

# Pharmacologie des opioïdes

Anh Nguyen, MD, FRCPC  
Professeure adjointe de clinique  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
Centre affilié à l'Université de Montréal  
9 juin 2010

# Plan

- 1) Historique et terminologie
- 2) Récepteurs opioïdes – Système opioïde endogène
- 3) Pharmacologie des opioïdes
- 4) Équivalence - Conversion des opioïdes
- 5) Gestion des effets secondaires
- 6) Variabilité de la réponse aux opioïdes

# Opioides - Historique

**Opium** Extrait de la plante *Papaver somniferum* (pavot)

Terme grec signifiant jus

Jus de pavot est la source de 20 distinctes substances dérivées

**Opiacé** terme plus ancien utilisé pour désigner les médicaments dérivés de l'opium

- Morphine isolée en 1803
- Codéine en 1832

# Opioides - Historique

**Narcotique** terme d'origine grecque désignant stupeur et utilisé traditionnellement pour analgésiques puissants semblables à la morphine avec un potentiel de produire une dépendance physique

**Opioïde** toute substance exogène, naturelle ou synthétique qui se fixe à certains récepteurs opioïdes spécifiques et qui produit un effet semblable à celui de la morphine

# Opioides - Terminologie

## Agoniste

- Majorité des opioïdes sont agonistes
- Effet observé est le résultat de la stimulation des récepteurs opioïdes
- Différences en activité et efficacité sont liées à
  - Stimulation relative de divers récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ )
  - Différence génétique de la sensibilité des récepteurs

# Opioides - Terminologie

## Agoniste - Antagoniste

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

# Opioides - Terminologie

## Agoniste - Antagoniste

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

# Opioides - Terminologie

## Antagoniste

- **Naloxone** (IV) et Naltrexone (PO) sont des pures antagonistes compétitifs des récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$
- Haute affinité pour récepteurs  $\mu$  résulte en déplacement des agonistes  $\mu$
- Utilité pour renverser surdose et dépression respiratoire
- Conduit à survenue du syndrome de sevrage



# Classification des agonistes et antagonistes opioïdes

Agonistes	Agoniste-Antagonistes	Antagonistes
Codéine	Buprénorphine	Naloxone
Morphine	Nalbuphine	Naltrexone
Hydromorphone		Méthyl-naltrexone
Oxycodone		
Mépéridine		
Fentanyl		
Alfentanil		
Sufentanil		
Rémifentanyl		
Méthadone		

# Récepteurs opioïdes et système opioïde endogène

# Récepteurs opioïdes

- Découverte en **1973** (Candace Pert) (morphine radioactive pour localiser son site d'action)
- Attachement de la morphine aux régions spécifiques
- Association aussi avec découverte du **système opioïde endogène** (morphine endogène ou endorphine) en **1975** (John Hughes et Hans Kosterlitz)

# Récepteurs opioïdes

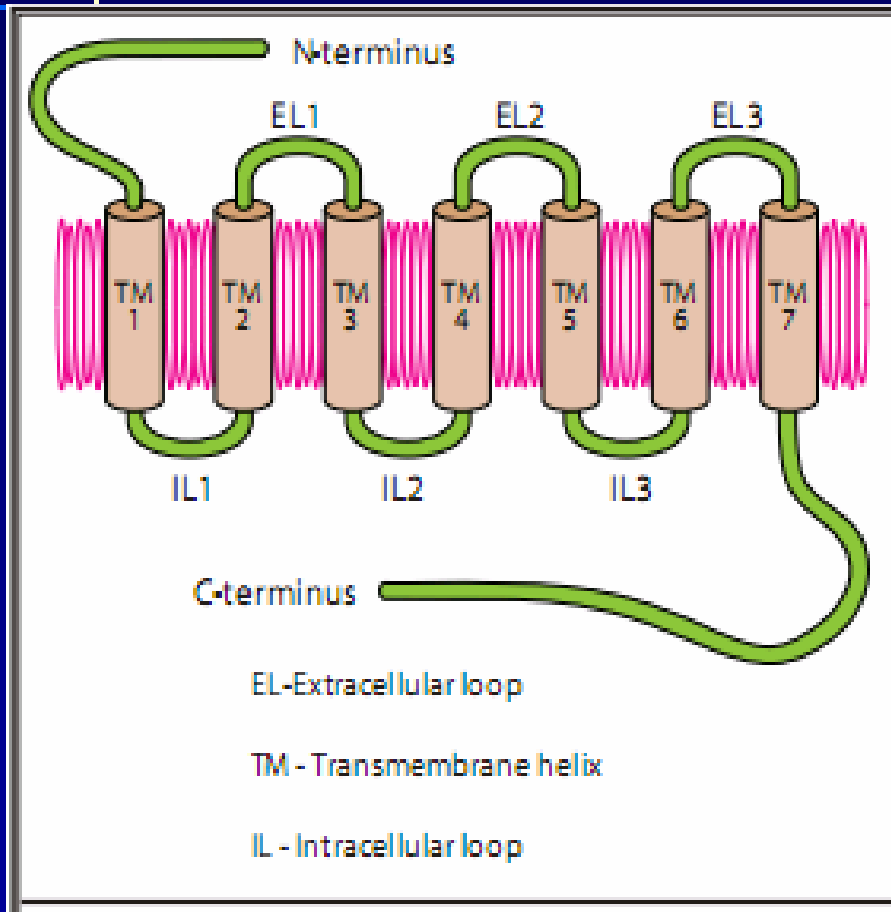
Récepteurs	Localisation	Remarques
<b>Mu (<math>\mu</math>)</b>	Cortex cérébral Amygdale Hippocampe Thalamus Tronc cérébral Moëlle épinière Périphérie	OP3 ou MOR (mu opioid receptors)
<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b>	Système limbique Hypothalamus Tronc cérébral Moëlle épinière	OP2 ou KOR (kappa opioid receptors)
<b>Delta (<math>\delta</math>)</b>	Cerveau Moëlle épinière	OP1 ou DOR (delta opioid receptors)

# Différents récepteurs aux opioïdes

## Effets

Mu <sub>1</sub>	Mu <sub>2</sub>	Kappa	Delta
Analgesia (supraspinal, spinal)	Analgesia (spinal)	Analgesia (supraspinal, spinal)	Analgesia (supraspinal, spinal)
Euphoria	Depression of ventilation	Dysphoria, sedation	Depression of ventilation
Low abuse potential	Physical dependence	Low abuse potential	Physical dependence
Miosis	Constipation (marked)	Miosis	Constipation (minimal)
Bradycardia			
Hypothermia			
Urinary retention		Diuresis	Urinary retention

# Récepteurs opioïdes: Structure



1 N-terminale extracellulaire

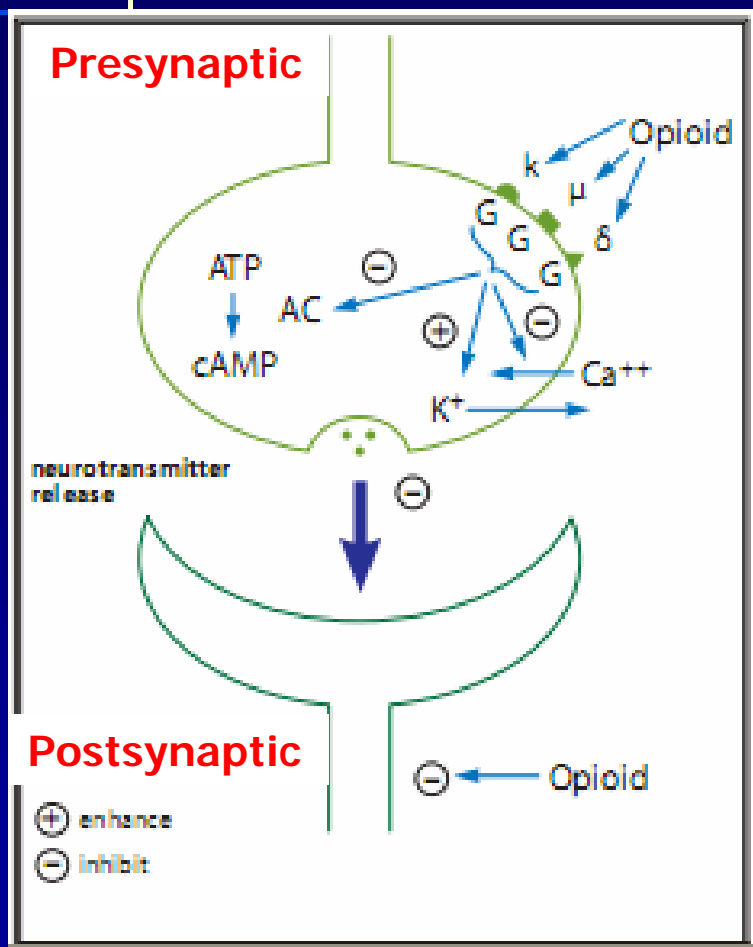
7 domaines transmembranaire en forme d'hélice

3 boucles intracellulaires

3 boucles extracellulaires

1 C-terminale intracellulaire

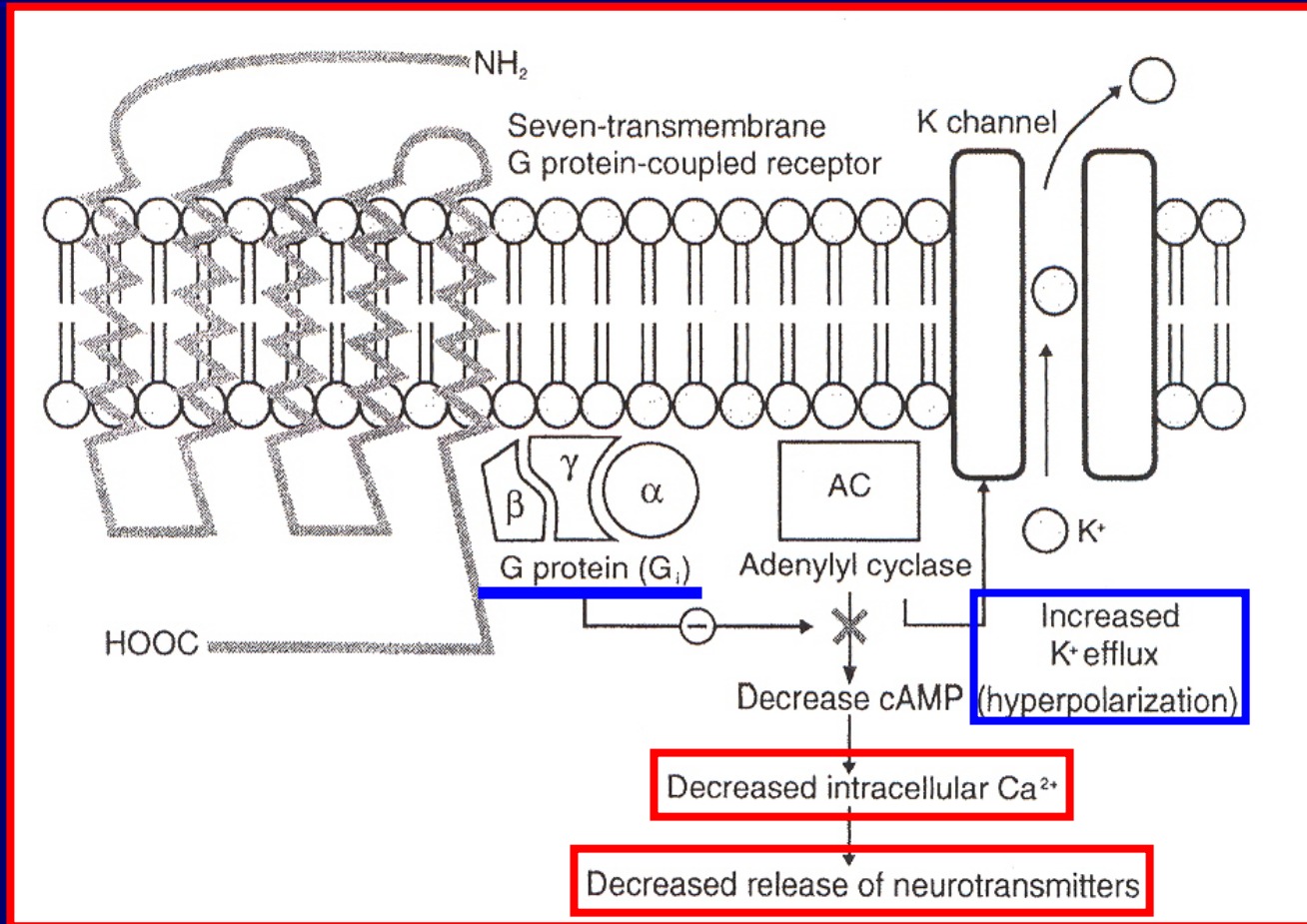
# Opioïdes - Mécanisme d'action



Récepteurs localisés aux terminales présynaptiques des fibres nociceptives A $\delta$  et C

- Activation par agonistes opioïdes
- Inhibition indirecte des canaux calciques voltage-dépendants
  - Diminution de AMPc
  - Blocage de la relâche des neurotransmetteurs (glutamate, substance P, CGRP...)
  - Hyperpolarisation membranaire

# Opioides - Mécanisme d'action





# Système opioïde endogène

- Localisation et fonctionnement découverts **en 1973**
- **Enképhaline découverte en 1975**
  - **Enképhalines**: ligands relativement sélectifs des récepteurs  $\delta$
  - **Endorphines**: liaison avec récepteurs  $\mu$
  - **Dysmorphines**: hautement sélectives pour récepteurs  $\mu$

# Opioïdes: Molécules

# Classification d'opioïdes selon la structure chimique

## Opioïdes naturels

(Codéine, Morphine)

## Opioïdes semi-synthétiques

(Buprénorphine, Hydromorphone, Oxycodone)

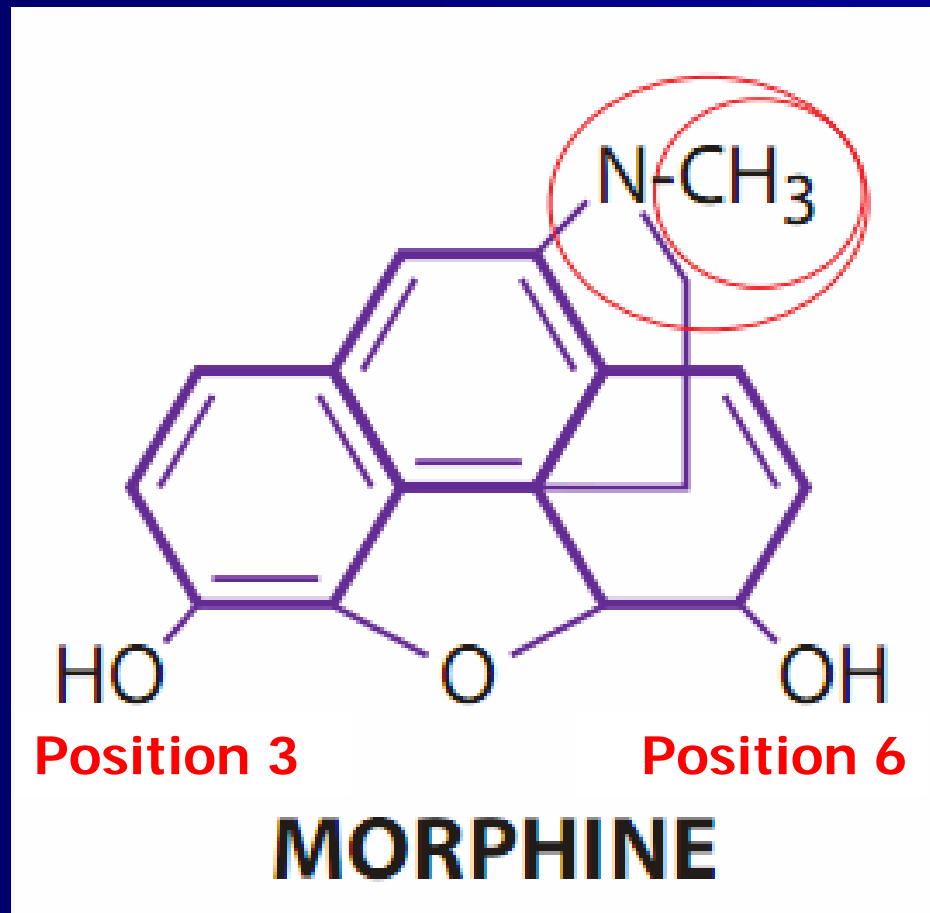
## Opioïdes synthétiques

(Mépéridine)

(Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Rémifentanil)

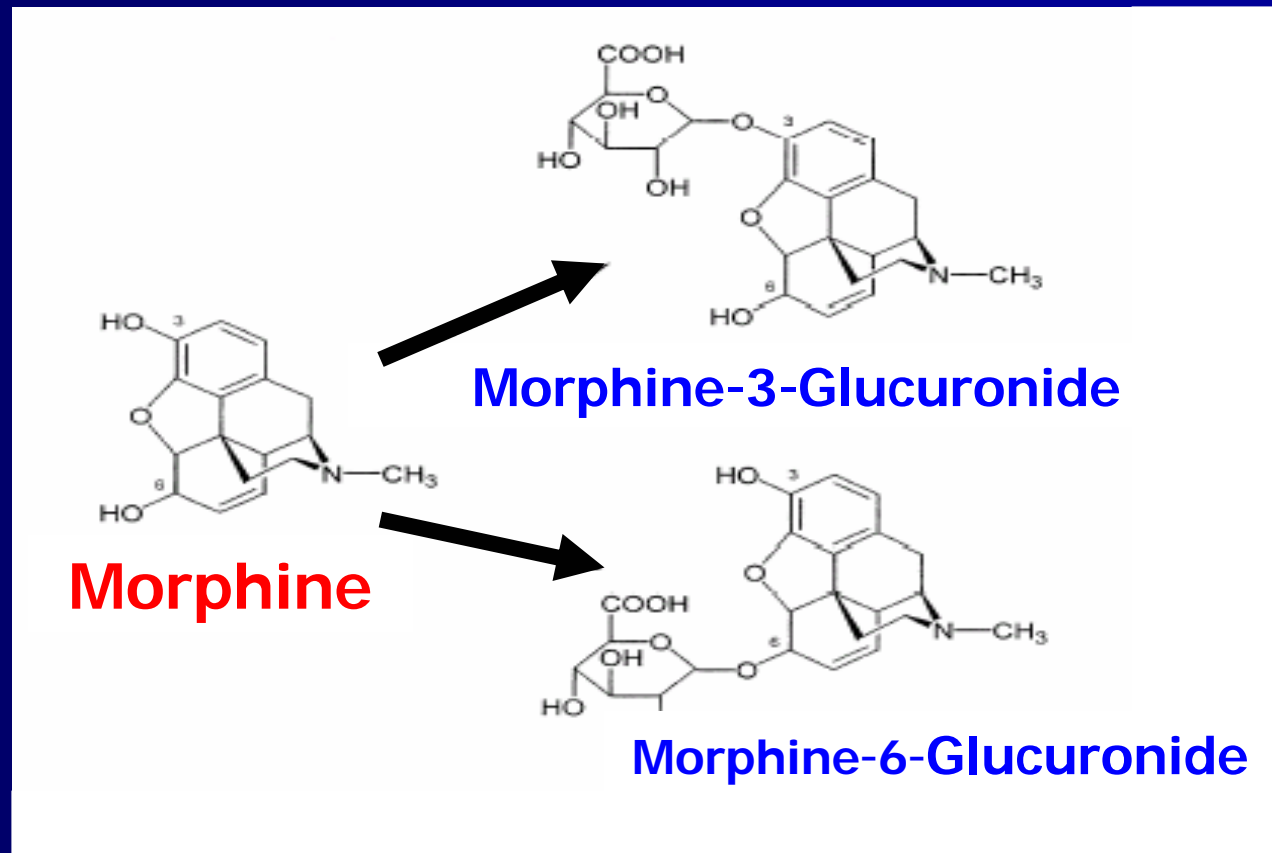
(Méthadone)

# Morphine: Structure moléculaire



# Morphine

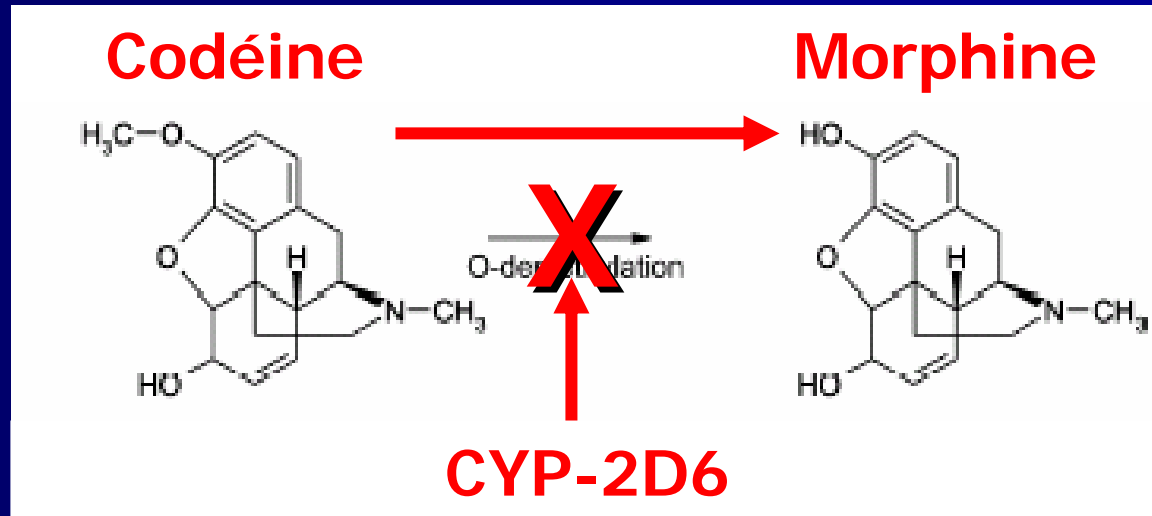
## Opioïde naturel



# Codéine

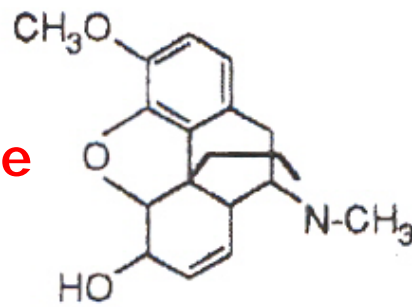
## Opioïde naturel

### Métabolisme par CYP-2D6



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

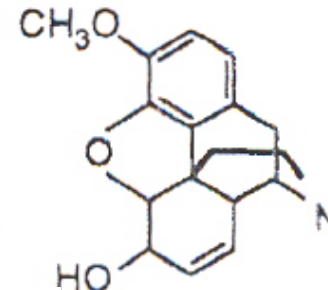
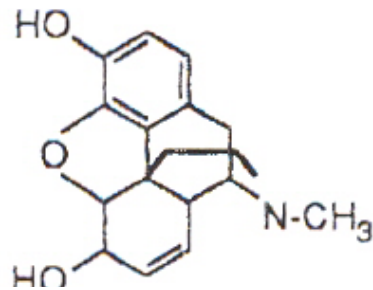
**Codéine**



**CYP-2D6**

**CYP-3A4**

codeine  
6-glucuronide



**Morphine (10%)**

**Glucuroni-  
dation**

normorphine

morphine  
3-glucuronide

norcodeine

norcodeine  
6-glucuronide

morphine  
6-glucuronide

*Adapté de Sindrup et al.  
Pharmacogenetics  
1995; 5: 335-346*

# Codéine et pharmacogénétique

- **78 variantes** de **CYP-2D6** identifiées
  - Enzyme totalement **inactive**
  - ↓ **Activité catalytique**
  - ↑ **Activité enzymatique** (duplication du gène)
- **4 phénotypes** du CYP-2D6 actuellement reconnus
  - **Lent** («poor metabolizer»)
  - Intermédiaire («intermediate») (10-15 % Caucasiens)
  - Bon («extensive») (60-70 % Caucasiens)
  - **Ultrarapide** («ultrarapid»)



# Codéine et pharmacogénétique

- **Métaboliseurs lents (PM)**
  - Homozygotes pour variante nulle, déficience complète
  - **Aucune analgésie avec Codéine**
  - **7-10 %** caucasiens
  - 1-2 % africains
  - 1 % asiatiques
- **Métaboliseurs ultrarapides (UM)**
  - **Métabolisme accéléré → Risque d'intoxication à dose standard**
  - **1-10 %** caucasiens
  - 25 % Éthiopiens

# Pro-médicament versus Médicament actif

## Médicament actif

UM → Effet → M1 inactif

EM → Effet → M1 inactif

PM → Effet → **Aucun métabolisme** **Surdose**  
**Effets 2nd**

## Pro-Médicament

UM → Effet → **M1 actif** → **↑ Effet**

EM → Effet → **M1 actif** → **Effet**

PM → **Ø Métabolisme** → **Pas M1** → **Ø Effet**  
**CYP-2D6**

# Codéine et pharmacogénétique

*Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism (Codéine 25 mg PO TID)*

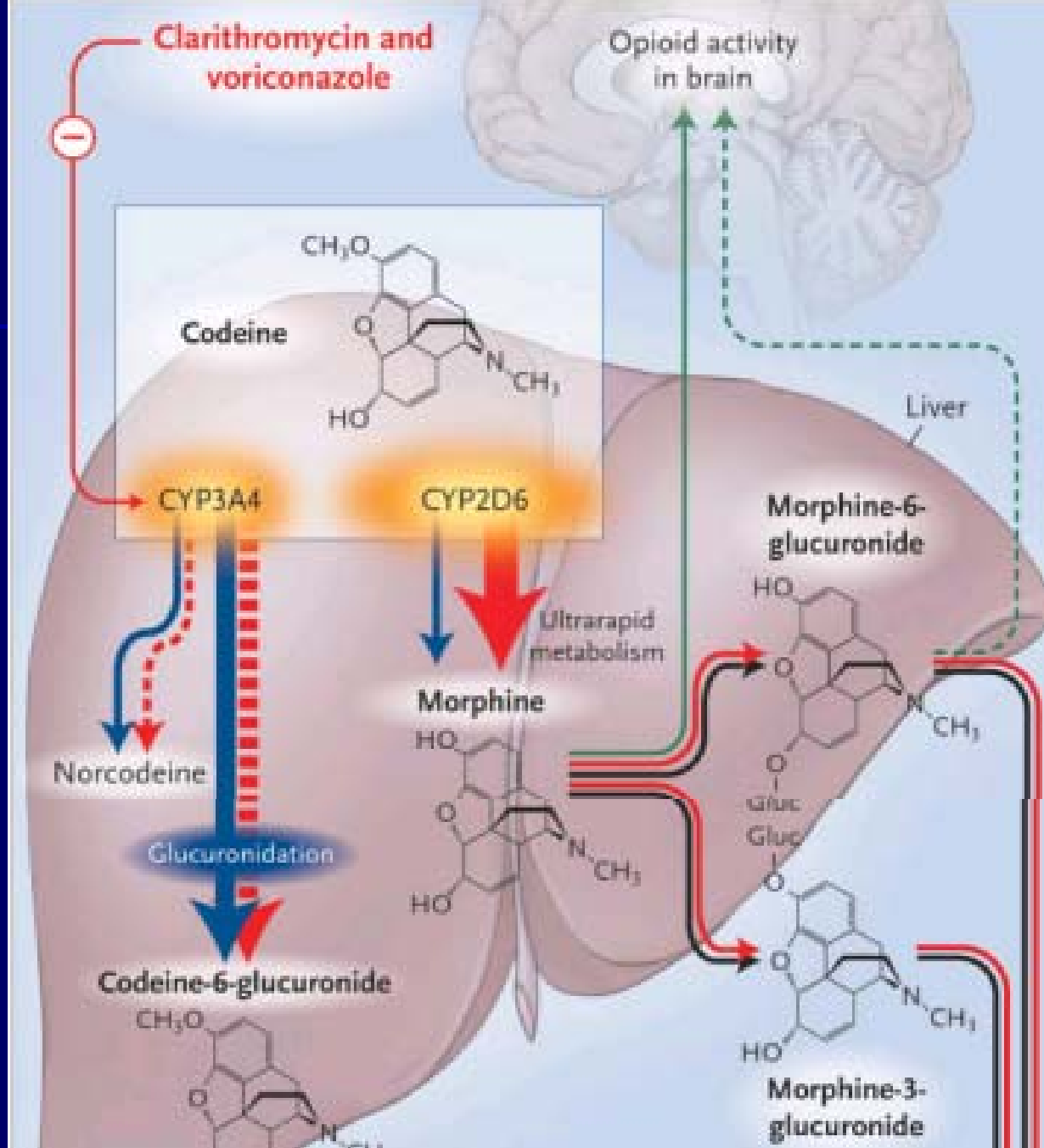
*Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication (Codéine 30 mg PO, dose unique, mesures après 24h)*

*«It might be good if physicians would know about the CYP-2D6 duplication genotype of their patients **before administering codeine**»*

BRIEF REPORT

## Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism

- Patient de 62 ans, leucémie lymphoïde chronique
- Histoire clinique compatible avec pneumonie bilatérale
- Ceftriaxone, Clarithromycine et Voriconazole
- **Codéine 25 mg PO TID pour toux**
- **Coma et dépression respiratoire au jour 4**
- **Insuffisance rénale aiguë sur déshydratation**
- Excellente réponse au Naloxone (perfusion continue)



# The Pharmacogenomics Journal (2007) 7, 257–265

## Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to *CYP2D6* duplication

- **Données pharmacocinétiques** (plasma et urine) pendant 24hres après dose de Codéine
- **Dose unique** de **Codéine 30 mg PO, volontaires**
- Échantillon
  - 3 PM (**P**oor **M**etabolizers)
  - 12 EM (**E**xtensive **M**etabolizers)
  - 11 UM (**U**ltrarapid **M**etabolizers)

*«It might be good if physicians would know about the *CYP-2D6* duplication genotype of their patients **before administering codeine**»*



**Table 1** CYP2D6 and  $\mu$ -opioid receptor genotypes of the study participants and phenotypical classifications (phenotype groups UM, EM, PM and fine activity groups)

CYP2D6 genotype	N	CYP2D6-activity group predicted by genotype <sup>a</sup>	CYP2D6 phenotype <sup>b</sup>	OPRM1 Asn40Asp	Cl/weight (l h <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	AUC (morphine) (μg h l <sup>-1</sup> )
*3/*3	1	0	PM	Asn/Asn	1.7 (1.25–1.75)	0.5 (0.5–2.8)
*4/*4	2			Asn/Asn		
*1/*9	1	1.5	EM	Asn/Asn	1.7 (1.1–2.4)	8.4 (5.0–12)
*1/*10	1			Asn/Asn		
*2/*41	1			Asn/Asn		
*35/*41	1			Asn/Asn		
*1/*1	4	2		Asn/Asn	2.0 (1.7–2.6)	12 (6.9–17)
*1/*2	3			2 (Asn/Asn), 1 Asn/Asp		
*1/*35	1			Asn/Asn		
*1x2/*9	1	2.5	UM	Asn/Asn	1.8 (1.2–2.1)	16 (11–18)
*1x2/*10	1			Asn/Asn		
*1x2/*41	1			Asn/Asn		
*2x2/*41	1			Asn/Asn		
*35x2/*1	1	3		Asn/Asn	2.4 (1.7–2.8)	16 (10–24)
*2x2/*35	2			Asn/Asn		
*1x2/*35	1			Asn/Asn		
*2x2/*1	2			Asn/Asn		
*1x2/*1	1			Asn/Asn		
Significance <sup>c</sup>					P = 0.01	P < 0.001

Abbreviations: AUC, areas under the plasma concentration versus time curves; EM, extensive metabolizers; PM, poor metabolizers; UM, ultra-fast metabolizers. Data are given as median and range.

<sup>a</sup>Predicted CYP2D6 activity: combination of alleles were calculated as follows: inactive alleles: CYP2D6\*3, \*4, \*5, \*6; alleles with decreased activity: factor 0.5 (CYP2D6\*9, \*10, \*41); alleles with full CYP2D6 activity: factor 1 (CYP2D6\*1, \*2, \*35).

<sup>b</sup>PM: carriers of two inactive alleles CYP2D6\*3, \*4, \*5, \*6; EM: Carriers of any combinations of the active alleles CYP2D6\*1, \*2, \*9, \*10, \*41 or \*35; UM: carriers of one CYP2D6 gene duplication allele (\*1 × 2, \*2 × 2, \*35 × 2) and one active CYP2D6 gene.

<sup>c</sup>Significance was tested with the non-parametric Jonckheere-Terpstra Trend test presuming a trend of decreasing AUC or C<sub>max</sub> with increasing CYP2D6 genotype-based predicted activity.

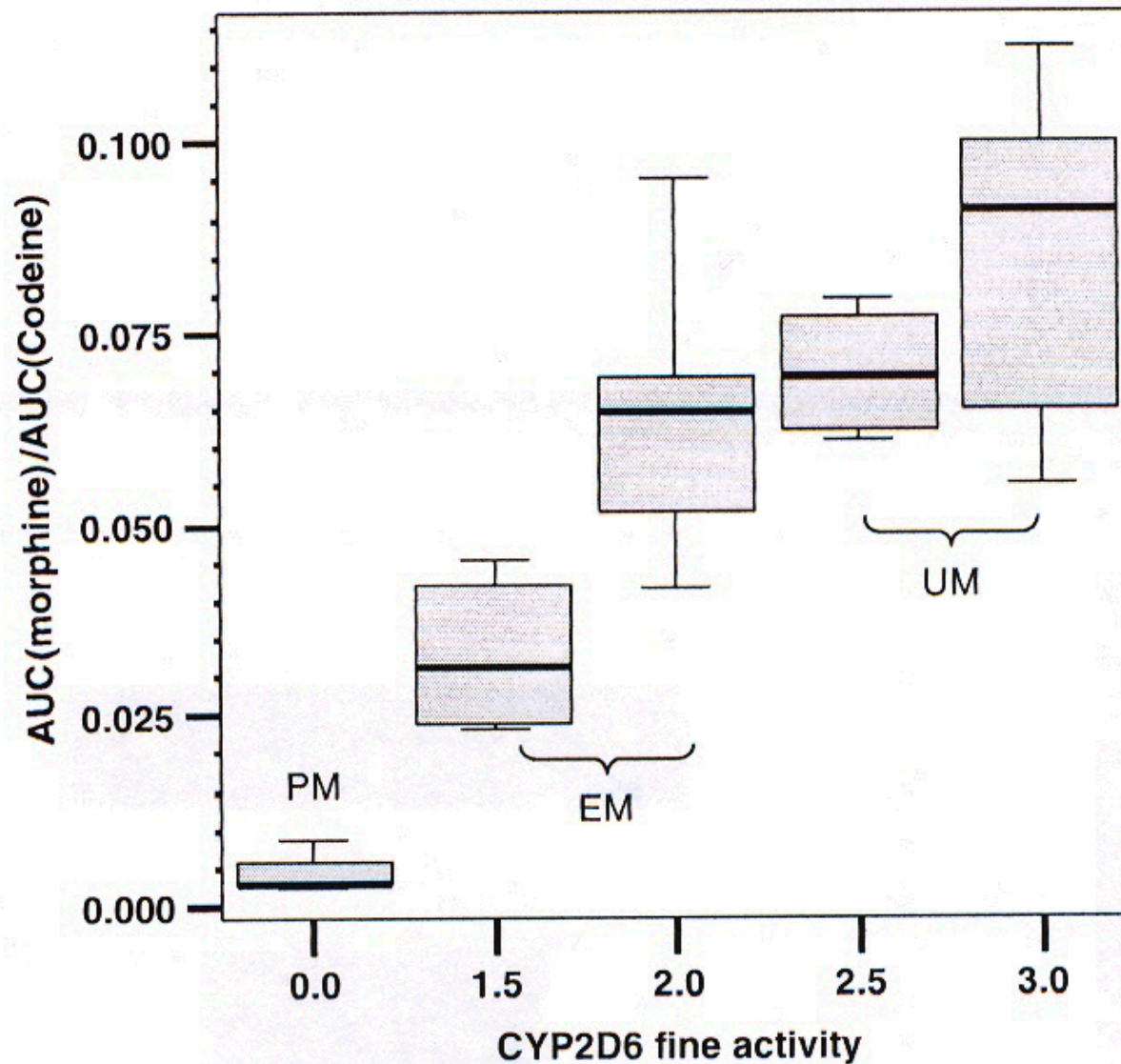
# Dose unique de Codéine 30 mg PO

Table 2 Pharmacokinetic parameters in plasma of codeine and its O-demethylated metabolites

	Codeine	Codeine-6-glucuronide	Morphine	Morphine-3-glucuronide	Morphine-6-glucuronide
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (μg h l<sup>-1</sup>)</b>					
PM (n = 3)	180 (175–325)	4066 (2931–4347)	0.5 (0.5–2.8)	6.4 (5–18)	6.5 (3.7–6.5)
EM (n = 11)	191 (163–403)	3850 (2812–4998)	11 (5–17)	382 (274–623)	63 (50–112)
UM (n = 12)	192 (142–279)	3385 (2265–4492)	16 (10–24)	506 (333–726)	87 (66–134)
P* =	NS	NS	0.02*	0.02*	0.036*
<b>C<sub>max</sub> (μg l<sup>-1</sup>)</b>					
PM	45 (37–56)	628 (626–841)	0.05 (0.03–0.07)	0.7 (0.6–0.9)	0.8 (0.2–0.8)
EM	51 (24–104)	652 (528–904)	2.1 (0.6–4.3)	39 (32–82)	9.6 (7.2–17)
UM	43 (30–70)	672 (456–1027)	2.6 (1.5–4.6)	59 (33–103)	13 (8.7–24)
P =	NS	NS	NS	0.02	0.036
<b>Elimination half-life (h)</b>					
PM	4.8 (3.8–5.0)	4.8 (3.8–5.2)	17 (15–60)	8.2 (7.6–13)	6.2 (6.2–14)
EM	3.6 (3.2–5.7)	3.5 (3.0–5.2)	13 (7.7–30)	9.3 (7.0–17)	7.2 (2.8–10.7)
UM	3.7 (3.2–4.1)	3.4 (2.6–4.0)	14 (6.3–27)	10 (6.3–14)	7.1 (5.7–14)
P =	NS	NS	NS	NS	NS

**Sédation** chez **90 % des UM** (10/11 pts)  
vs 50 % (6/12 pts) des EM

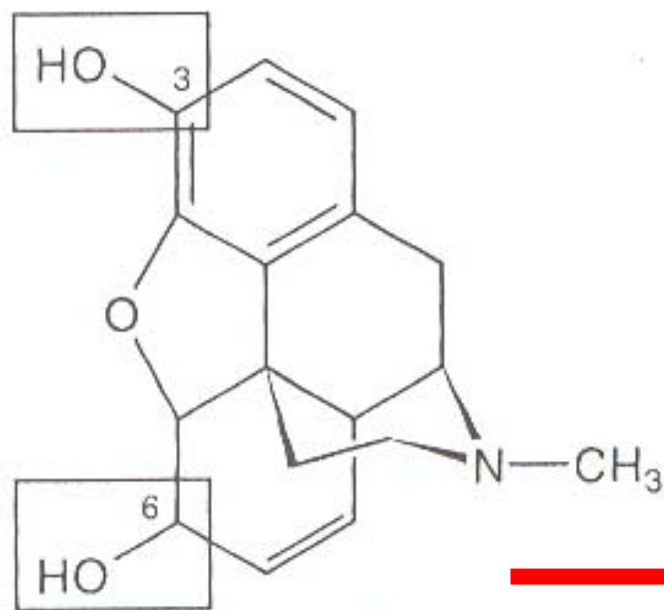




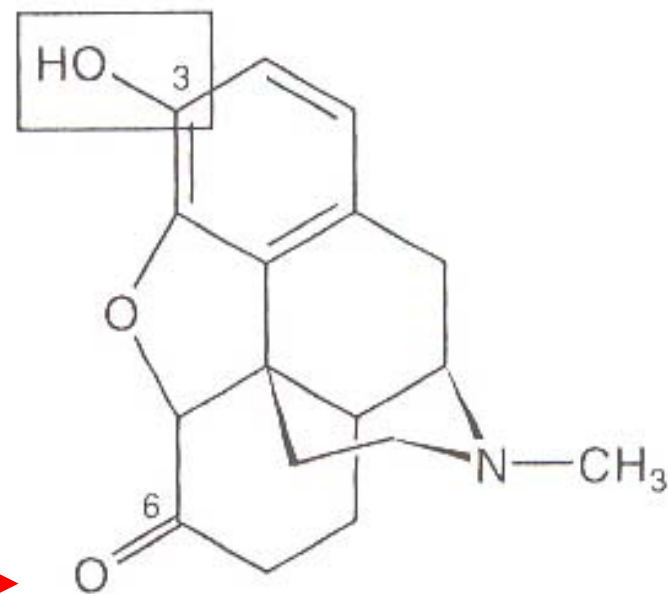
**Figure 2** Ratio of plasma AUC of morphine over plasma AUC of codeine in relation to the CYP2D6 activity expressed by the number of active alleles differentiating between fully active alleles, which were considered with one arbitrary activity unit, and alleles with reduced activity, which were arbitrarily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

# Hydromorphone

## Opioïde semi-synthétique



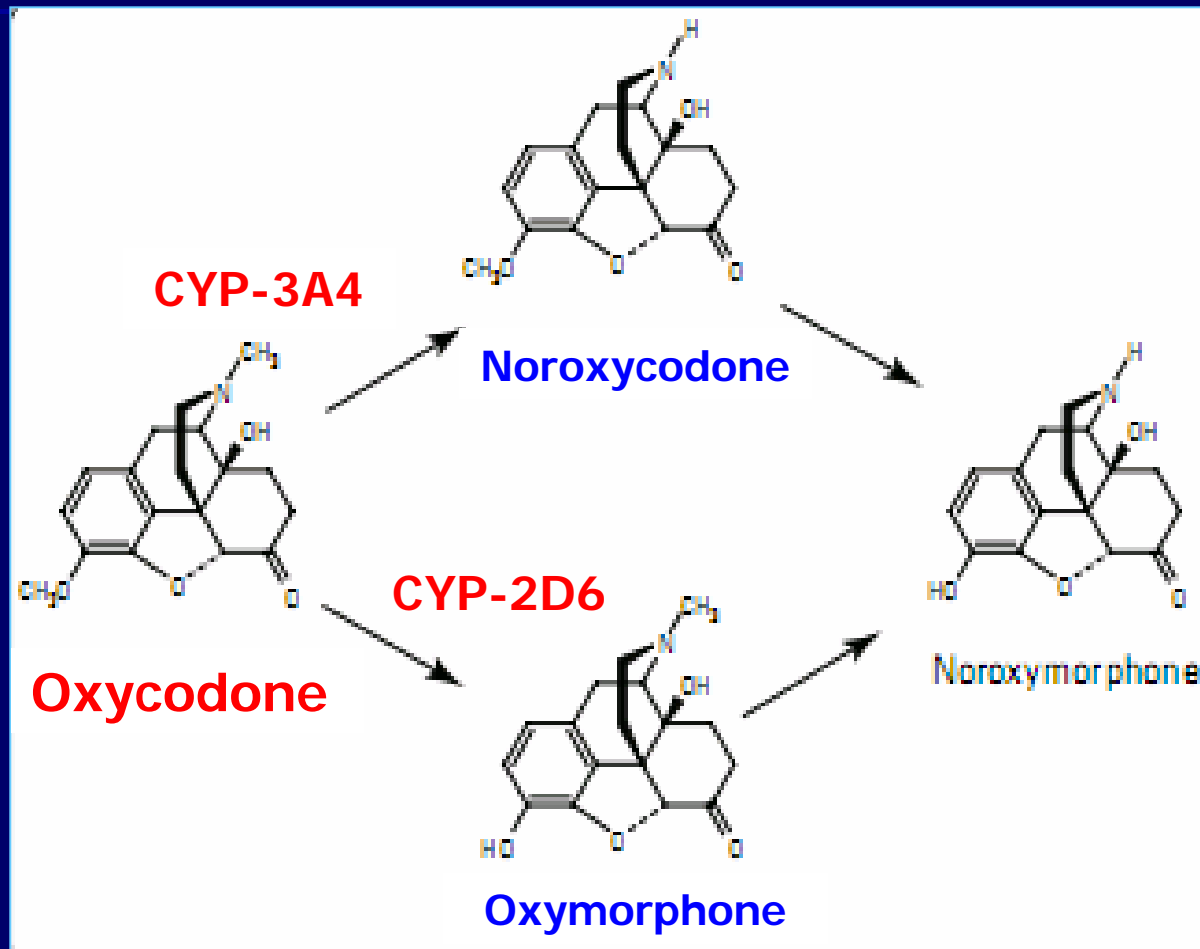
**Morphine**



**Hydromorphone**  
Hydromorphone-3-Glucuronide

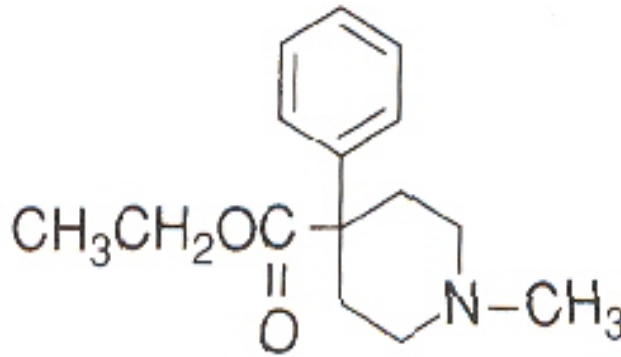
# Oxycodone

## Opioïde semi-synthétique



# Méperidine

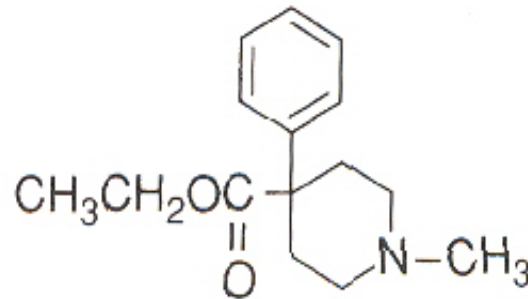
## Opioïde synthétique



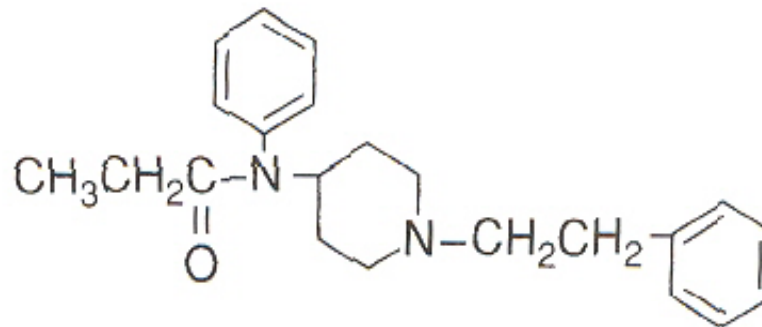
**Méperidine**

# Fentanyl

## Opioïde synthétique



Mépéridine

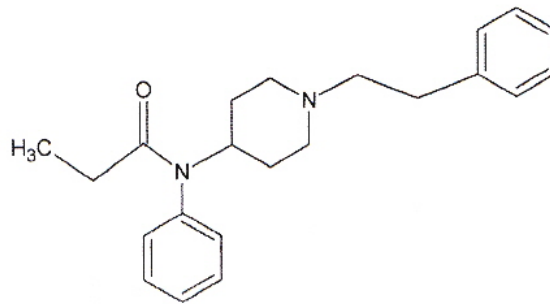


Fentanyl

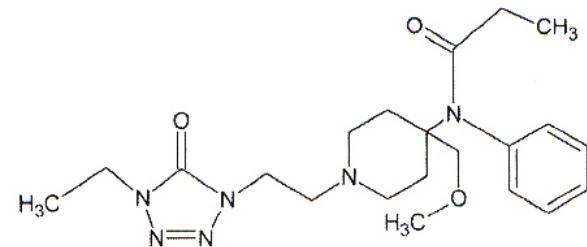
# Alfentanil, Sufentanil et Rémifentanil

## Opioides synthétiques

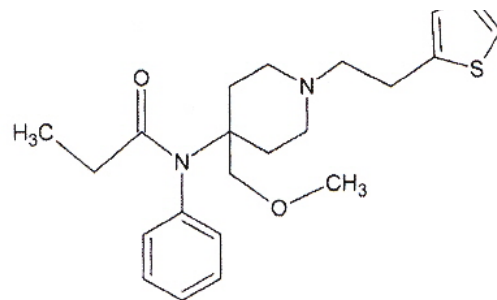
**Fentanyl**



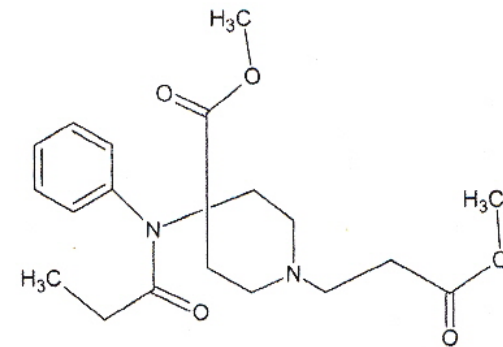
**Alfentanil**



**Sufentanil**

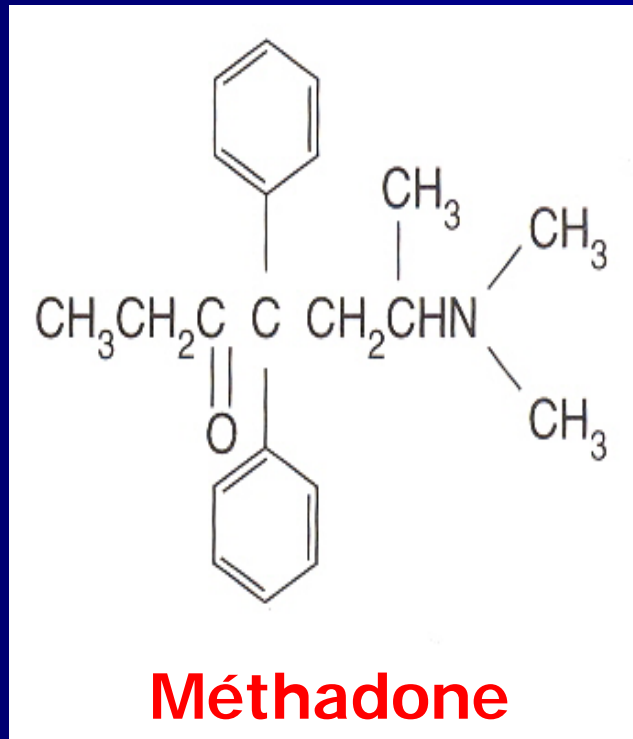


**Rémifentanil**



# Méthadone

## Opioïde synthétique



# Classification d'opioïdes selon le mode d'action

## Action brève

(Codéine, Hydromorphone, Mépéridine, Morphine, Oxycodone)

## Libération prolongée

(formulations à libération lente par voie orale de Codéine, Morphine, Hydromorphone et Oxycodone)  
(ou formulations à libération lente de Fentanyl et Buprénorphine transdermique)

## Action longue

(Méthadone)



# Opioides à action brève

## Avantages

- Délai d'action rapide → **soulagement rapide** de la douleur
- **Dosage facile**
- **Clairance rapide** → effets indésirables disparaissent rapidement
- Utilité pour ajuster la dose initiale et pour traiter les **percées de douleur**

# Opioïdes à action brève

## Désavantages

- Douleur réapparaît lorsque la médication s'estompe
- **Fluctuations** dans le soulagement de la douleur, des effets indésirables et de **mini-sevrage** reliés à l'instabilité des taux plasmatiques d'opioïdes
- Sommeil peut être perturbé
- Retour de la douleur peut s'accompagner d'anxiété

# Opioides à action brève

## Désavantages

- Récidive de la douleur peut mener le patient à douter de son médecin
- Dosage à répétition est **peu pratique** → ce qui peut **nuire à l'observance**
- **Potentiel d'abus de substance élevé**

# Opioïdes à libération prolongée

## Avantages

(versus opioïdes à action brève)

- Éviter les mini-sevrages
- **Éviter les fluctuations de la douleur**
- Éviter les effets indésirables avec l'instabilité des taux sériques d'opioïdes
- Dosage moins fréquent, **meilleure observance**
- **Meilleure qualité de vie**
- **Peu ou pas de risque d'abus de substance**

# Opioïdes à libération prolongée

## Désavantages

- Délai d'action **plus lent**
- **Ajustement plus lent** de la dose
- Effets indésirables peuvent être prolongés
- Possibilité de percées de douleur à la fin du cycle de la dose

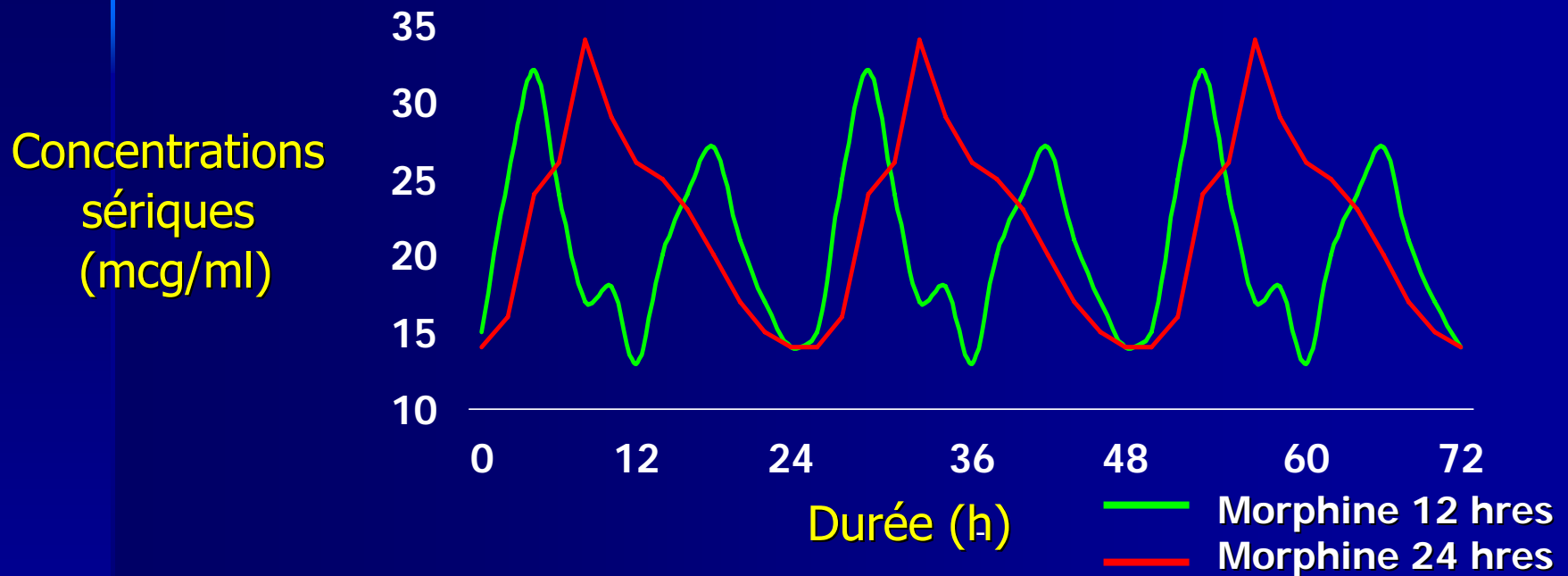
# Opioïdes à libération prolongée

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

# Opioïdes à libération prolongée

## Avantages

### Traitement par voie orale



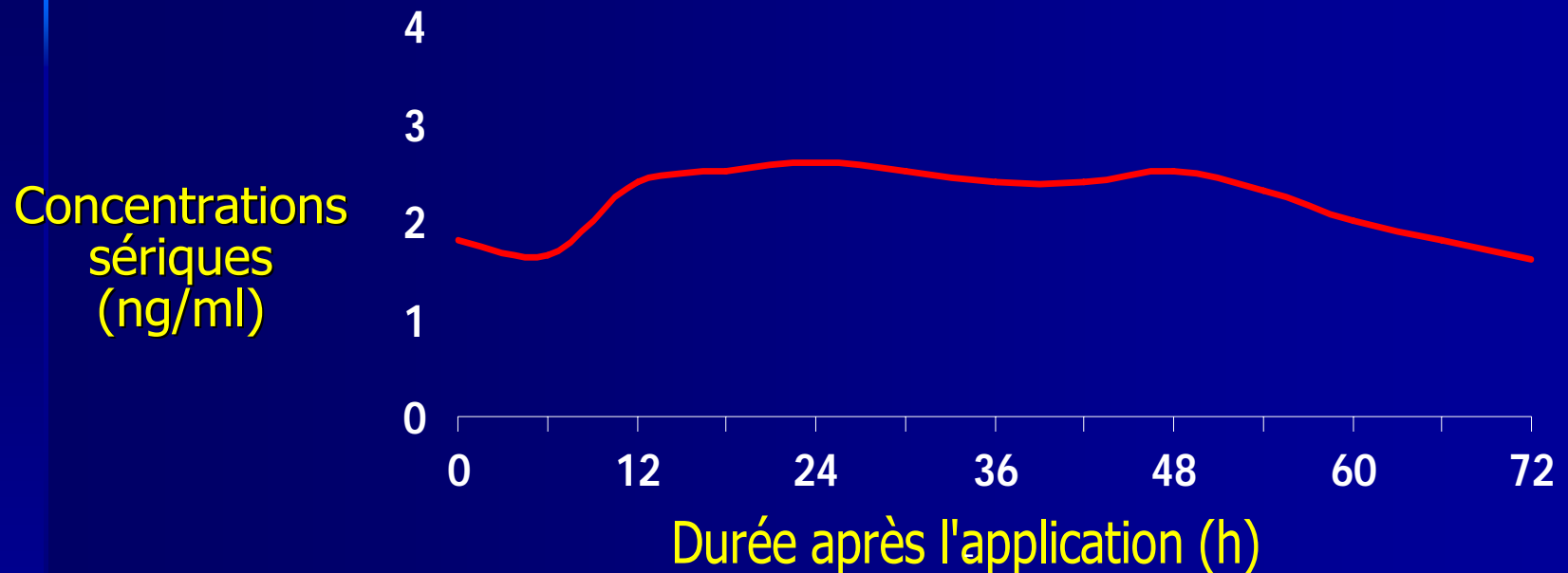
Selon données sur 24 hres le jour 7 (n = 24)

*Adaptation d'après Gourlay et al. Pain 1997; 69(3): 295-302*  
*Southam MA Anticancer Drugs 1995; 6(Suppl. 3): 29-34*  
*Hazzen et al. Eur J Pain 1999; 3:9*

# Opioïdes à libération prolongée

## Avantages

### Fentanyl par voie transdermique



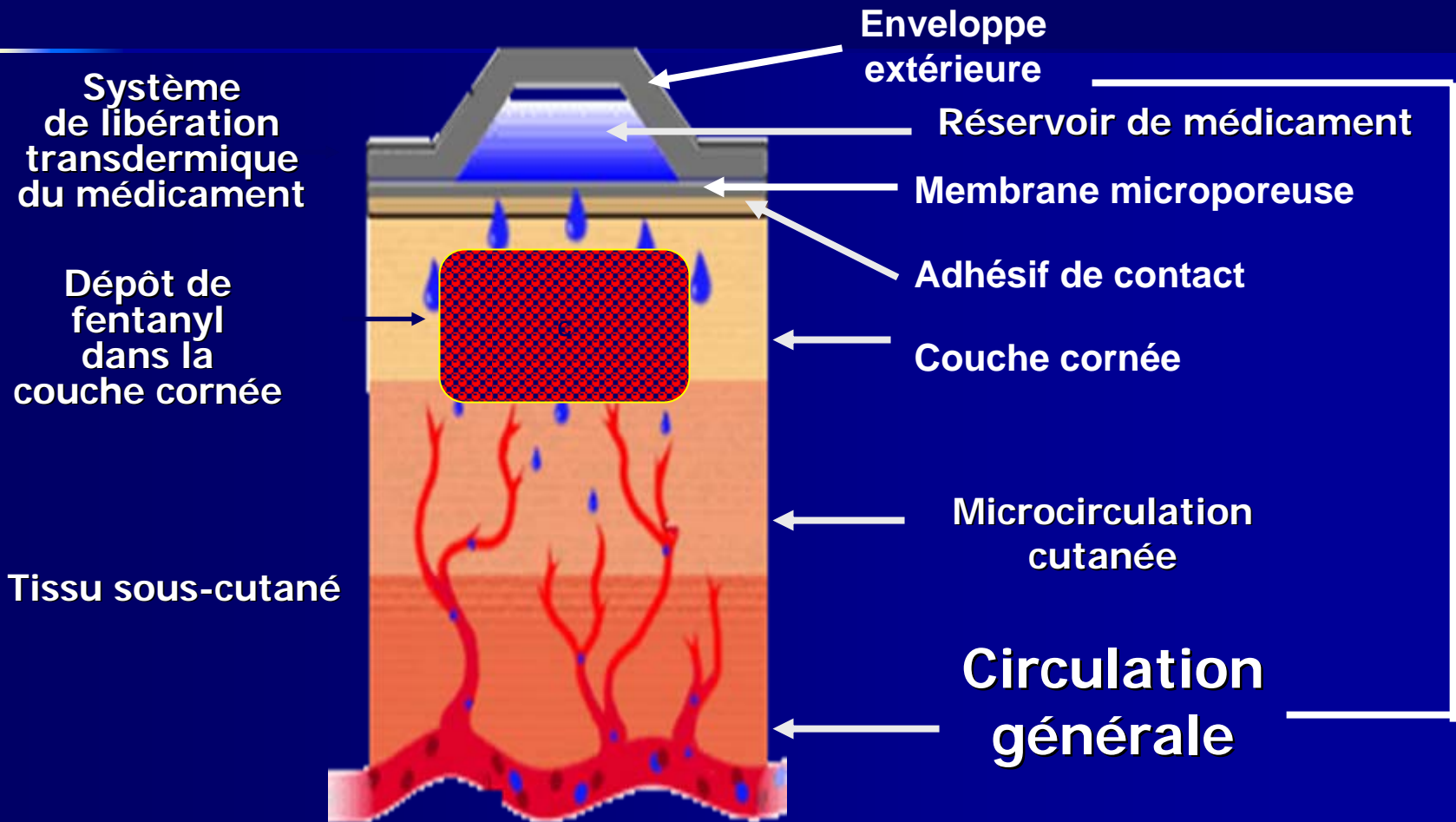
Niveaux sanguins du Fentanyl à l'état d'équilibre, pendant la 5<sup>e</sup> application du système transdermique (n = 10)

*Adaptation d'après Portenoy et al. Anesthesiology 1993; 78: 36  
Southam MA Anticancer Drugs 1995; 6 (Suppl. 3): 29  
Haazen L et al. Eur J Pain 1999; 3: 9*



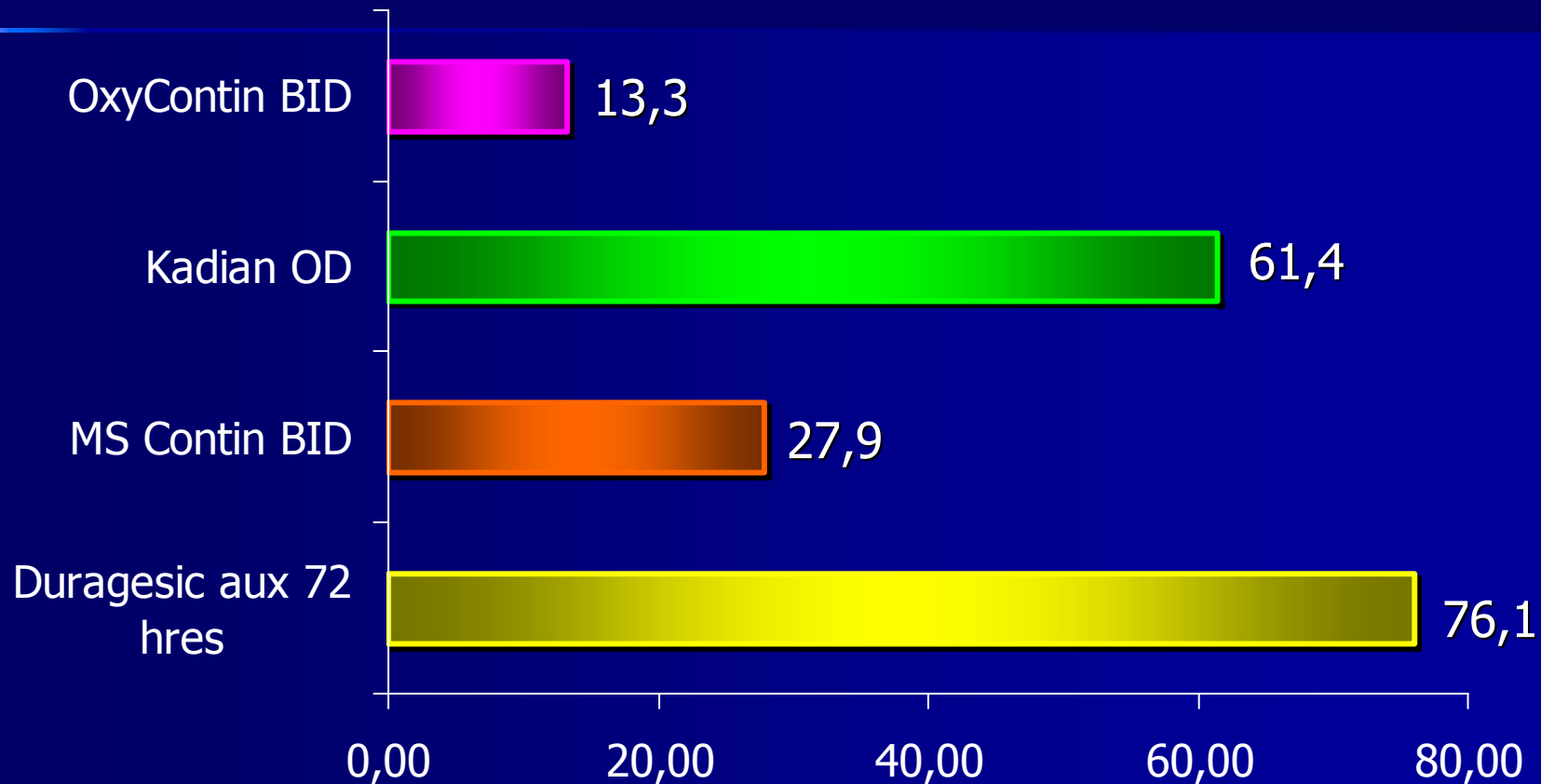
# Fentanyl transdermique

## Mode d'absorption



# Opioides à libération prolongée

## Fréquence des doses



n = 258 patients

Anh Nguyen, 2010

*Retrospective Assessment of Frequency of Dosing of Sustained Release Opiate Preparations in Chronic Pain Patients  
Internal Medicine and Anesthesiology/Pain Management,  
Oklahoma University College of Medicine*

# Opioïdes: Métabolisme

# Différents récepteurs aux opioïdes

## Effets

Mu <sub>1</sub>	Mu <sub>2</sub>	Kappa	Delta
Analgesia (supraspinal, spinal)	Analgesia (spinal)	Analgesia (supraspinal, spinal)	Analgesia (supraspinal, spinal)
Euphoria	Depression of ventilation	Dysphoria, sedation	Depression of ventilation
Low abuse potential	Physical dependence	Low abuse potential	Physical dependence
Miosis	Constipation (marked)	Miosis	Constipation (minimal)
Bradycardia			
Hypothermia			
Urinary retention		Diuresis	Urinary retention

# Pharmacologie des opioïdes (1)

	Morphine	Oxycodone	Hydromorphone	Fentanyl	Mépéridine
Nom	Statex® MS-IR® MS Contin® MEslon® Kadian®	Supeudol® Oxy-IR® OxyContin®	Dilaudid® Hydromorph Contin® Hydromorphone OROS Jurnista®	Sublimaze® Duragesic® (format transder- mique)	Démérol®
Métabolites	M3G M6G	Oxymorphone Noroxycodone	H3G	Norfentanyl	Normépé- ridine
Voie métabolique	Glucuroni- dation	CYP - 2D6 CYP - 3A4	Glucuronidation	CYP - 3A4	CYP - 2B6 CYP - 3A4

*Kalso E. J Pain Symp Manage 2005; 29: S47-S56*

*Lotsch J. J Pain Symp Manage 2005; 29: S10-S24*

*Kornick et al. Drug Safety 2003; 26(13): 951-973*

*Murray et al. J Pain Symp Manage 2005; 29: S57-S66*

# Pharmacologie des opioïdes (2)

	Morphine	Oxycodone	Hydromorphone	Fentanyl	Mépéridine
Biodisponibilité PO	35 %	60-87 %	50 %	92 % (transdermique)	50 %
Demi-vie (h) par voie IM	2-3	NA	2-3	NA	3-4
Récepteurs	μ +++, κ +, δ +	μ +++, κ +, δ +	μ +++, δ +	μ +++	μ ++, κ +, δ +

*Kalso E. J Pain Symp Manage 2005; 29: S47-56*

*Lotsch J. J Pain Symp Manage 2005; 29: S10-24*

*Murray et al. J Pain Symp Manage 2005; 29: S57-66*

*Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 4th edition, 1999*

*Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4th edition, 2005*

# Métabolisme des opioïdes

## Importance de l'élimination rénale

Molécule	Métabolites	Accumulation
Codéine	Morphine Actifs	Oui
Morphine	M3G, M6G Actifs	Oui
Hydromorphone	H3G Actif	Oui
Oxycodone	Oxymorphone, Noroxycodone Actifs	Oui
Fentanyl	<i>Inactif</i> Norfentanyl	<i>Non</i>
Méthadone	<i>Inactifs</i> <b>Élimination par voie intestinale</b>	<i>Non</i>

# Morphine - Métabolites actifs

## Propriétés toxiques

### **M3G** (75-85%)

Agitation centrale  
Hallucinations visuelles  
et tactiles  
Convulsions  
Coma

**Hyperalgésie?**

### **M6G** (5-10%)

Sédation  
Nausées  
Dépression respiratoire  
Coma

**Effet analgésique**

**Autres métabolites:** normorphine, hydromorphone, codéine



# Oxycodone - Métabolites actifs

## **Oxymorphone**

---

**10 plus puissante que  
la morphine**

Très grande affinité  
avec récepteurs  $\mu$

## **Noroxycodone**

---

Peu d'affinité avec  
récepteurs  $\mu$

1% de la puissance  
analgésique de la  
molécule-mère

# Hydromorphone - Métabolite actif

## Propriétés toxiques

### **H3G**

---

Agitation centrale

Hallucinations visuelles  
et tactiles

Dépression respiratoire

Myoclonies

Convulsions

Coma

# Hydromorphone - Métabolite actif

## Propriétés toxiques

### H3G\*

Avec des doses répétées, le niveau sérique de H3G peut être 30 fois plus élevé que celui de la molécule-mère

En présence d'insuffisance rénale chronique sévère, ce **ratio** peut atteindre un niveau de **100 fois plus élevé**

**H3G** est environ **2,5 fois plus puissant que M3G** en tant que **substance neuroexcitatrice chez modèles animaux**

# Mépéridine - Métabolite actif

## Propriétés toxiques

### Normépéridine

Coma

Confusion

Myoclonies

Hallucinations

Convulsions

**Contre-indiquée en combinaison avec IMAO** (peut conduire à dépression respiratoire sévère, hyperpyrexie, délirium et convulsions)

# Mépéridine - Métabolite actif

## Propriétés toxiques

### Normépéridine\*

Risque d'accumulation plus rapide et plus grave en présence d'une insuffisance rénale (demi-vie d'élimination de 15h, ad **35h en IR**, présence détectable ad 3 jours)

Toxicité documentée à multiples reprises même avec un usage de courte durée

2 fois moins active du point de vue analgésique

2 fois plus **proconvulsivante** que la molécule-mère

# Méthadone

## Quelques particularités

- Nécessite **licence spéciale** de Santé Canada et du Collège des médecins du Québec pour analgésie
- **Dose équi-analgésique bien variable**
- **Pharmacocinétique inter-individuelle variable** (demi-vie d'élimination variant entre 15-190 heures), avec moyenne de 24 heures → risque possible de surdose secondaire à l'accumulation
- Est aussi **un antagoniste des récepteurs NMDA**

# Méthadone

## Quelques particularités

- **Formulation** actuellement disponible est **racémique**
- **Forme R-méthadone**
  - Plus puissante
  - **10X plus d'affinité avec récepteurs opioïdes  $\mu$**   
(virtuellement responsable des effets analgésiques)
- **Forme S-méthadone**
  - **Antagoniste des récepteurs NMDA**
  - **Inhibe aussi recaptage de 5-HT et NA**

# Méthadone

## Quelques particularités

- Réel opioïde synthétique, non semblable aux autres opioïdes standards (**Utile dans vrais cas d'allergie**)
- **Métabolisme hépatique et intestinal**
- **Excrétion presque exclusivement dans les selles** (grand avantage en insuffisance rénale)
- **Moins de myoclonies, hyperalgésie et neurotoxicité** (par rapport à la morphine)



# Méthadone

## Quelques particularités

- **Certains cas de décès** rapportés liés au syndrome du QT long → **Torsade de pointes**
- **Attention aux facteurs de risque** d'arythmie secondaire au QT long
  - QT long congénital
  - Hypokaliémie
  - Hypomagnésémie
  - Haute dose (> 60-100 mg/jour)

# Pharmacocinétique des agonistes opioïdes (1)

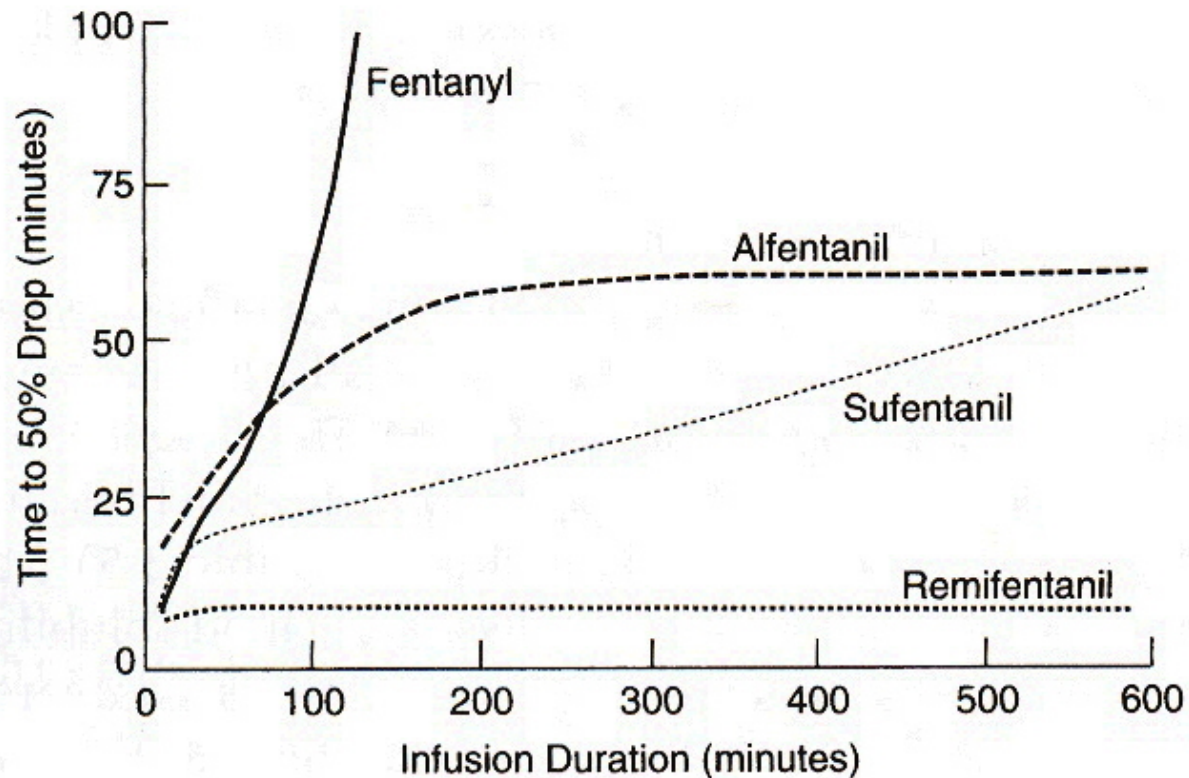
	<b>pK</b>	<b>% non-ionisé</b>	<b>Liaison protéique</b>	<b>Clairance (ml/min)</b>	<b>Volume de Distribution (l)</b>
Morphine	7.9	23	35	1,050	224
Mépéridine	8.5	7	70	1,020	305
Fentanyl	8.4	8.5	84	1,530	335
Sufentanil	8.0	20	93	900	123
Alfentanil	6.5	89	92	238	27
Rémifentanil	7.3	58	66-93	4,000	30

# Pharmacocinétique des agonistes opioïdes (2)

	Coefficient de partition	Demi-vie d'élimination (h)	Demi-vie contextuelle perfusion de 4h	Délai (min) d'équilibre (sang/cerveau)
Morphine	1	1.7 - 3.3		
Mépéridine	32	3 - 5		
Fentanyl	955	3.1 - 6.6	260	6.8
Sufentanil	1,727	2.2 - 4.6	30	6.2
Alfentanil	129	1.4 - 1.5	60	1.4
Rémifentanil		0.17 - 0.33	4	1.1

# Fentanyl et ses dérivés

## Demi-vie contextuelle



Simulation par ordinateur

# Fentanyl et ses dérivés

## Demi-vie contextuelle

### Fentanyl

- Après 2h de perfusion, demi-vie contextuelle du Fentanyl dépasse largement celle du Sufentanil
- Saturation des tissus inactifs pendant la perfusion et retour du compartiment périphérique au plasma
- Ce réservoir tissulaire remplace la molécule éliminée par métabolisme hépatique → Faible baisse de la concentration plasmatique à l'arrêt de la perfusion

# Fentanyl et ses dérivés

## Demi-vie contextuelle

### Sufentanil

- Demi-vie contextuelle du Sufentanil moins longue que celle de l'Alfentanil après une perfusion de 8h
- Plus grand volume de distribution du Sufentanil (par rapport à Alfentanil)
- **Profil pharmacocinétique plus favorable** si usage en **longue période de temps**

# Fentanyl et ses dérivés

## Demi-vie contextuelle

### Alfentanil

- Demi-vie contextuelle de l'Alfentanil est plus longue que celle du Sufentanil pour une perfusion d'une durée de 8h
- Alfentanil représente un **avantage pour des stimulations douloureuses transitoires** grâce à son **délai d'équilibre très court au site effecteur** (1,4 min)
- Dose recommandée: 30 mcg/kg

# Rémifentanyl

## Demi-vie contextuelle

- **Structurellement unique** car possède des liens esters
  - Hydrolyse par estérases non spécifiques plasmatiques et tissulaires
- **Propriétés uniques et particulières** avec
  - Très courte durée d'action
  - Effet précis et rapidement titrable car début d'action rapide (similaire à Alfentanyl)
  - Effets non cumulatifs
  - **Demi-vie contextuelle indépendante** de la durée de perfusion (environ 4 min)



# **Opioides: Gestion des effets secondaires**

# Opioïdes - Effets secondaires

## Dépression respiratoire

- Effet dose dépendant et **le plus redoutable**
- Principalement à cause des **récepteurs  $\mu_2$**  situés au centre respiratoire du **tronc cérébral**
- À dose équianalgésique, tous les opioïdes produisent dépression respiratoire
- Cliniquement, ↓ de la réponse du centre respiratoire au  $\text{CO}_2 \rightarrow \uparrow$   **$\text{PaCO}_2$  de base** et **déplacement de la courbe de  $\text{PaCO}_2$  à droite**

# Opioides - Effets secondaires

## Dépression respiratoire

- **Dépression directe** sur le **centre respiratoire** situé au tronc cérébral
  - Ralentissement de la fréquence respiratoire
- **Interférence** également avec centres ventilatoires médullaire et pontine **dans la régulation du rythme respiratoire**
  - Pauses prolongées entre les respirations
  - Respirations périodiques

# Opioïdes - Effets secondaires

## Myoclonies

- **Activités musculaires squelettiques cloniques**
- **Sursauts d'intensité et de fréquence variable**
- **Posologie maximale** de l'opioïde est **probablement atteinte**
- Diminuer si possible la dose de l'opioïde
- Ajouter une benzodiazépine au besoin

# Opioïdes

## Traitement des myoclonies

Nom générique	Nom commercial	Posologie
Lorazépam	<i>Ativan®</i>	0,5-1 mg PO/SL/IV TID
Clonazépam	<i>Rivotril®</i>	0,5-1 mg BID

# Opioïdes - Effets secondaires

## Somnolence

- Effet souvent **temporaire, tolérance sera développée**
- Peut survenir chez ad 60 % des patients en postop
- ↓ 25 % dose d'opioïdes ou passer à un autre opioïde si la somnolence persiste
- **Réduire/Cesser Rx ayant des effets sédatifs**  
(antihistaminiques, antiémétiques, benzodiazépines)

# Opioïdes - Effets secondaires

## Prurit

- Incidence de 5-10 %
- **Libération d'histamine** par les récepteurs mu
- **Aucune relation** avec une **réaction allergique**
- **Fréquent avec la codéine et la morphine (opioïdes naturels)**
- Bonne réponse aux antihistaminiques

# Opioïdes neuraxiaux

## Effets secondaires - Prurit

- Avec opioïdes neuraxiaux, prurit est un effet commun
- Présentation clinique peut être généralisée mais plus **souvent au visage, cou et thorax**
- Particulièrement fréquent chez parturientes (oestrogène)
- **Prurit** induit **par opioïdes neuraxiaux** est lié à la **migration céphalique des opioïdes dans LCR** et **interaction subséquente avec le noyau trigéminé**



# Opioides - Effets secondaires

## Nausées

- Chez 10 à 40 % des patients traités avec opioïdes
- Causées par l'actions des opioïdes à 2 niveaux
  - **Stimulation de la zone chimioréceptrice**  
(plancher du 4<sup>e</sup> ventricule)
  - **Stase gastrique**
    - Diminution de la motilité gastro-intestinale
    - Retard de la vidange gastrique

# Opioïdes

## Traitement des nausées

### Actions sur la motilité gastro-intestinale

Nom générique	Nom commercial	Posologie
Dompéridone	<i>Motilium®</i>	5-20 mg PO TID-QID
Métoclopramide	<i>Maxéran® Réglan®</i>	10-20 mg PO/IV TID-QID

# Opioïdes

## Traitement des nausées

### Actions sur la zone chimioréceptrice

Nom générique	Nom commercial	Posologie
Chlorpromazine	<i>Largactil®</i>	10-50 mg PO/IM q 4-6 hres
Halopéridol	<i>Haldol®</i>	0,5-5 mg PO/SC q 6-8 hres
Méthotriméprazine	<i>Nozinan®</i>	2,5-25 mg PO/SC q 4-6 hres
Prochlorpérazine	<i>Stémétil®</i>	5-20 mg PO/IM/IV q 4-6 hres Disponible par voie rectale
Dimenhhydrinate	<i>Gravol®</i>	25-50 mg PO/IM/IV q 4-6 hres Disponible en sirop et suppositoires
Ondansétron	<i>Zofran®</i>	4-8 mg PO/IV q 8 hres Disponible en solution orale

# *The Frequency and Timing of Respiratory Depression in 1524 postoperative patients treated with Systematic or Neuraxial Morphine*

- Hôpital universitaire (700 lits), entre 01/1999 et 12/2002
- **Dépression respiratoire** définie par RR < **10/minute**
- **EVA/ENV aux 60 minutes X 2 puis aux 3h**
- **RR et SaO2 aux heures**
- **Sédation (échelle 0-4)**
  
- **ACP Morphine** (1 mg aux 10 minutes)
- **Morphine péridurale** (4 mg 1h fin SOP, aux 16-24h)
- **Morphine intrathécale (0,2 mg)** (Acétaminophène)

# *The Frequency and Timing of Respiratory Depression in 1524 postoperative patients treated with Systematic or Neuraxial Morphine*

- **Dépression respiratoire** documentée: 18 pts (**1,2 %**)
  - **ACP** → 13 (sur 700) → **1,86 %**
  - **Morphine péridurale** → 4 (sur 680) → **0,59 %**
  - **Morphine intrathécale** → 1 (sur 144) → **0,69 %**
- **Moment** des évènements (aucun décès, Naloxone 55 %)
  - **ACP** → **2-31h** (Fentanyl perop 11 mcg/kg)
  - **Morphine neuraxiale** → **2-12h** (Fentanyl 8 mcg/kg)
- **Pas de corrélation** avec âge, classe d'ASA, type de Chx, durée de Chx et type d'anesthésie

# *Risks and Side-Effects of Intrathecal Morphine combined with Spinal Anaesthesia: a Meta-Analysis*

- **27 RCT, morphine** (790 pts) **vs placebo** (524 pts)
- Seulement **en combinaison** avec **rachianesthésie**
- Dépression respiratoire → RR < 8 ou 10 ou 12/minute
- Comparaisons entre **3 groupes**
  - **Placebo** (**opioïdes systémiques**)
  - **Morphine intrathécale < 0,3 mg** (min 0,05 mg)
  - **Morphine intrathécale ≥ 0,3 mg** (max 2,5 mg)

# *Risks and Side-Effects of Intrathecal Morphine combined with Spinal Anaesthesia: a Meta-Analysis*

	Placebo (%)	< 0,3 mg Risque relatif	≥ 0,3 mg Risque relatif	Remarques
Nausées	28	1,4	1,2	
Vomissements	12	3,1	1,3	
Prurit	12	1,8	5,0	
Rétention urinaire	17	1,2* (total de 65)	1,3* (total de 49)	* Erreur de type β
Dépression respiratoire	2%	1% (2/247)	9%* (7/80)	* Erreur de type β

# Opioïdes - Effets secondaires

## Spasme du sphincter d'Oddi

- Action des opioïdes sur la **constriction du sphincter d'Oddi** → ↑ importante de la pression biliaire
- Dose de 10 mg de morphine SC peut le provoquer
  - Pression dans canal biliaire commun (10 fois )
  - En dedans de 15 minutes
  - Durée > 2 heures
- **Tableau clinique semblable au colique biliaire**
- **Renversé** par **naloxone ou NTG** en sublingual



# Opioides

## Effets gastro-intestinaux

### Estomac

- ↓ Motilité gastrique
- ↓ Vidange gastrique

### Intestin grêle

- ↓ Contractions péristaltiques
- ↓ Sécrétion de liquide
- ↑ Temps de transit oro-cæcal
- ↓ Digestion

# Opioïdes

## Effets gastro-intestinaux

### Gros intestin

- Temps de transit
  - ↓ Contractions péristaltiques
  - ↑ Contractions non péristaltiques
- ↑ Dessèchement des selles
- ↓ Relâchement réflexe du sphincter
- ↑ Tonus du sphincter anal

# Opioides - Effets secondaires

## Constipation

- Effet indésirable **le plus fréquent** et **persistant**
- **Aucune tolérance développée** pour la **constipation**
- **Prévention** de la constipation est **recommandée**
- Traitement agressif dès la prise de d'opioïdes

# Opioïdes

## Traitement de la constipation

Nom générique	Nom commercial	Posologie
Docusate de sodium	<i>Colace®</i>	1-2 CO QID (max 8 CO/jour)
Sénosides	<i>Senna®</i> <i>Sénokot®</i>	1-2 CO QID (max 8 CO/jour) Disponibles en granules et sirop
Docusate-Sénosides	<i>Sénokot-S®</i>	1-2 CO QID (max 8 CO/jour)
Bisacodyl (5-10 mg)	<i>Dulcolax®</i>	1-4 CO QID Disponibles en suppositoires
Citrate de Magnésium		30-60 ml BID (Contre-indiqué en IRénale)
Lactulose		15-60 ml TID
Solution iso-osmotique	<i>GoLyteLy®</i>	240-480 ml/jour

# Opioïdes - Constipation

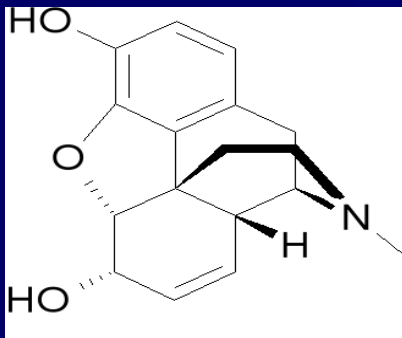
## Traitement avec antagonistes

### Antagonistes non sélectifs

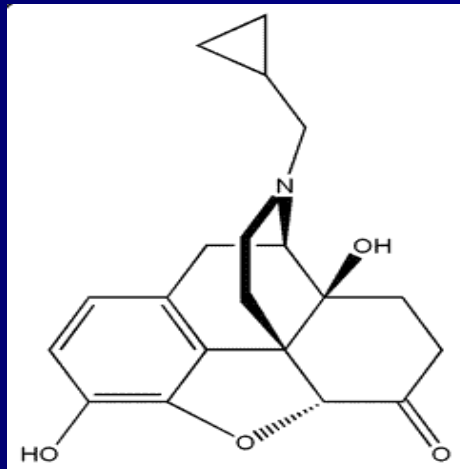
- **Naloxone** et **naltrexone**
- **Antagonistes** des récepteurs mu
- **Traversent** la **barrière hémato-encéphalique**
- **Symptômes de sevrage** et **réduction du soulagement de la douleur**

# Antagonistes des opioïdes

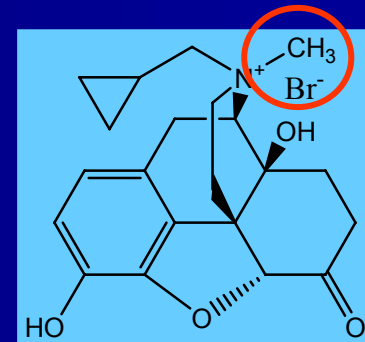
## Considérations importantes



**Morphine**  
agoniste  
central et  
périphérique



**Naltrexone**  
antagoniste  
central et  
périphérique



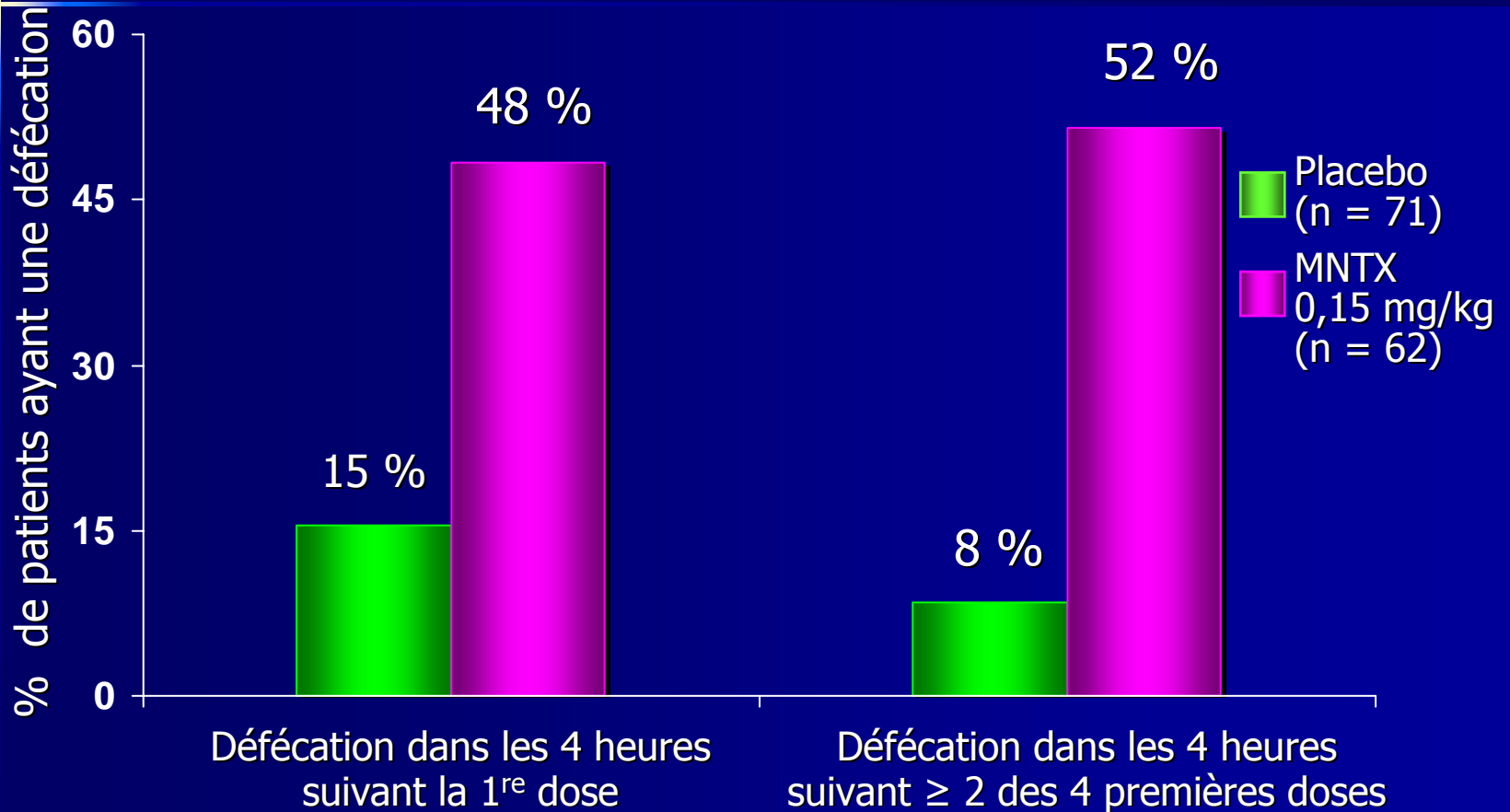
**Méthyl naltrexone**  
antagoniste  
périphérique sélectif  
sans effets centraux

# Antagoniste opioïde sélectif

## Méthylbaltrexone (MNTX)

- 1<sup>er</sup> antagoniste opioïde périphérique
- **Ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique**
- Facilement soluble dans l'eau
- Faible taux de déméthylation
- Présentation par **voie SC**

# Défécation sans traitement de secours





# Surdosage aux opioïdes

- Cesser entre-doses/Diminuer posologie de l'opioïde pour 24 heures et ré-évaluer
- Symptômes possibles
  - **Coma**, somnolence excessive
  - **Myosis**
  - Hallucinations visuelles et/ou tactiles
  - **Pauses respiratoires, arrêt respiratoire**
- Cesser opioïde pour 24 hres, laisser doses PRN, **renverser partiellement** l'effet de l'opioïde (*Narcan®*), **ajouter stimulant du SNC** (*Ritalin®, Concerta®*)

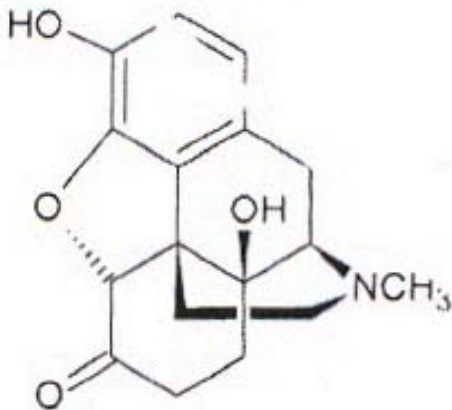
# Antagoniste des opioïdes

- **Changement mineur structural** d'un **agoniste opioïde** peut convertir Rx en antagoniste opioïde
- **Changement le plus commun** est la **substitution** du **groupe alkyl pour un groupe méthyl** d'un agoniste opioïde
- **Naloxone est un dérivé** de N-alkyl de l'**Oxymorphone**

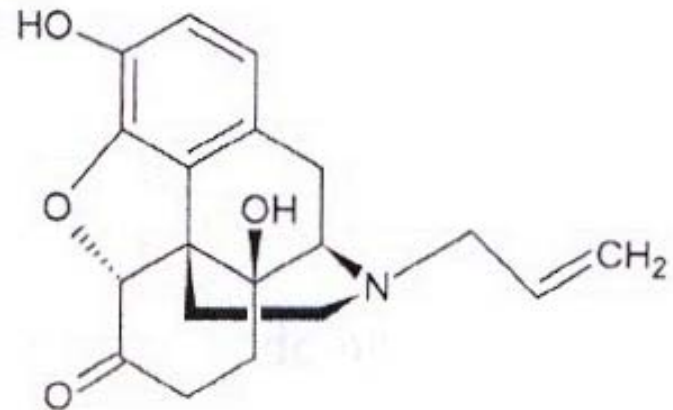
# Naloxone

## Antagoniste des opioïdes

**Oxymorphone**



**Naloxone**



# Naloxone

## Antagoniste des opioïdes

- **Antagoniste non sélectif** des **3 récepteurs opioïdes**
- **Haute affinité** pour récepteurs opioïdes → déplacement des agonistes opioïdes à partir des récepteurs
- Plusieurs indications
  - 1) **Dépression respiratoire** en période postopératoire
  - 2) **Dépression respiratoire** chez nouveau-né causée par usage d'opioïdes chez mère
  - 3) **Sudose accidentelle** d'opioïdes
  - 4) **Détection** d'une **dépendance physique**

# Naloxone

## Antagoniste des opioïdes

- **Renverse efficacement surdose des opioïdes** avec doses de **bolus** entre **1 et 4 mcg/kg** aux **2-3 minutes**
- **Courte durée d'action: 30-45 minutes**
- **Demi-vie d'élimination: 60-90 minutes**
- Si antagonisme des opioïdes désiré pour une plus longue période, **perfusion continue du Naloxone** avec doses entre **5 et 10 mcg/kg/heure**

# Naloxone

## Antagoniste des opioïdes

- **Inefficace en administration PO** car premier passage hépatique extensif
- **Attention aux effets secondaires**, surtout si administration en bolus rapide
  - Abolition de l'analgésie
  - Nausée, vomissement (fortement liés à la dose et vitesse d'administration du naloxone)
  - **Stimulation sympathique** (tachycardie, HTA, œdème pulmonaire, arythmie cardiaque)
  - Syndrome de sevrage chez nouveau-né

# **Opioides: Équivalences Conversions**

# Morphine versus Fentanyl

## Puissance analgésique

Molécule	Puissance analgésique
Morphine IV	1
Fentanyl IV	75-125



# Fentanyl et ses dérivés

## Puissance analgésique

Molécule	Puissance analgésique
Fentanyl	1
Sufentanil	5-10
Alfentanil	0,1-0,2
Rémifentanil	1

# Échelle analgésique modifiée de l'OMS

Intensification de la douleur

**Douleur  
légère**



Acétaminophène  
AAS, AINS  
Inhibiteur de COX-2

**Douleur  
modérée**



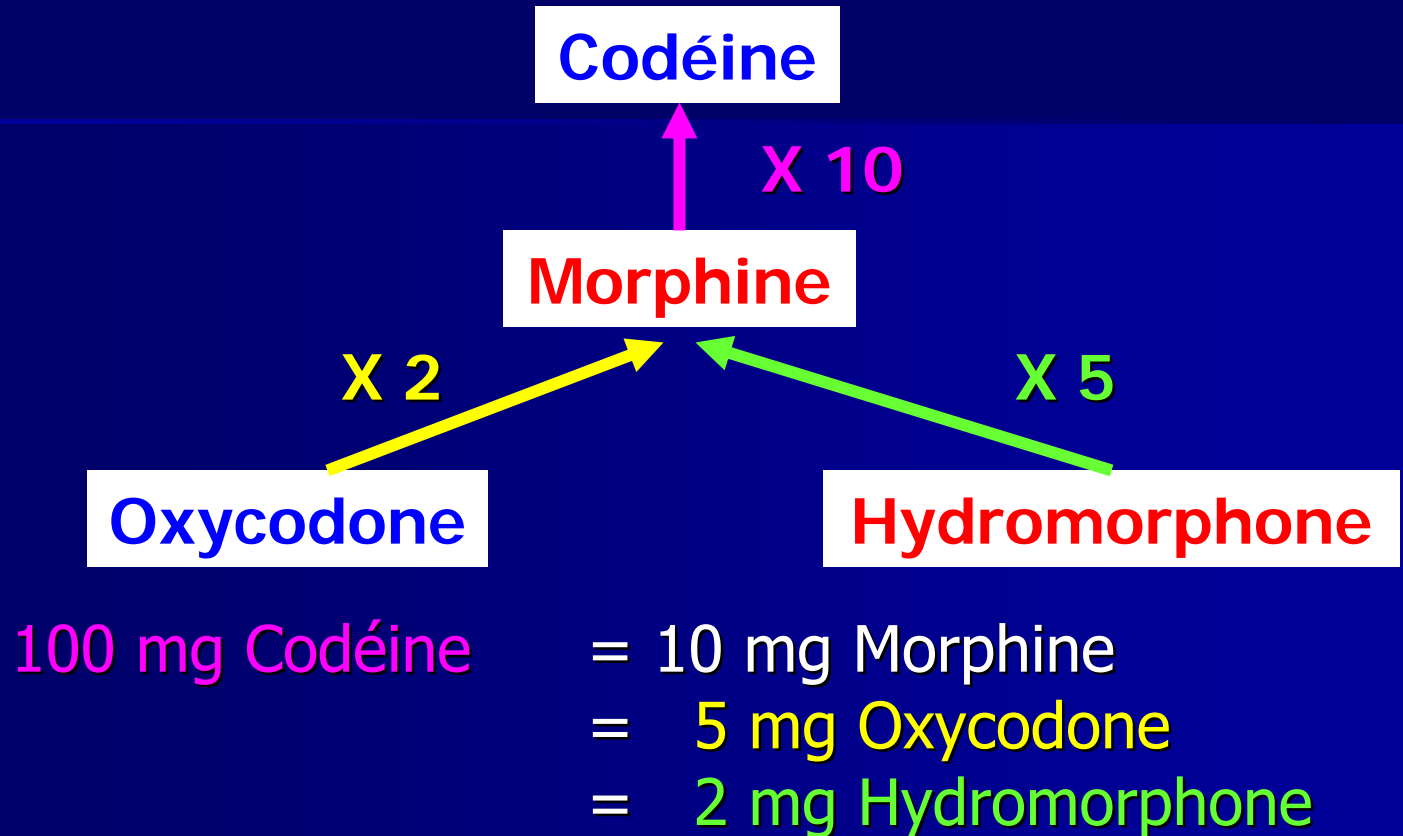
Codéine-Acétaminophène  
Oxycodone-Acétaminophène  
Tramadol-Acétaminophène

**Douleur  
intense**



Fentanyl  
Hydromorphone  
Méthadone  
Morphine  
Oxycodone

# Conversion des opioïdes (1)



Tolérance croisée: en douleur chronique,  
utiliser 75 % de la nouvelle dose convertie

# Exemples de conversion

- 2 comprimés d'Empracet-30® PO aux 3 hres
- **EVA à 8/10** (douleur sévère, non contrôlée)
- **Échelle NUMÉRIQUE verbale de la douleur (/10)**
  - Douleur légère: 1-3
  - Douleur modérée: 4-6
  - Douleur sévère: 7-10
- **Échelle VISUELLE analogue (/100 mm)**

# Exemples de conversion

Dose quotidienne de 360 mg PO de Codéine  
**EVA à 8/10** (douleur sévère, non contrôlée)

**Hausse de 30 % pour mieux soulager**

Division en 6-8 doses aux 3-4 hres

Morphine     $36 \text{ mg} + 12 \text{ mg} = 48 \text{ mg/ 24 hres}$   
→ **5-7,5 mg PO** aux 3-4 hres

Oxycodone     $18 \text{ mg} + 6 \text{ mg} = 24 \text{ mg/ 24 hres}$   
→ **2,5-5 mg PO** aux 3-4 hres

# Exemples de conversion

Dose quotidienne de 360 mg PO de Codéine  
**EVA à 8/10** (douleur sévère, non contrôlée)

**Hausse de 30 % pour mieux soulager**

Division en 6-8 doses aux 3-4 hres

Hydromorphone  $7 \text{ mg} + 2,6 \text{ mg} = 9,6 \text{ mg}$   
→ **1,5-2 mg PO** aux 3-4 hres

# Exemples de conversion

Morphine → 5-7,5 mg PO aux 3-4 hres

Hydromorphone → 1,5-2 mg PO aux 3-4 hres

**Diviser par 2 pour obtenir dose en forme injectable**

Morphine → 2,5-3,5 mg S/C-IV aux 3-4 hres

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

# Exemples de conversion

Quelle sera la **dose équivalente** en

- 1) **Oxycodone PO** de la dose initiale de 20 mg de Morphine PO?
- 2) **Morphine PO/IV** de la dose initiale de 4 mg d'Hydromorphone IV?
- 3) **Hydromorphone PO/IV** de la dose initiale de 20 mg d'Oxycodone PO?



# Exemples de conversion

20 mg PO de Morphine



10 mg d'Oxycodone PO

4 mg IV d'Hydromorphone



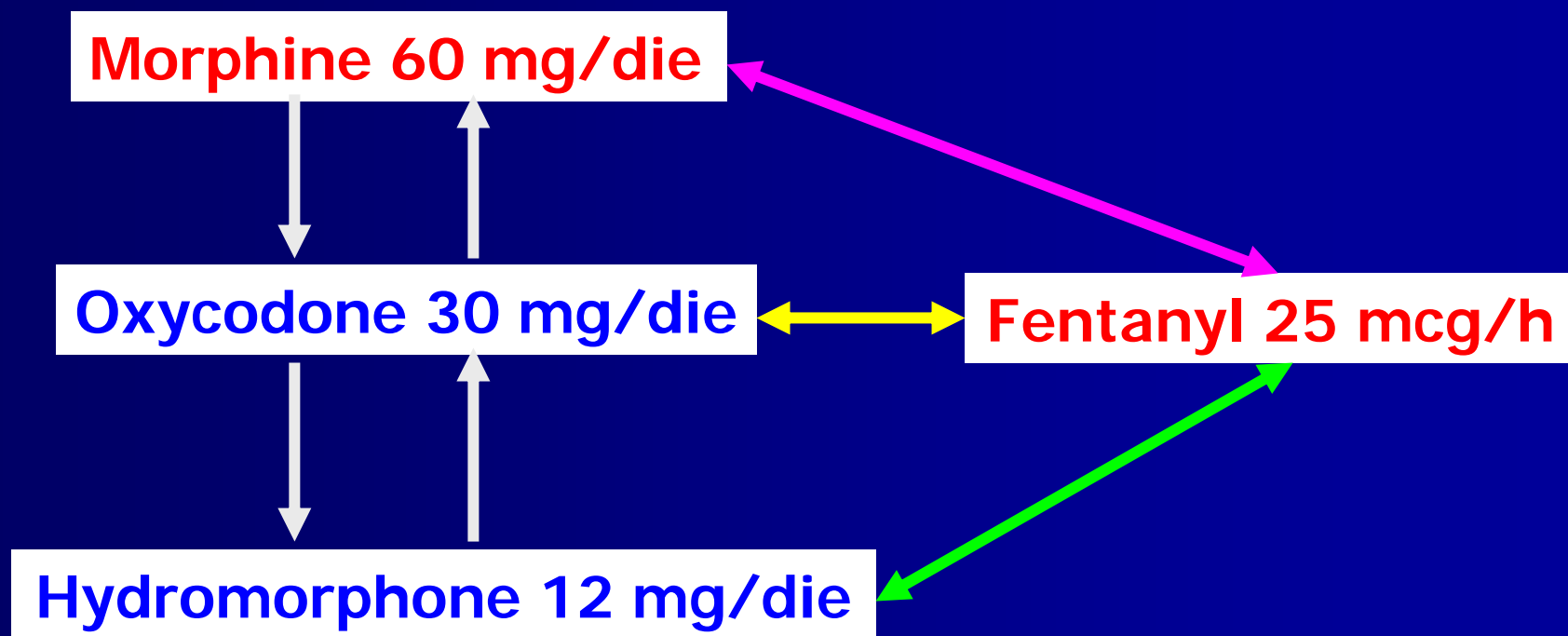
20 mg IV et 40 mg PO de Morphine

20 mg PO d'Oxycodone



8 mg PO et 4 mg IV d'Hydromorphone

# Conversion des opioïdes (2)



Tolérance croisée: en douleur chronique,  
utiliser 75 % de la nouvelle dose convertie

# Exemples de conversion

Quelle sera la **dose équivalente** en

- 1) **Fentanyl transdermique** de la dose initiale de 150 mg de Morphine PO/24h ?
- 2) **Hydromorphone PO LA** de la dose initiale de 100 mcg de Fentanyl transdermique aux 72 hres?
- 3) **Fentanyl transdermique** de la dose initiale de 120 mg d'Oxycodone PO/24h ?

# Exemples de conversion

150 mg de Morphine PO/24h



62,5 mcg/h de Fentanyl transdermique aux 72 hres

100 mcg de Fentanyl transdermique aux 72 h



48 mg d'Hydromorphone PO/24 hres

120 mg d'Oxycodone PO/24 h



100 mcg/h de Fentanyl transdermique aux 72 hres

# Tolérance aux opioïdes

# Tolérance aux opioïdes

- Processus cellulaire → **Réponse réduite aux opioïdes**
- Peut être un grand défi dans le traitement de la douleur

## Définition

Phénomène dans lequel **l'exposition répétée** à un opioïde conduit à **l'effet thérapeutique diminué** de l'opioïde ou **l'augmentation de la dose** afin de maintenir l'analgésie

# Tolérance aux opioïdes

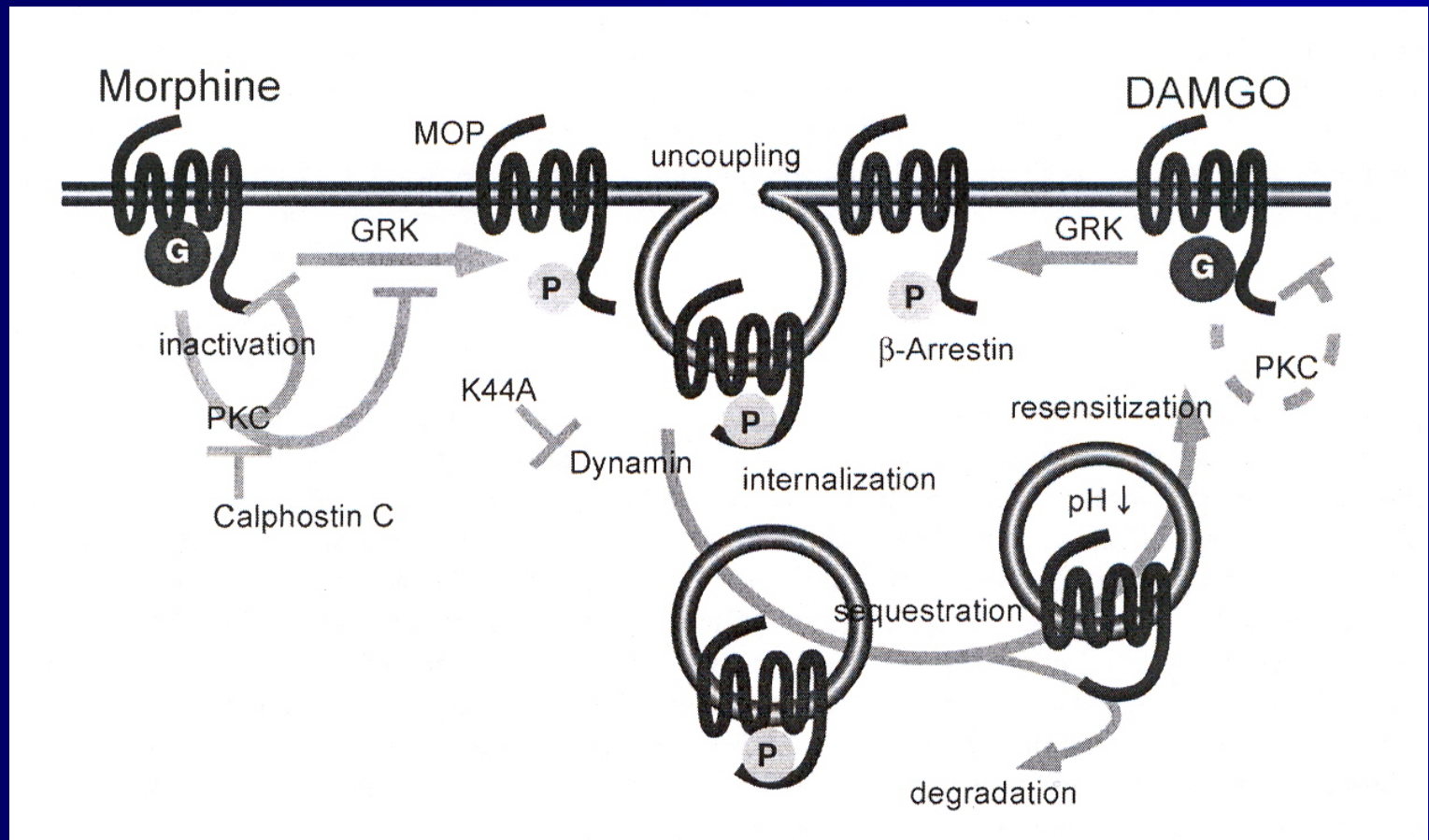
- Implication directe de la **réponse diminuée** de la **protéine G couplée aux récepteurs opioïdes**
- **Plusieurs hypothèses** d'explication
  - PKC (protéine C kinase)
  - Activité relative d'**endocytose**
  - AMPc
  - Substances anti-opioïdes (Cholécystokinine, Neuropeptides FF, Nociceptine, Glutamate)

# Tolérance aux opioïdes

- Plusieurs étapes séparées mais inter-reliées concernant «**receptor trafficking**»
  - Désensibilisation
  - Internalisation
  - Séquestration/Recyclage
  - «Down Regulation»

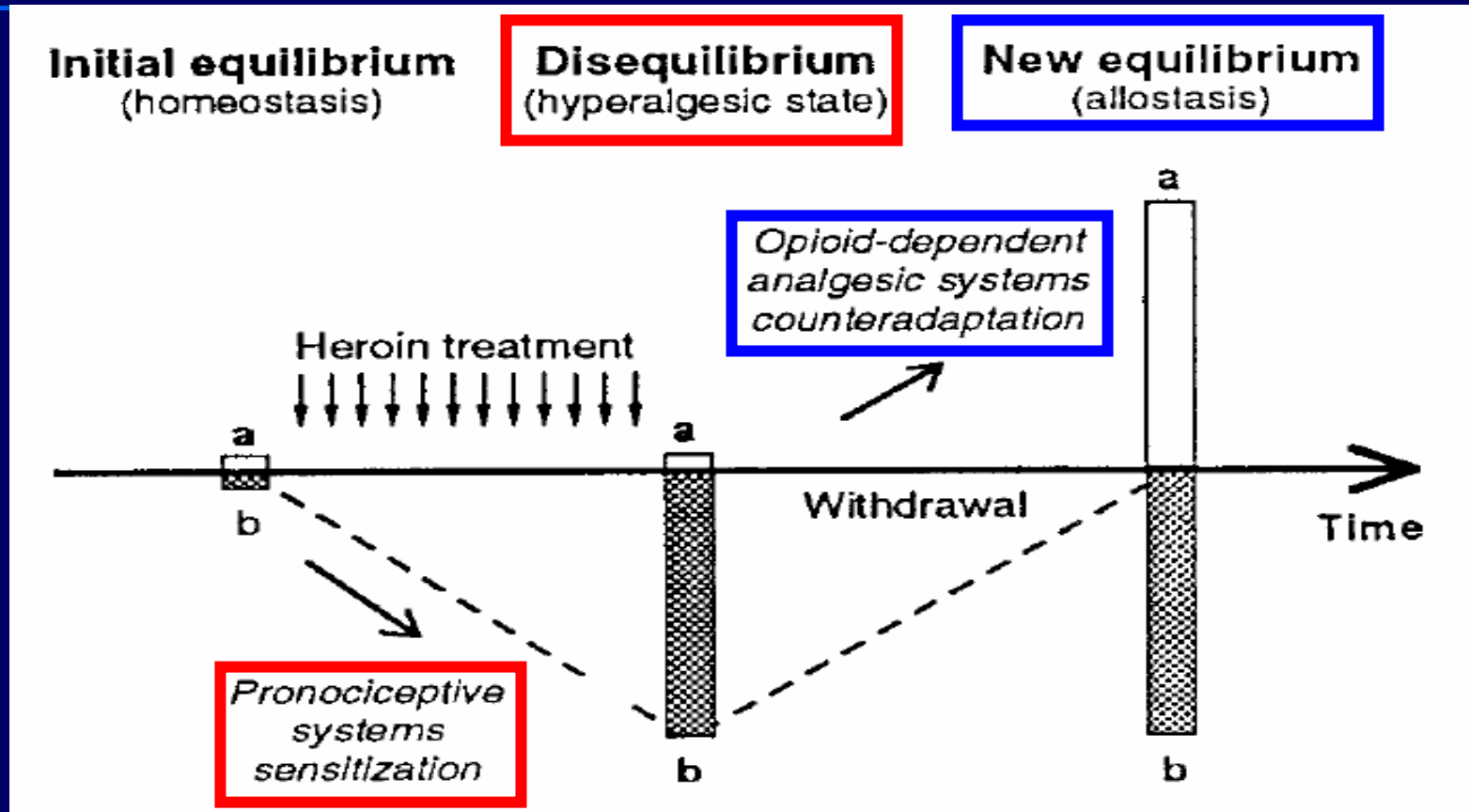


# Tolérance aux opioïdes «Receptor Trafficking»



# **Hyperalgésie aux opioïdes**

# Hyperalgésie aux opioïdes



# Hyperalgésie aux opioïdes

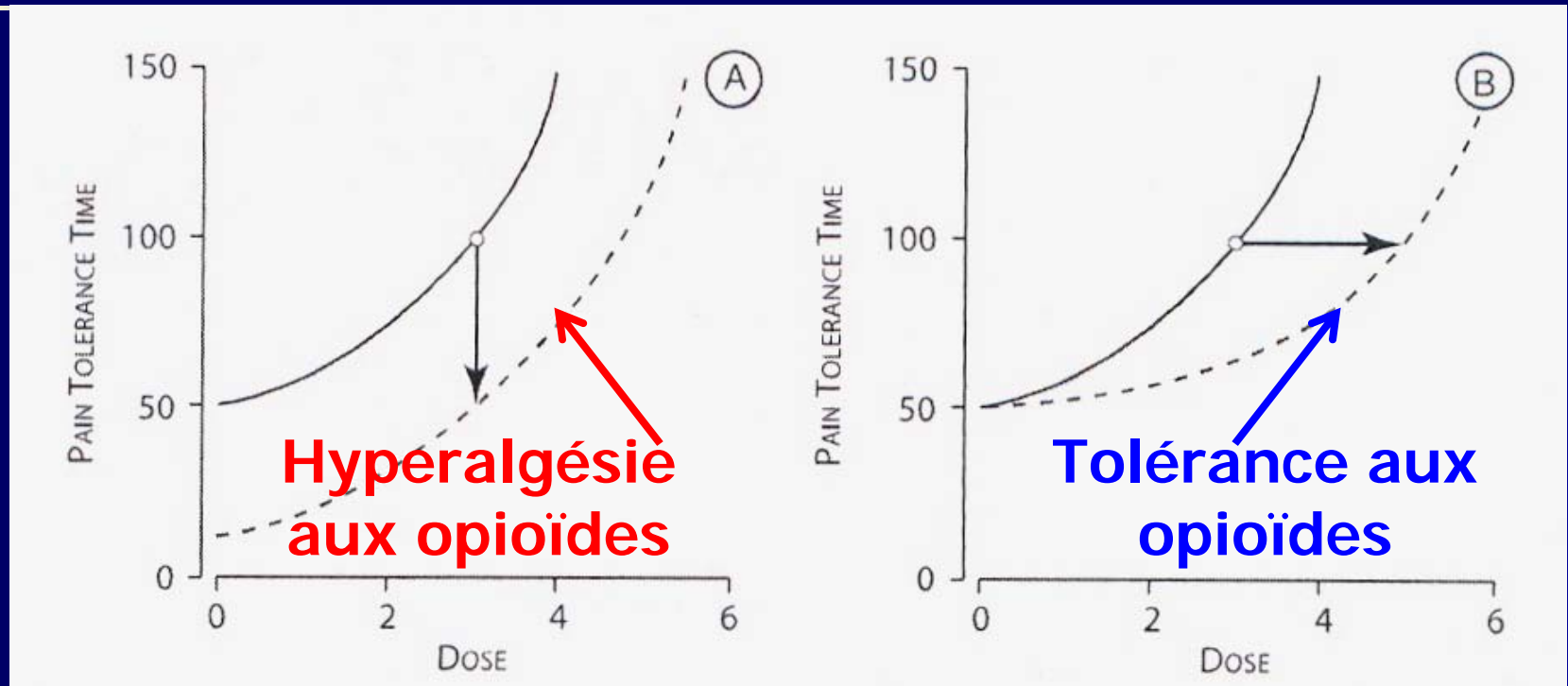
- Systèmes antinociceptif et pronociceptif sont en **équilibre à un bas niveau d'activité neuronale** juste avant l'exposition aux opioïdes
- Système **pronociceptif** devient «**upregulated**» à l'exposition aux opioïdes → **hyperalgésie aux opioïdes**

# Hyperalgésie aux opioïdes

- **État de sensibilisation paradoxale aux opioïdes**  
à la suite d'une exposition
  - Patient qui reçoit un opioïde peut développer **plus de sensibilité à certaines stimulations douloureuses**
  - **Tableau bien souvent différent** de la douleur de base
- **Entité totalement distincte de la tolérance aux opioïdes**

# Hyperalgésie aux opioïdes

## Hyperalgésie versus Tolérance



# Hyperalgésie aux opioïdes

## Hyperalgésie versus Tolérance

### Tolérance

- Perte de la puissance analgésique
- Déplacement à droite de la courbe dose-effet

### Hyperalgésie aux opioïdes

- Augmentation de la sensibilité à la douleur
- Déplacement vers le bas de la courbe dose-effet

# Hyperalgésie aux opioïdes

## Hyperalgésie versus Tolérance

- Pharmacologiquement, **2 phénomènes distincts mais** partagent cependant le **même effet net** (c'est-à-dire réduire l'efficacité) sur la **dose requise**

**Tolérance** = **Désensibilisation** voies antinociceptives

- **Contrôlée** par **augmentation** de la **dose d'opioïdes**

**Hyperalgésie** = **Sensibilisation** voies pronociceptives

- **Aggravée** par **augmentation** de la **dose d'opioïdes**
- Il faut **réduire les doses** et faire **rotation d'opioïdes**

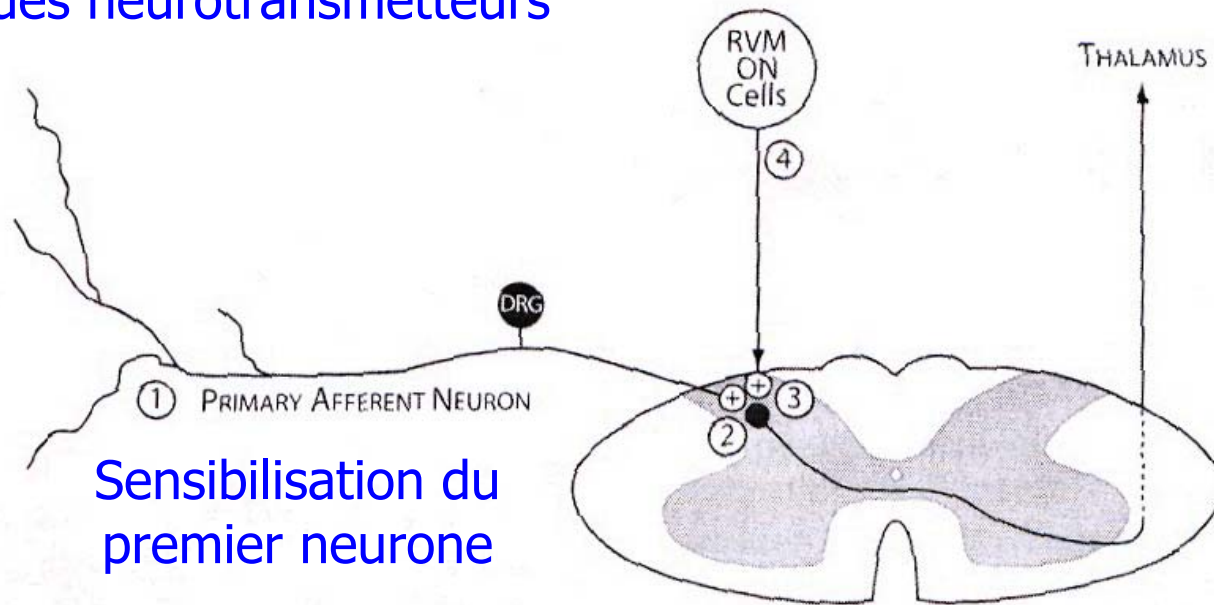


# Hyperalgésie aux opioïdes

## Mécanismes moléculaires

↑ Production et relâche des neurotransmetteurs excitatoires  
et ↓ recaptage des neurotransmetteurs

Changements neuroplastiques  
dans RVM → ↑ facilitation  
descendante → ↑ douleur



Sensibilisation du 2<sup>e</sup> neurone aux neurotransmetteurs excitatoires

# Hyperalgésie aux opioïdes

## Études d'investigation

**TABLE 2.** Selected Studies Investigating Pharmacologic Modulation of Opioid-induced Hyperalgesia or Analgesic Tolerance in Humans

Reference	Model	Drug	Route	Target	Outcome Measure	Remarks
Dudgeon et al <sup>119</sup>	Cancer pain treated with morphine	DM	PO	NMDA	PS, OC	N = 65; no effect detected
Galer et al <sup>120</sup>	Chronic noncancer pain treated with morphine	DM	PO	NMDA	PS, OC	N = 829; no effect detected
Joly et al <sup>43</sup>	Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia	K	IV	NMDA	PPH, OC	N = 75; small dose K prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia
Angst et al <sup>32</sup>	Remifentanyl-induced postinfusion aggravation of hyperalgesia (IDES model)	K	IV	NMDA	PPH	N = 10; K abolished remifentanyl-induced aggravation of preexisting hyperalgesia
Koppert et al <sup>49</sup>	Remifentanyl-induced post-infusion aggravation of hyperalgesia (IDES model)	K, C	IV	NMDA	PPH	N = 13; K abolished and C significantly attenuated remifentanyl-induced aggravation of preexisting hyperalgesia
Luginbuhl et al <sup>50</sup>	Remifentanyl-induced hyperalgesia	K	IV	NMDA	EP, PP	N = 14; no effect detected
Troster et al <sup>47</sup>	Remifentanyl-induced post-infusion aggravation of hyperalgesia (IDES model)	PC	PO	COX-2	PPH	N = 15; preventative administration of PC reduced postinfusion hyperalgesia
Singler et al <sup>121</sup>	Remifentanyl-induced aggravation of hyperalgesia (IDES model)	PR	IV	?NMDA or GABA <sub>A</sub> <sup>122-124</sup>	PPH	N = 15; PR attenuates and delays development of postinfusion antianalgesia, but aggravates hyperalgesia

C indicates clonidine; COX-2, cyclooxygenase-2 enzyme; DM, dextromethorphan; EP, electrical pain; K, ketamine; IDES, intradermal electrical stimulation; OC, opioid consumption; PC, parecoxib; PP, pressure pain; PPH, pin-prick hyperalgesia assessed by von Frey hair; PR, propofol; PS, self-reported pain score.

? indicates possible target, the exact mechanism is not clear.

Étude de Joly et al. 2005: 75 patients, chirurgie abdominale majeure  
 Rémifentanyl à 0,05 mcg/kg/min vs Rémifentanyl à 0,40 mcg/kg/min vs  
**Kétamine à 0,5 mg/kg (bolus) puis Kétamine à 5 mcg/kg/min avec**  
 Rémifentanyl 0,40 mcg/kg/min puis **Kétamine à 2 mcg/kg/min pour 48h**

# **Opioides et la génétique**

# Réponse aux opioïdes

## Variabilité interindividuelle

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

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

# Réponse aux opioïdes

## Prédicteurs (1)

Type de douleur	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique <ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur centrale</li> <li>- Douleur périphérique</li> </ul>
Conditions médicales concomitantes	Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale <b>Métabolites actifs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Codéine</li> <li>- Mépéridine</li> <li>- Morphine</li> <li>- Hydromorphone</li> <li>- Oxycodone</li> </ul>

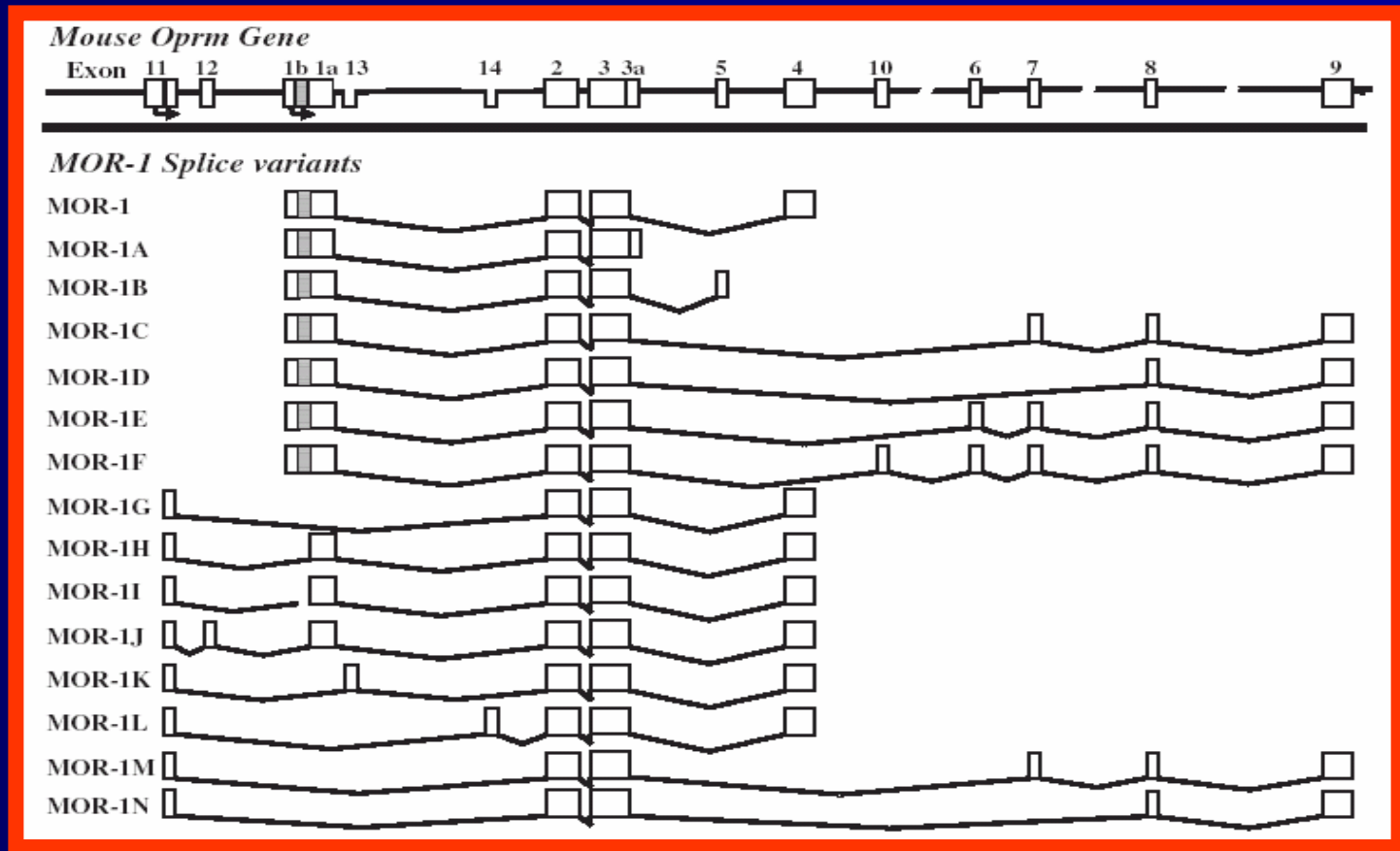
# Réponse aux opioïdes

## Prédicteurs (2)

<b>Interactions CYP-450</b>	<b>CYP-2D6</b> - Codéine (prodrug) - Oxycodone  <b>CYP- 2B6</b> - Mépéridine - Méthadone	<b>CYP-3A4</b> - Fentanyl - Mépéridine - Oxycodone
<b>Conditions génétiques</b>	<b>Différents récepteurs aux opioïdes</b> - Mu - Kappa - Delta...	<b>Mosaïque déterminée génétiquement des récepteurs mu</b>  <b>Variabilité interindividuelle de cette mosaïque</b>

# Récepteurs aux opioïdes

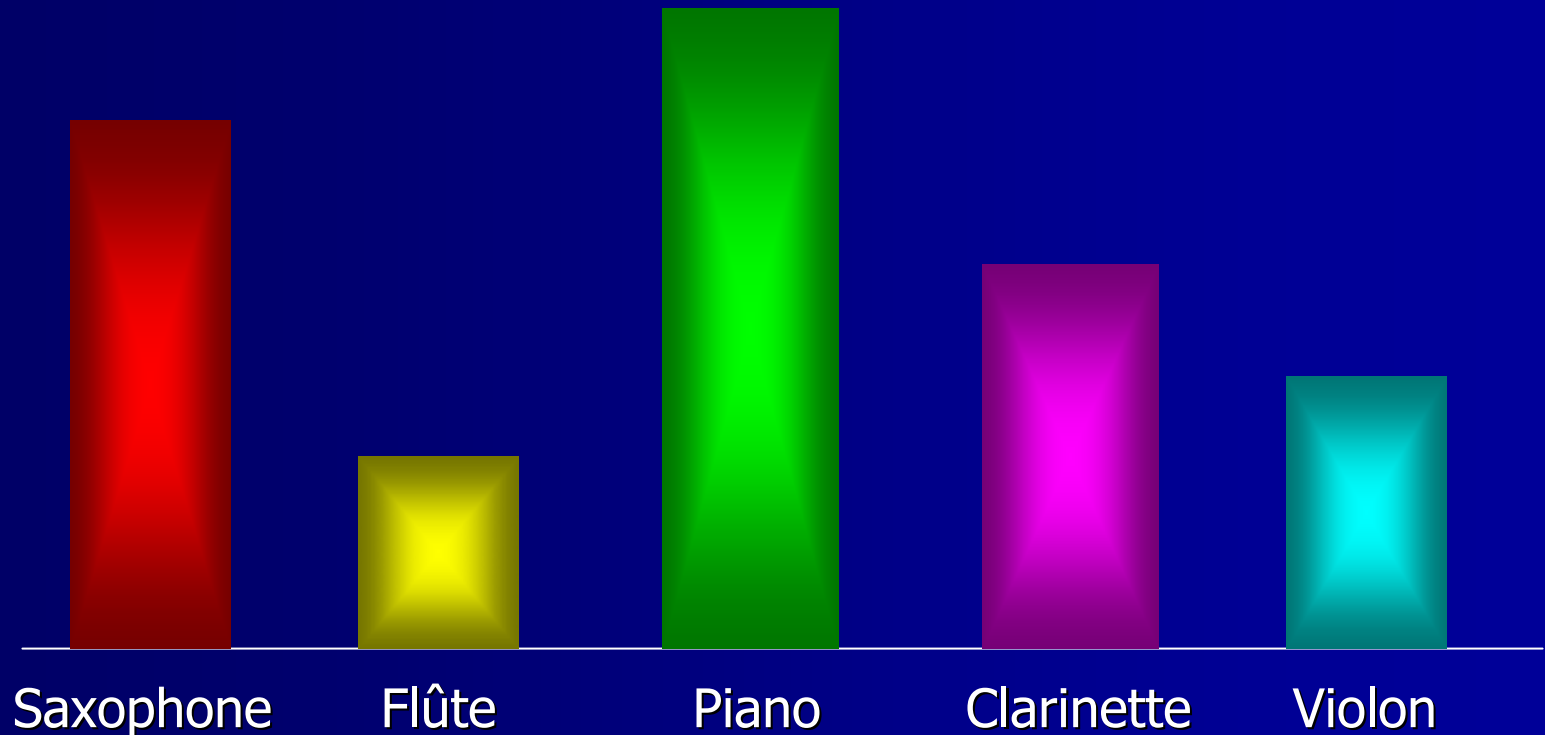
## Mosaïque génétique



# Récepteurs aux opioïdes

## Mosaïque génétique

S  
y  
m  
p  
h  
o  
n  
i  
e

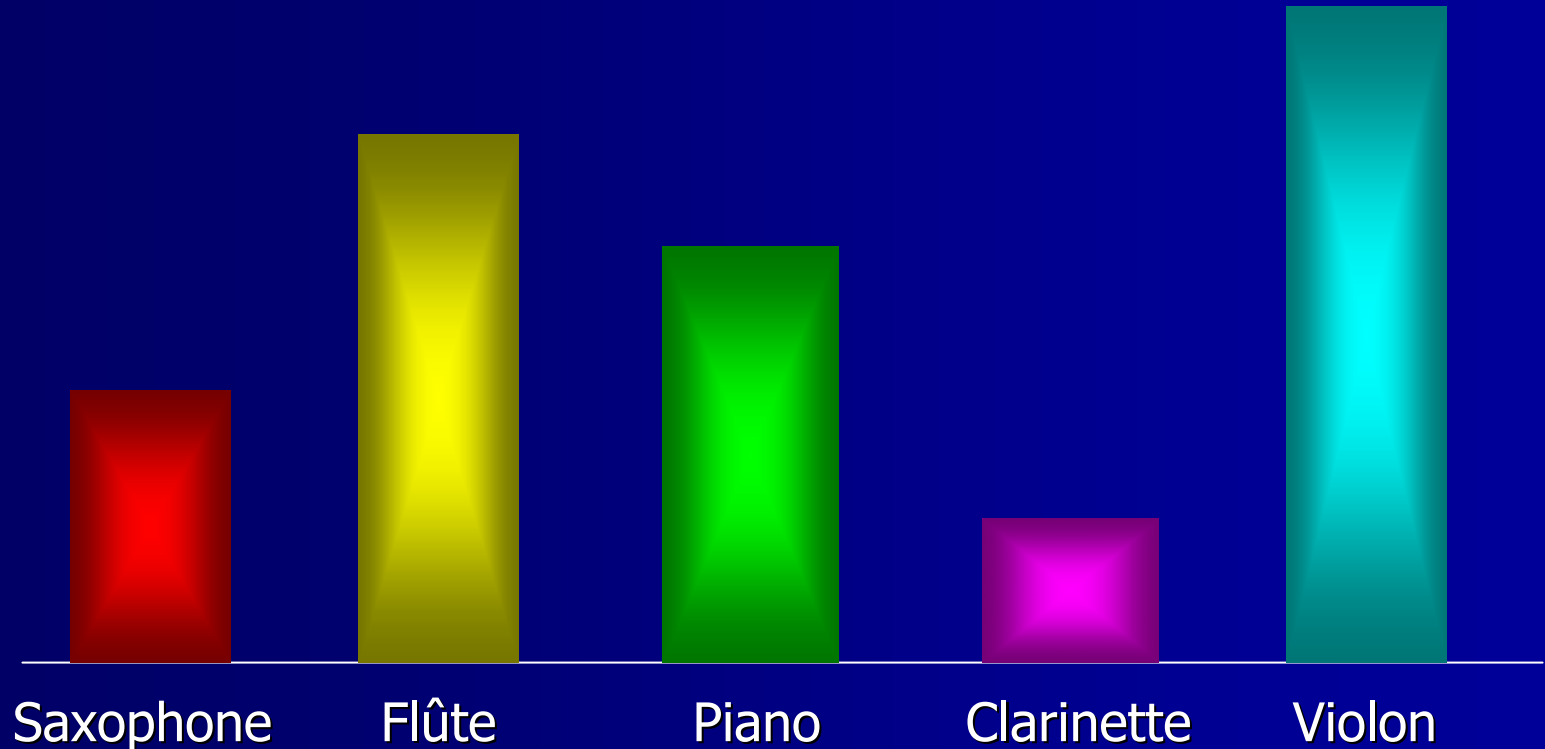




# Récepteurs aux opioïdes

## Mosaïque génétique

S  
y  
m  
p  
h  
o  
n  
i  
e



# Opioïde « idéal »

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

**QUESTIONS ?**

**COMMENTAIRES ?**