

Prescription d'Opioïdes : Quoi? Quand? Comment?

Dr H Brandstätter
Dr M Besson

Différents Opioïdes

- Codéine
- Tramadol
- Buprénorphine
- Morphine
- Hydromorphone
- Fentanyl
- Méthadone
- Oxycodone
- Péthidine

Mécanisme d'action
les opioïdes agissent au niveau des récepteurs
opioïdiques

| Type | Opioïde | μ | δ | κ |
|-----------------------|---------------|-------|----------|----------|
| Agonistes (+) | Morphine | +++ | ++ | + |
| Antagonistes (-) | Fentanyl | ++++ | + | |
| | Péthidine | ++ | ++ | |
| | Méthadone | +++ | ++ | |
| | Oxycodone | +++ | ? | ? |
| | Tramadol | ++ | ++? | ++? |
| | Codéine | +++ | + | |
| Antagonistes partiels | Buprénorphine | ++ | | - |
| Agoniste-antagonistes | Pentazocine | - | ? | +++ |
| | Naluphine | | | +++ |

Effets indésirables des opioïdes

Tractus gastro-intestinal

- Constipation
- Nausées, vomissements



SNC



- Somnolence
- Hallucinations
- Myoclonies/convulsions
- Dépression respiratoire

Peau



- Prurit

Système urinaire

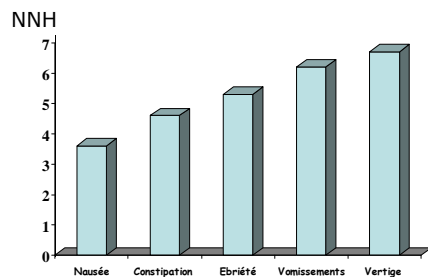


- Rétention

Dépendance

Effets indésirables

Etudes à doses répétées: morphine, oxycodone,
méthadone



En moyenne : 13,5 % de sortie d'étude
vs 7,6 % sous placebo

Eisenberg et al 2005

Métabolisme hépatique

- **Morphine**: glucuroconjugaison
- **Hydromorphone**: glucuroconjugaison
- **Fentanyl**: CYP3A4
- **Méthadone**: CYP3A4 principal (CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2C19)
- **Oxycodone**: CYP2D6, CYP3A4
- **Tramadol**: CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6
- **Codéine**: CYP2D6
- **Buprénorphine**: glucuroconjugaison, CYP3A4



! interaction et polymorphisme génétique

Demi-vie

- Morphine: 2-3h
- Hydromorphone: 2-4h
- Fentanyl: 2-4h (TTS = 24h)
- Codéine: 3-4h
- Péthidine: 3-6h, norpéthidine: ~20h
- Oxycodone: 2-5h
- Tramadol: 6-8h
- Buprenorphine: 5-8h (TTS = 24h)
- Méthadone: dose unique 2-18h, emploi chronique >24h

Cas clinique(1)

- Patiente de 65 ans, traitée pour un état dépressif et une hypertension consulte au Quartier pour une lombalgie non déficitaire depuis 3 mois.

TTT: paroxétine:20mg
 irbesartan/hydrochlorothiatide: 150/12,5mg
 paracetamol: 4x1g
 ibuprofene: 3x600mg
 tramadol 4x50mg

- 1) Est-ce qu' un traitement d'opioïdes est indiqué dans cette situation?
- 2) Si oui lequel, à discuter:
 augmentation du tramadol.
 passage à la buprénorphine.
 passage à la morphine.

Critères de choix d'un médicament

- Validité de l'indication à un traitement médicamenteux
- Caractéristiques des médicaments:
 - Efficacité
 - Effets indésirables
 - Cinétique (métabolisme, $t_{1/2}$)
 - Coût
- Co-morbidités
- Co-médications
- Croyances du patient/prescripteur

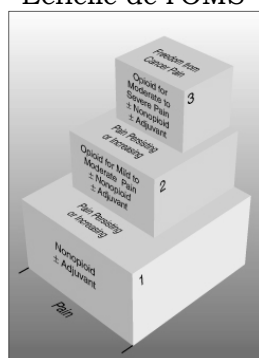
Morphine

Indications

- Douleurs intenses à très intenses, aiguës et chroniques. En cas d'effet insuffisant avec des analgésiques non-opiacés et/ou d'opiacés faibles.

Compendium. www.documed.ch

Echelle de l'OMS



Efficacité lors de douleurs chroniques nociceptives non cancéreuses

- Douleurs chroniques: groupes non homogènes
- Adhésion thérapeutique

⇒ efficacité au long cours ?

CYP2D6

- **Codéine**
- **Tramadol**
- **Oxycodone**
- **Dextromethorphan**
- **Antidépresseurs**: amitriptyline, fluoxetine, duloxetine...
- **Beta-bloquants**: metoprolol, carvedilol...
- **Antipsychotiques**: risperidone, haloperidone...

Cas clinique(2)

- La patiente rentre à domicile avec un traitement de MST 3x10mg/j, paracétamol 4x1g/j et un bon pour de la physiothérapie.
- Elle revient 1 mois avec une amélioration des douleurs mais elle est constipée, et ne veut plus prendre les comprimés. Elle a lu qu'il existe des « patches de morphine » et vous demande une prescription.
- 1) Que prescrivez-vous?
- Avantages et inconvénients des patches, quel patch (Transtec® ou Durogesic®)?
- 2) Comment passer du MST au patch?
- 3) Que fait vous pour la constipation?

Conversions

Table 2. Conversion Ratios for Opioid Rotation

| Morphine Oral mg/24 hours | Morphine Subcutaneous/Intravenous mg/24 hours | Oxycodone Oral mg/24 hours | Oxycodone Subcutaneous/Intravenous mg/24 hours | Fentanyl Transdermal mcg/hours | Buprenorphine Oral mg/24 hours |
|---------------------------|---|----------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
| 30 | 10 | 15 | 7.5 | 12 | 4 |
| 60 | 20 | 30 | 15 | 25 | 8 |
| 120 | 40 | 60 | 30 | 50 | 16 |
| 180 | 60 | 90 | 45 | 75 | 24 |
| 240 | 80 | 120 | 60 | 100 | 32 |
| 300 | 120 | 180 | 90 | 150 | 48 |
| 480 | 120 | 240 | 120 | 200 | 64 |

Buprenorphine was not included in the source guidelines. Intravenous Morphine® identified a ratio of 79:1 for oral morphine : transdermal buprenorphine and 500:8 for transdermal buprenorphine : transdermal buprenorphine.

Visser KC et al. Pain Pract. 2010;10:85-93.

Bemols:

- Facteurs de conversion calculés sur des doses uniques
- Equivalence de dose, pas forcément bi-directionnelles
- Variabilité inter-individuelle.

Prise en charge de la constipation induite par les opioïdes

- **Traitement pharmacologique non spécifique** : laxatifs osmotiques, irritants, PAS DE MUCLAGE
- **Traitements non pharmacologiques** : hydratation, exercices
- **Administration transdermique ??????**
- **Traitements antagonistes**
Naloxone: antagoniste des récepteurs mu. Methylnaltrexone: ne pénètre pas dans le SNC

Naloxone parentérale vs. entérale

Naloxone IV/SC: renverse les effets opioïdes centraux et périphériques

Naloxone PO: faible biodisponibilité systémique (3%) → théoriquement blocage sélectif des récepteurs opioïdes intestinaux

Weinstein SH et al, J Pharm Sci 1971, 60: 1567-1568.
Fishman J et al, J Pharm Exp Ther 1973, 187: 575-580.

Naloxone orale

- **Disponibilité systémique**: <3% en raison d'un effet de 1^{er} passage +++
- **Demi-vie**: 1-1.5h
- **Puissance**: 1:50 vs. naloxone parentérale
- **Début de l'effet**: 15min
- **Durée de l'effet**: 6-24h

Table de conversion des opioïdes par voie orale

Mo: codéine, dihydrocodéine: 1:10
 Mo: tramadol: 1:10
 Mo: buprénorphine s/ling: 30:1 (10 mo po \equiv 0.3 mg)
 Mo: hydromorphone: 5:1 (10 mo po \equiv 2 mg)
 Mo: oxycodone: 2:1mg
 Mo: méthadone : 10:1 (en moyenne et en doses répétées)

Morphine



| | IV | SC | PO | PO retard |
|---------------------------|------|-------|---------|-----------|
| T max (h) | 0.08 | 0.25 | 0.5-1 | 2.5 |
| Half-life (h) | 2.2 | 2.1 | 1.3-3.5 | 2 |
| Delay for analgesia (min) | 5-10 | 15-30 | 30 | 90 |
| Time of analgesia (h) | 4 | 4 | 3-6 | 8-12 |

Morphine (Mo) et Méthadone (Ma)

- Dose unique po Mo:Ma = 1:1
- 30-90mg Mo po \rightarrow 4:1 (2.5-8.8)
- 90-300mg Mo po \rightarrow 8:1 (4-10)
- >300 mg Mo po \rightarrow 12:1 (10-14) ou débiter par 30 mg de Ma et adapter
(Ripamonti et al J Clin Oncol 1998;16:3216 et Morley, Makin Current and emerging issues in cancer pain: research and practice, NY, Raven Press, 1993)
- Mo \rightarrow Ma = 8:1
- Ma \rightarrow Mo = 11:1
- Isomère D de la méthadone est un antagoniste des récepteurs NMDA
(Knotkova H et al. J Pain Symptom Manage 2009;38:426-39)

Prescription d'opioïdes: Quoi? Quand? Comment?

TAKE HOME MESSAGE

Quoi? : Tous les même effets, tous les mêmes effets indésirables.
 Intensité de la douleur \rightarrow opioïdes faibles/forts
 Caractéristiques pharmacocinétiques et comorbidités (insuffisance rénale notamment).
 Polymédication: CAVE tramadol, codéine, oxycodone

Prescription d'opioïdes: Quoi? Quand? Comment?

TAKE HOME MESSAGE

Quand? : Les opioïdes ont l'indication « douleur Chronique »
 Mais:
 Effets à long terme?
 Phénomène de tolérance/dépendance?

Le « quand » reste à évaluer sur une base individuelle

Prescription d'opioïdes: Quoi? Quand? Comment?

TAKE HOME MESSAGE

Comment? : Tables de conversion.
 Penser à la variabilité individuelle et évaluer l'effet des premières doses pour ajuster le TTT.
 Laisser des réserves.