏDES

Société Canadienne pour le traitement de la douleur (2002)

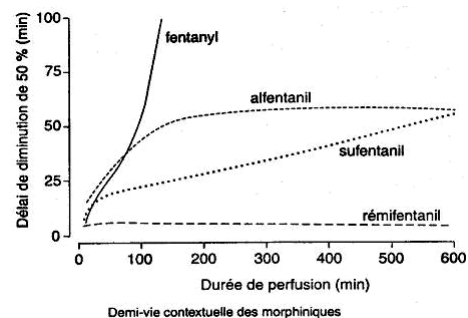
Douleur	Agents	s.c. ou i.m. (mg)	per os (mg)	Fréquence administr.	Dose max.
Légère à modérée	Codéine	15-30	30-60	3 à 4 h	360 mg
	Empracet™	-	30-60	3 à 4 h	360 mg
Modérée	Morphine	5-10	10-20-30	4 h	pas max.
à sévère	Hydromor- phone	1-2	4-6-7,5	4 h	pas max.
	Oxycodone	-	5	3 à 4 h	pas max.

## ANTAGONISTES OPIOÏDES

- **Bloquent tous les récepteurs opioïdes**
- **NALOXONE**
  - n'affecte pas le seuil de douleur - début d'action 1-3 min
  - surtout dans le traitement d'une overdose aux opioïdes
    - traite la dépression respiratoire +++ la sédation
  - inhibe l'analgésie induite par l'acupuncture
  - effet dure # 1h
  - glucuronidation puis élimination dans l'urine
- **NALTREXONE**
  - longue durée d'action (demie-vie # 10h)
  - utilisation chez anciens drogués, problèmes d'alcoolisme ou choc septique ?

## OPIOÏDES EN ANESTHÉSIE FENTANYL ET CONGÉNÈRES

- Dérivés de la **phénylpipéridine**
- Agents utilisés en anesthésie par voie intraveineuse ou rachidienne
  - **fentanyl**
  - **alfentanil**
  - **sufentanil**
  - **réfentanil**: métabolisé par estérases tissulaires
- Agonistes  $\mu$



## PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES MORPHINIQUES

	rémifentanil	fentanyl	sufentanil	alfentanil
■ T <sub>1/2α</sub> (min)	0,8	13,4	17,7	4,3-16,8
■ T <sub>1/2β</sub> (min)	5-12	219	164	83-94
■ T <sub>1/2γ</sub> (min)	8-20	120-240	120-180	60-120
■ Cl (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	40-70	10-20	10-15	3-8
■ VD <sub>ss</sub> (L.kg <sup>-1</sup> )	0,3-0,6	3-5	2-8	0,25-0,75

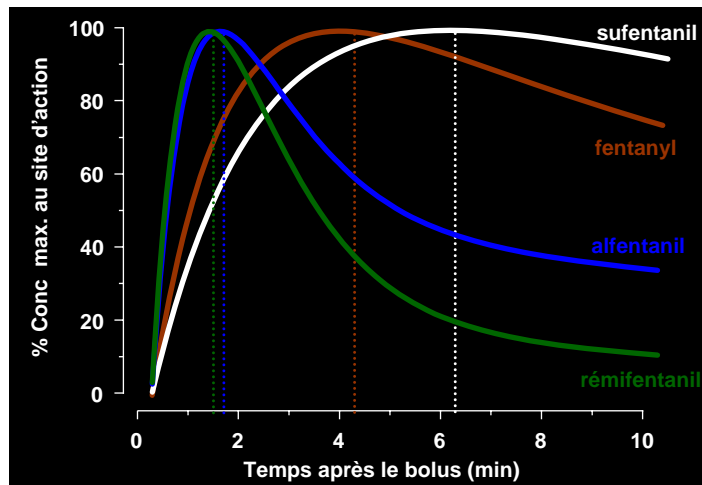
Prof. P. Maurette 2005

## Délai d'action des agents iv

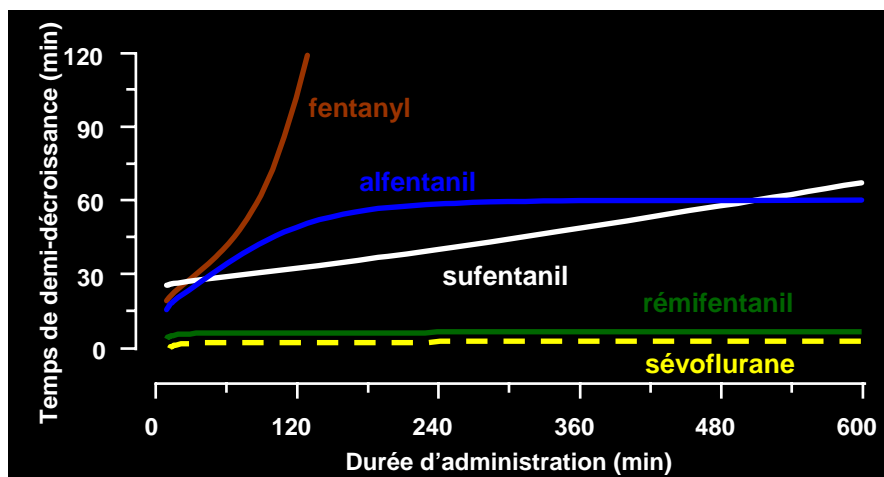
	Pic d'effet (min)	t <sub>1/2</sub> k <sub>e0</sub> (min)
Fentanyl	3,6	4,7
Sufentanil	5,6	3,0
Alfentanil	1,4	0,9
Rémifentanil	1,2	1,0
Propofol	2,2	2,4
Thiopental	1,7	1,5
Midazolam	2,8	4,0

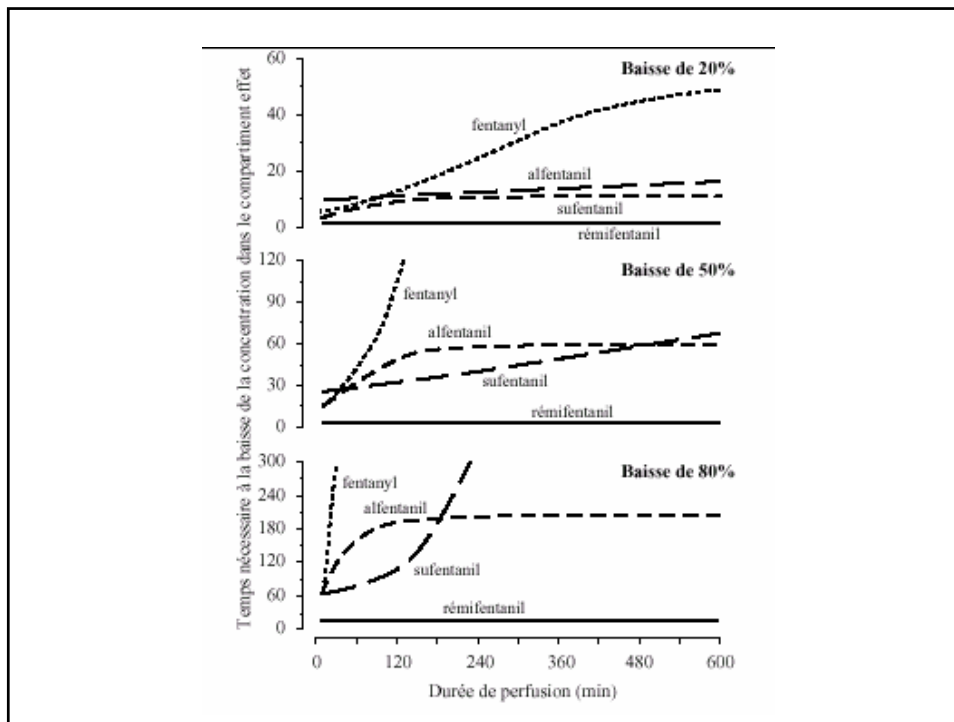
Prof. P. Maurette 2005

## Délai d'action des morphiniques



## Demi-vie contextuelle





## Métabolisme du fentanyl et dérivés

- Métabolisme hépatique (cytochrome P 450 3A4):
  - fentanyl
  - sufentanil
  - alfentanil
- Estérases tissulaires et sanguines non spécifiques:
  - rémifentanyl

## Métabolisme hépatique du fentanyl et dérivés

- Extraction hépatique:
  - 0,7 pour le fentanyl et le sufentanil
  - 0,3 pour l'alfentanil
- La décroissance plasmatique de l'alfentanil est plus dépendante du métabolisme hépatique que celles du fentanyl et du sufentanil:
  - importances respectives des processus de distribution et d'élimination.

Prof. M. Chauvin 2005

## Facteurs diminuant la clairance de l'alfentanil

- Cirrhose
- Age > 70 ans
- Insuffisance cardiaque
- Chirurgie abdominale
- Cimétidine
- Erythromycine
- Théophylline
- $\beta$ -bloquants

Prof. M. Chauvin 2005



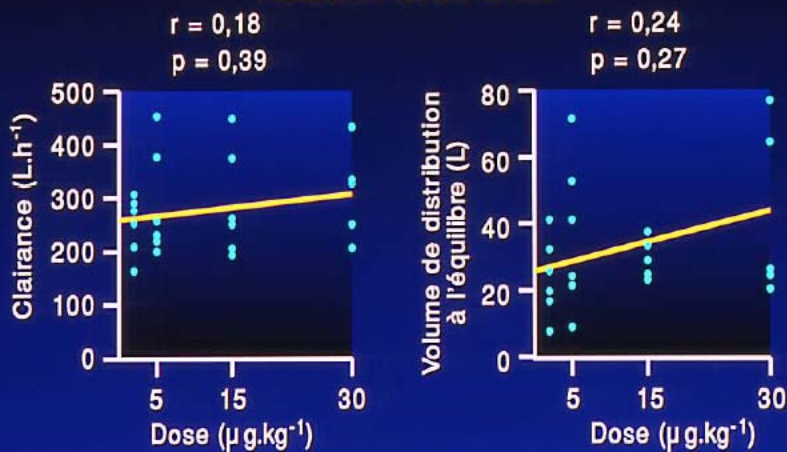
# RÉMIFENTANIL

- Bénéfices cliniques d'une anesthésie basée sur le rémifentanil
  - meilleure stabilité hémodynamique
  - moins d'anesthésique : intérêt économique
  - sans risque de retard d'extubation ou d'apnée secondaire :
    - pas d'accumulation
    - pas de recirculation
    - pas de retard d'élimination

Prof. M. Chauvin 2005

## PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU REMIFENTANIL

### Relation dose-effet



■ La pharmacocinétique du rémifentanil est indépendante de la dose administrée de 2 à 30 μg.kg<sup>-1</sup>

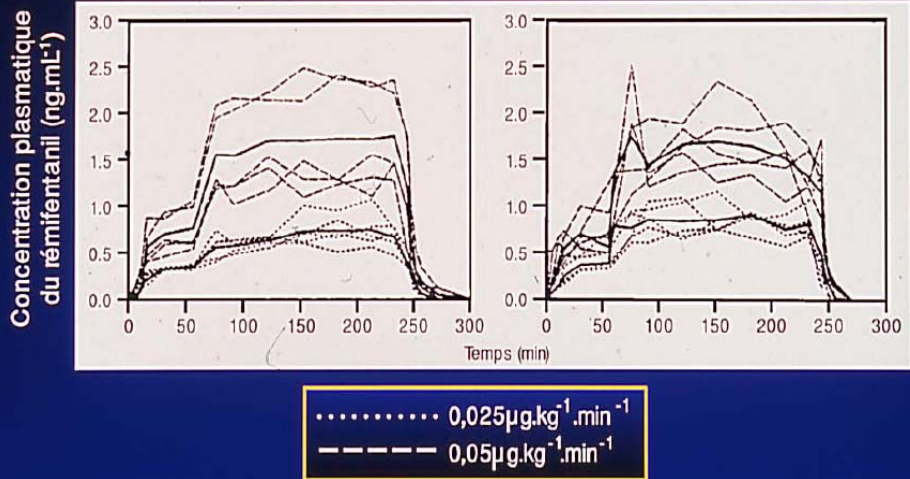
C. Westmoreland 1993

Prof. P. Maurette 2005

## PHARMACOCINETIQUE DU REMIFENTANIL CHEZ L'INSUFFISANT HEPATIQUE

Malades en attente de greffe hépatique

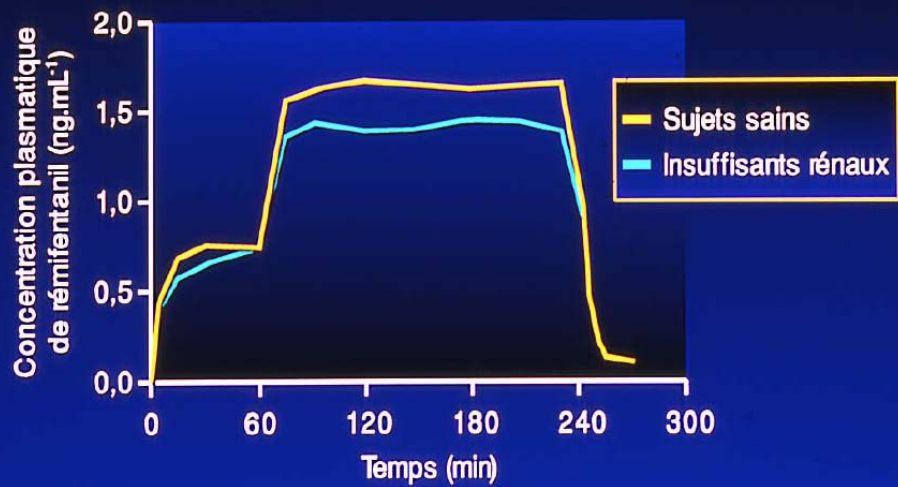
Sujets contrôles



M. Dershwitz 1996

Prof. P. Maurette 2005

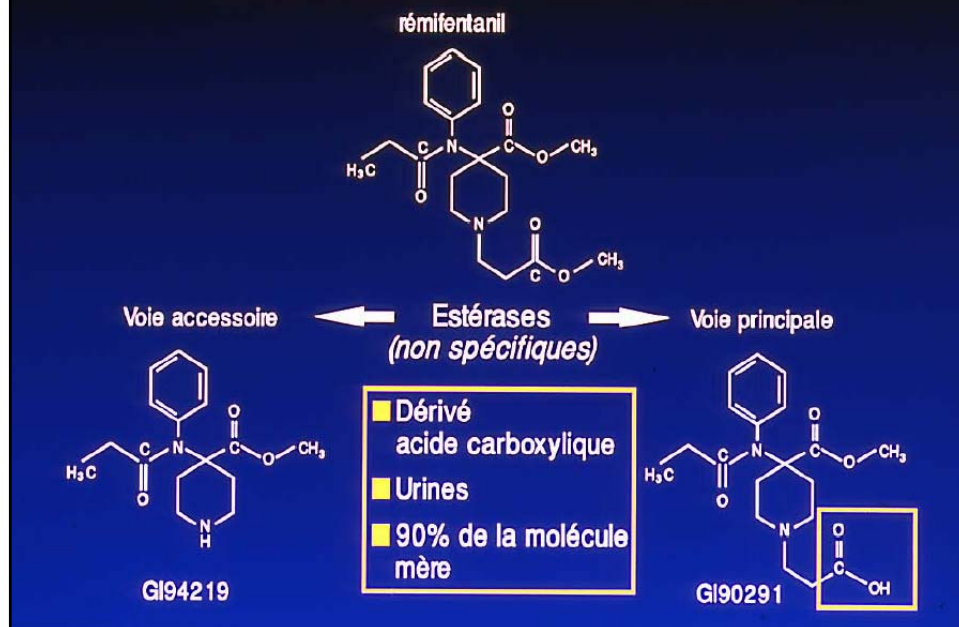
## PHARMACOCINETIQUE DU REMIFENTANIL CHEZ L'INSUFFISANT RENAL



Dossier AMM

Prof. P. Maurette 2005

## METABOLISME DU REMIFENTANIL



## Analgésie après rémifentanil

# Anticipation

Chirurgie douloureuse  
Anticipation avec de la morphine

En dépit de cette anticipation (morphine 0,15 - 0,25 mg/kg) :

- Douleurs postopératoires sévères
- Consommation de morphine élevée

## Questions posées par cette hyperalgie postopératoire

**Mécanismes compensateurs  
révélés par la disparition  
rapide du morphinique ?**

**Tolérance aiguë et hyperalgésie  
induites par le morphinique ?**

Prof. M. Chauvin 2005

## Guignard et al. *Anesthesiology* 2000 Méthodologie de l'étude

**Chirurgie colorectale**

**Anesthésie : thiopental, atracurium, 50% O<sub>2</sub>**

- **Groupe rémifentanil**
  - Desflurane 0,5 MAC
  - Perfusion de rémifentanil adaptée à la stimulation chirurgicale
- **Groupe desflurane**
  - Rémifentanil 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>
  - Pourcentage de desflurane adapté à la stimulation chirurgicale

Guignard et al. *Anesthesiology* 2000.

Prof. M. Chauvin 2005

# Caractéristiques de l'anesthésie

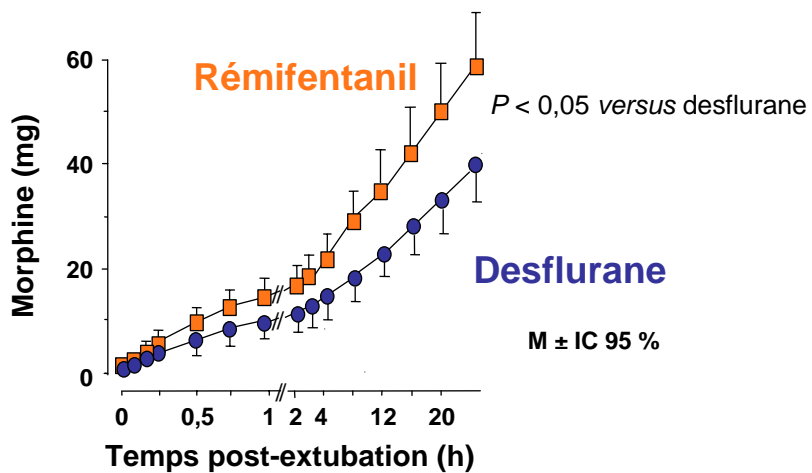
	Desflurane (n = 25)	Rémifentanil (n = 24)
Desflurane (MAC.h <sup>-1</sup> )	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,1*
Rémifentanil (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	0,1 ± 0,0	0,3 ± 0,2*

\*  $p < 0,01$  versus desflurane

Guignard et al. *Anesthesiology* 2000.

Prof. M. Chauvin 2005

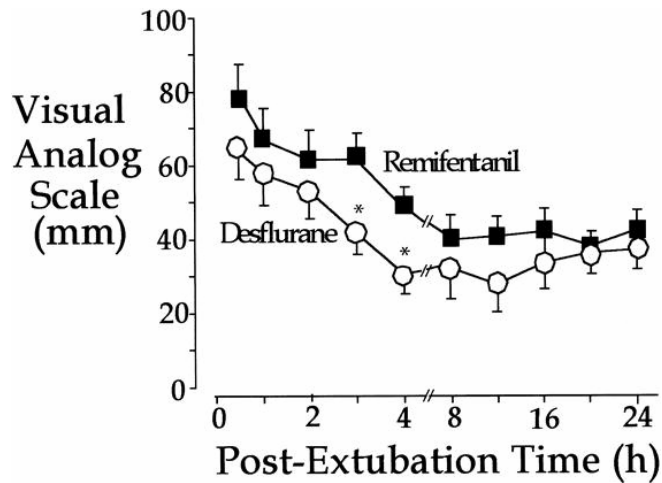
## Anesthésie par rémifentanil vs. desflurane



Guignard et al. *Anesthesiology* 2000.

Prof. M. Chauvin 2005

## Échelle Visuelle Analogique



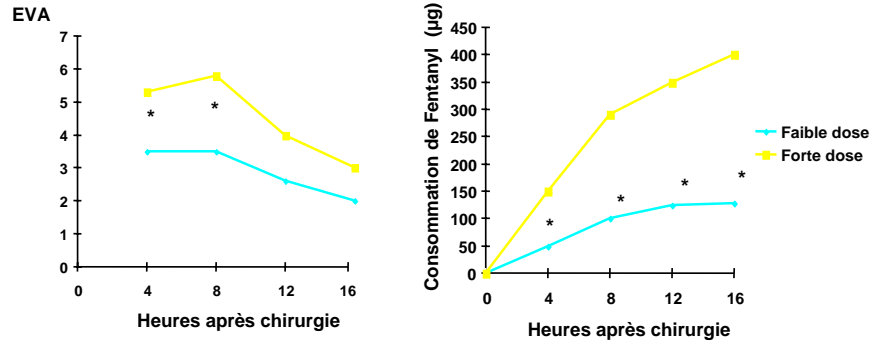
Guignard et al. *Anesthesiology* 2000.

## Des doses peropératoires élevées de fentanyl induisent une tolérance postopératoire au fentanyl

- Étude contrôlée
- 60 patientes devant subir une hystérectomie par voie abdominale
- 2 groupes :
  - faibles doses de fentanyl : 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  à l'induction, puis entretien par halothane sans fentanyl
  - fortes doses de fentanyl : 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  à l'induction, puis entretien par halothane et 100  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$  de fentanyl jusqu'à la fin de la chirurgie

Chia et al. *Can J Anest* 1999

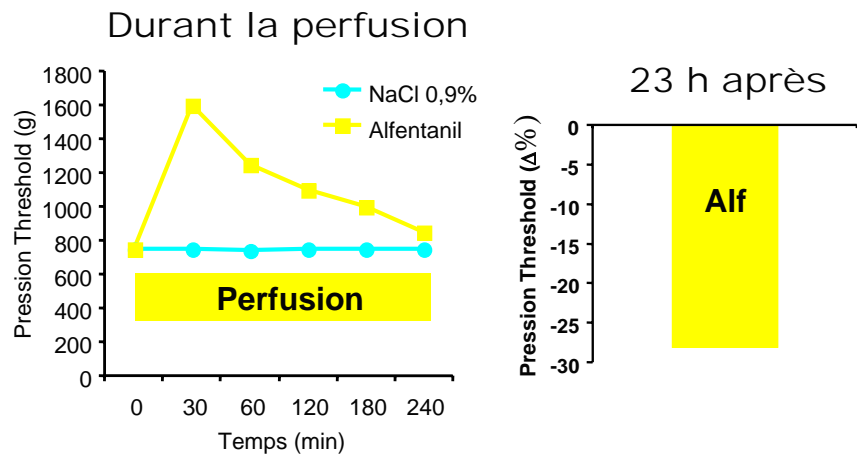
## Des doses peropératoires élevées de fentanyl induisent une tolérance postopératoire au fentanyl



\*  $p < 0,05$

Chia et al. *Can J Anest* 1999

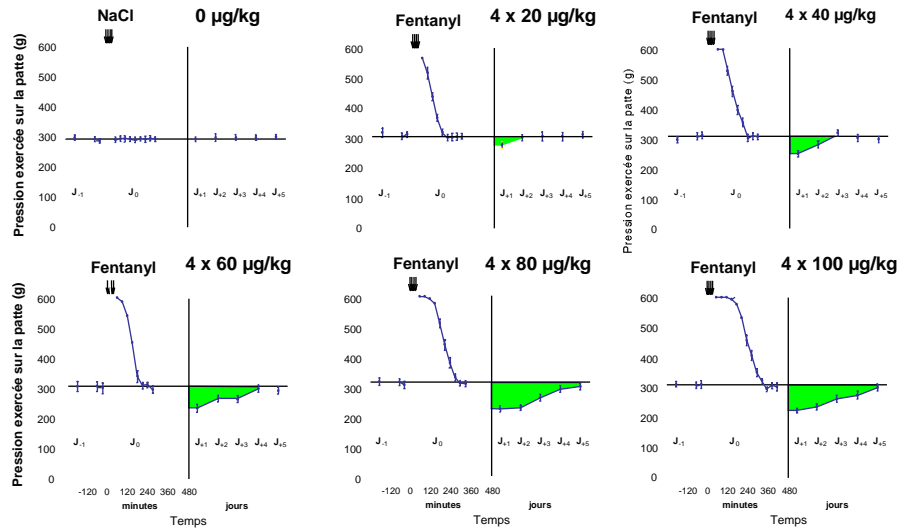
## Tolérance aiguë et hyperalgésie induites par les opioïdes



Kissin et al. *Anesth Analg* 2000

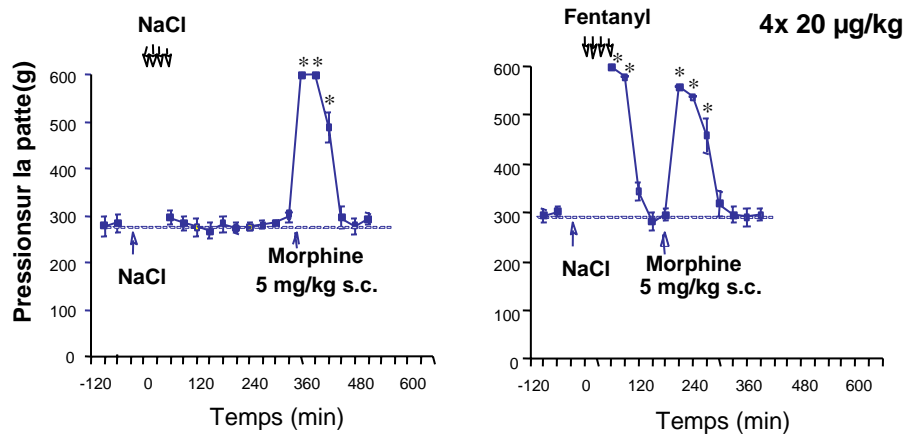
## Le cas du fentanyl

### Effet dose sur l'hyperalgésie



Célèrier et al. Anesthesiology 2000

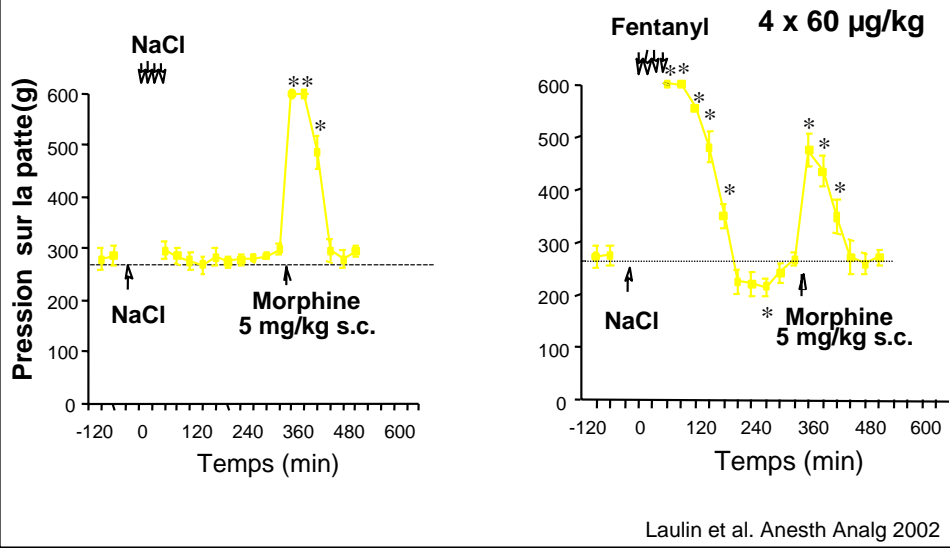
## Hyperalgésie et tolérance



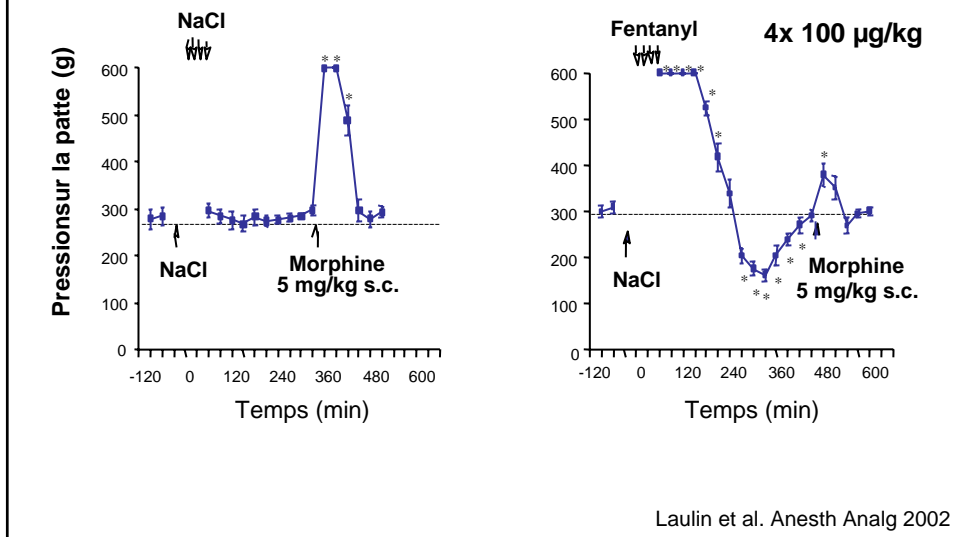
Laulin et al. Anesth Analg 2002



## Hyperalgésie et tolérance



## Hyperalgésie et tolérance



## **L'hyperalgésie associée au rémifentanyl:**

Marie-Hélène Tremblay, Résidente 2 en anesthésiologie  
Université de Montréal, Présentation du 7 mai 2005

- Rémifentanyl pourrait être associé à une hyperalgésie menant à un processus de tolérance aiguë aux opioïdes ?
- Les opioïdes peuvent induire, dès leur 1<sup>ère</sup> administration, de l'hyperalgésie et de l'allodynie, à l'origine d'une tolérance aiguë aux opiacés.
  - opioïdes à courte durée d'action
  - dose administrée élevée

*Simonnet G. NeuroReport 2003. Célèrier E. Anesthesiology 2000. Laulin JP. Eur J Neurosci 1998.*

## **Le rôle des récepteurs glutamaergiques NMDA**

- Rôle essentiel du glutamate, via les récepteurs NMDA
- Changements durables de l'efficacité des synapses glutamaergiques
- Perdurer au-delà de la stimulation des récepteurs opioïdes (sensibilisation centrale)
  - hypersensibilité
  - boucle de mémoire

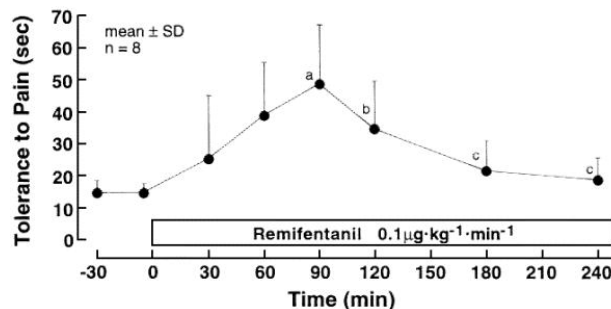
*Mao J, Price DD. Pain 1995*

## Hyperalgésie au rémifentanil

- *Yarmush et al. Anesthesiology 1997*
  - dose de 0,15 mg/kg morphine 20 minutes avant l'arrêt du rémifentanil
  - 77% des patients avec douleurs postop. modérées à sévères durant la 1<sup>e</sup> heure
- *Fletcher et al. Anesth Analg 2000*
  - dose de 0,15 vs. 0,25 mg/kg morphine 30 minutes avant la fin de la chirurgie (rémifentanil 0,5 µg/kg/min)
  - 70% des patients avec EVA >7 durant la 1<sup>e</sup> heure postop.

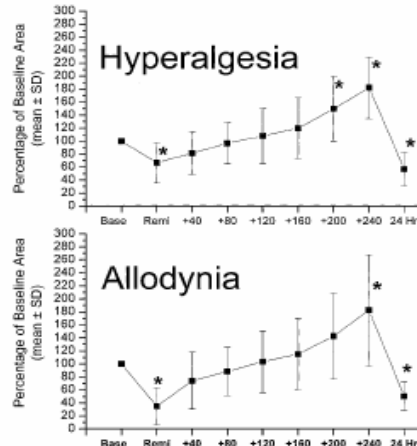
## Hyperalgésie au rémifentanil

- Tolérance aiguë après une perfusion de rémifentanil chez des volontaires sains
  - *Vinik H. Anesth Analg, 1998*
  - rémifentanil 0,1 µg/kg/min
  - durée de l'infusion de 240 min



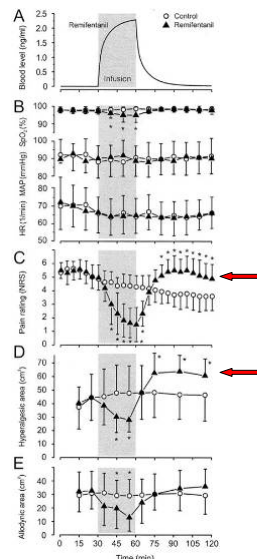
## Hyperalgésie au rémifentanyl

- *Hood D. Anesth Analg 2003*
  - 10 volontaires sains
  - Hyperalgésie induite par application topique de capsaïcine et chaleur intermittente
  - Rémifentanyl à 3,1 ng/mL
  - Perfusion à l'équilibre 60-100 min
  - ↑ aire d'hyperalgésie et d'allodynie de 180%, 4 h après l'arrêt de la perfusion



## Hyperalgésie au rémifentanyl

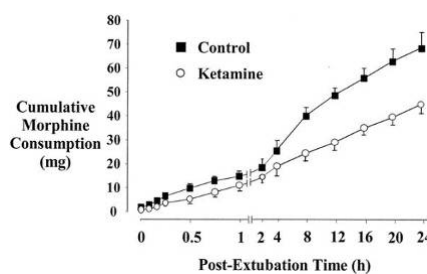
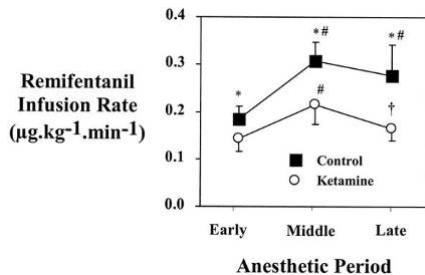
- *Koppert W. Anesthesiology 2003*
  - 13 volontaires sains
  - Randomisée, double-aveugle, avec placebo
  - Modèle expérimental de douleur évoquée électriquement et hyperalgésie 2°
  - 0.1 µg/kg/min x 30 min
  - ↑ douleur et hyperalgésie post-infusion



## Études cliniques

- *Guignard B. Anesth Analg 2002.*

- 50 pts, chirurgie colorectale ouverte
- Randomisée, double-aveugle
- Rémifentanyl 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , puis titrée
- Bolus kétamine 0,15  $\text{mg}/\text{kg}$ , puis 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  vs NS
- $\downarrow$  25% besoins en rémifentanyl
- $\downarrow$  33% consommation de morphine en 24h



## Absence de tolérance au rémifentanyl

- *Lee LHY et al. Anesthesiology 2005.*

- 60 patients, chirurgie colorectale ouverte
- Étude randomisée
- Rémifentanyl ou 70% protoxyde d'azote avec isoflurane
- Dose moyenne de rémifentanyl: 0,17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Durée moyenne de la chirurgie: 133 min
- Pas de différence dans la consommation totale de morphine dans les premières 24 h

## Implications pratiques

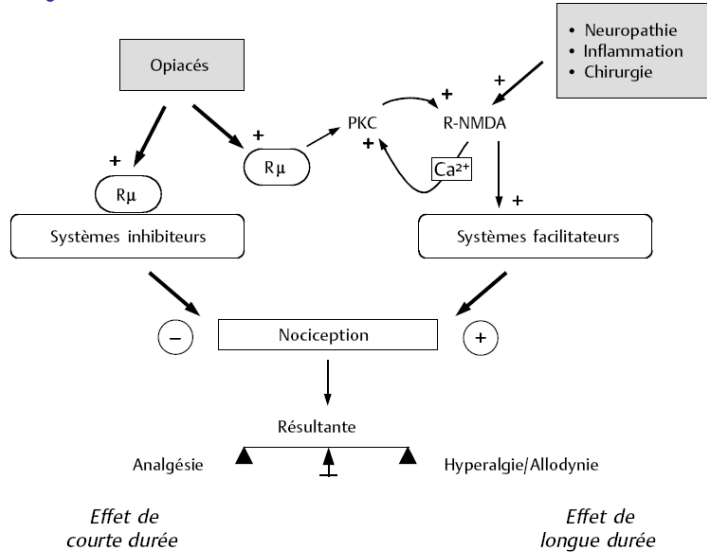
- Administrer des doses modérées de rémifentanil à des débits ne dépassant pas 0,25 µg/kg/min
  - tenir compte de la durée de la perfusion
- Utiliser une analgésie multimodale
  - Kétamine
  - AINS
  - Acétaminophène
  - Analgésie locorégionale

*M. Chauvin, 2001*

## Hyperalgésie au rémifentanil: conclusions

- Opioides activent simultanément des systèmes inhibiteurs de la nociception, mais également des systèmes pronociceptifs
- Hyperalgésie associée au rémifentanil est observée chez les animaux et les humains
- Dose et durée de la perfusion sont importants
- Les antagonistes des récepteurs NMDA, comme la kétamine, ont un rôle possible à jouer dans la prévention de cette hyperalgésie

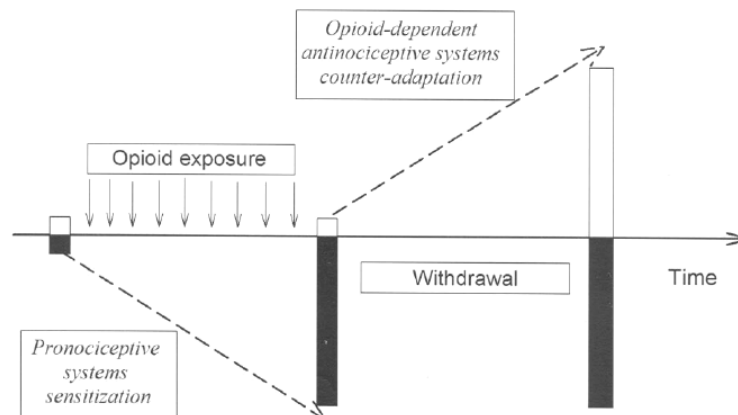
## Activation par les opioïdes des systèmes inhibiteurs et facilitateurs



D'après Simonnet et Rivat, 2003<sup>41</sup>

## Modèle de changements neuroadaptatifs expliquant l'hyperalgésie induite par les opioïdes

Initial equilibrium (homeostasis)      Disequilibrium (hyperalgesic state)      New equilibrium (allostasis)



## Opioid-induced Hyperalgesia

### A Qualitative Systematic Review

Martin S. Angst, M.D.,\* J. David Clark, M.D., Ph.D.†

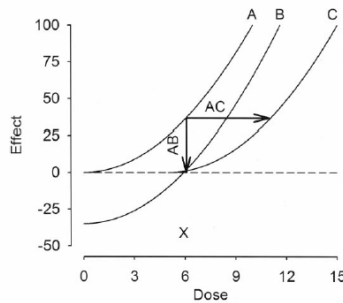
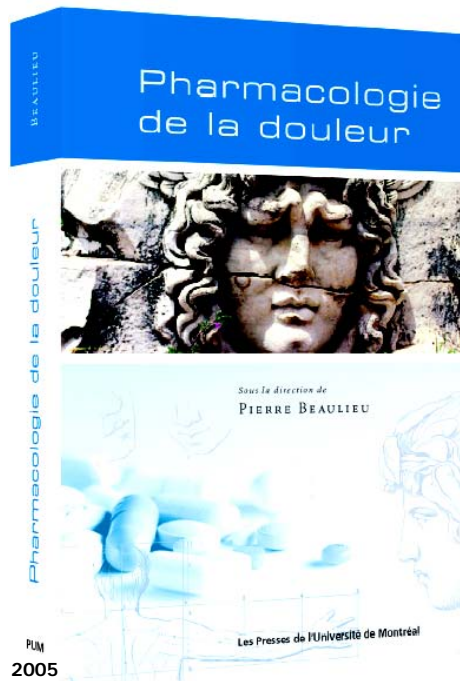


Fig. 3. Tolerance and opioid-induced hyperalgesia (OIH) are pharmacologically distinct phenomena that share the same net effect on dose requirements. Either condition necessitates dose escalation for maintaining a certain drug effect. If tolerance is expressed, decreased drug potency is reflected by a right-shift of the dose *versus* effect relationship (AC). If OIH is expressed, increased pain sensitivity is reflected by a downward shift of the dose *versus* effect relationship (AB). Both, tolerance, or OIH result in a decreased effectiveness of a given drug dose (X).



- **CHAPITRE 2**  
**Pharmacologie des opioïdes**  
Marcel Chauvin & Pierre Beaulieu
- **CHAPITRE 14**  
**Approche et traitement de la douleur cancéreuse**  
Dominique Dion, François Fugère, Geneviève Dechêne



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Andersen G, Christrup L, Sjögren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment : an update. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25 : 74-91.
- Collett BJ. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Br J Anaesth* 2001 ; 87 : 133-43.
- Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; 5 : 565-75.
- Johnston C, Choinière M. *Guide pour une gestion efficace de la douleur*. Société Canadienne de la Douleur, 2003.
- McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D; American Pain Society. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain : a systematic review. *J Pain* 2003 ; 4 : 231-56.
- Michaud V, Turgeon J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique. *Le médecin du Québec* 2002; 37 : 73-84.
- Pasternak GW. Multiple opiate receptors : déjà vu all over again. *Neuropharmacol* 2004 ;47 : 312-23.
- Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids. A critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 22 : 672-87.
- Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia : abnormal or normal pain ? *Neuroreport* 2003; 14 : 1-7.
- Samer CF, Piguët V, Dayer P, Desmeules JA. Polymorphisme génétique et interactions médicamenteuses: leur importance dans le traitement de la douleur *CJA* 2005; 52: 806-21.