

Les opioïdes : comprendre leurs similarités et différences pour une meilleure prescription

Dr Jean Terrier, PhD

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques HUG

Conflits d'intérêt

- Aucun

Différents ?



From the makers of Aspirin.
Introducing...

HEROIN



For non-addictive relief from the coughs, since 1898

Also recommended as a safe and non-addicting cure for morphine addiction.

NOW AVAILABLE IN THE UNITED STATES and CANADA

"BAYER PHARMACEUTICAL PRODUCTS"

Farbenfabriken of Elberfeld Co. 40 Stone Street, New York.



Attention Dispenser: Accompanying Medication Guide must be provided to the patient upon dispensing.

NDC 59011-480-10

(oxycodone hydrochloride) extended-release tablets

80mg

for use in opioid-tolerant patients only

100 Tablets Rx Only

La crise des opioïdes aux Etats-Unis : les coupables

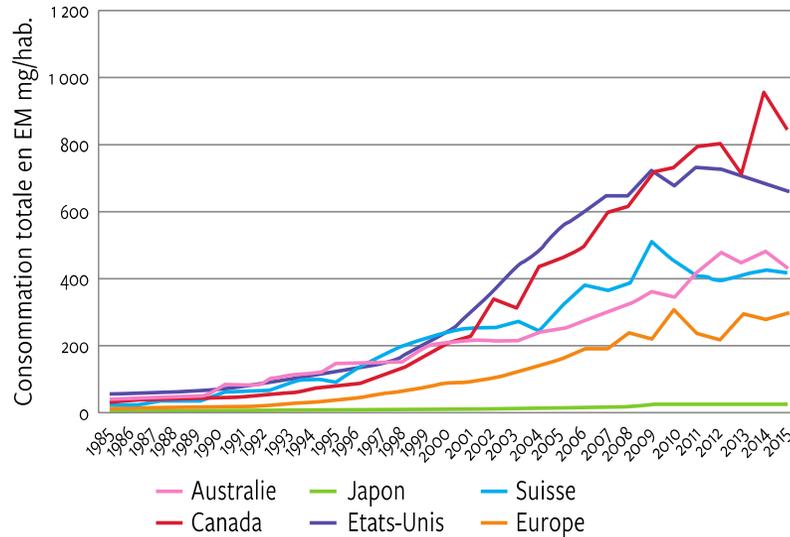
Oxycodone

- Développée en 1916 en Allemagne
- Commercialisée depuis 1995
- Proposée comme opioïde sans grand risque de dépendance avec un effet analgésique de 12 h
- Galénique permettait de croquer ou écraser les comprimés
- 6 ans après lancement : 1 milliard \$ de bénéfice

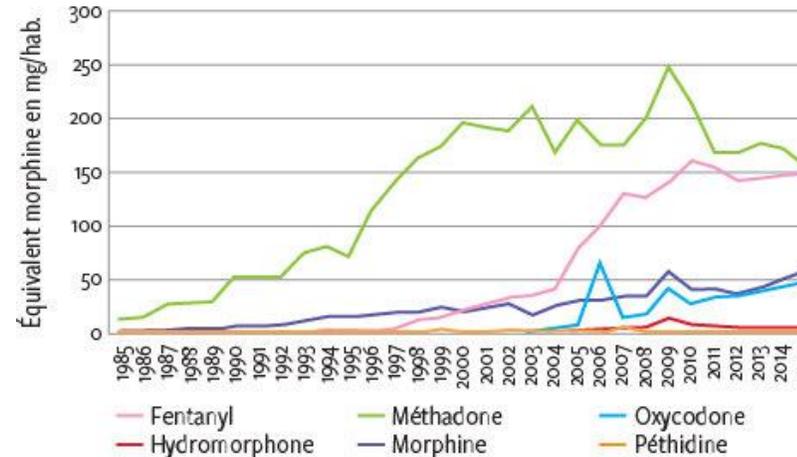


En Suisse

Consommation opioïdes 1985-2015

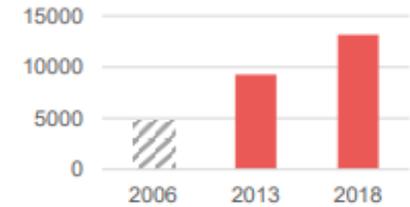


Quels opioïdes 1985-2015

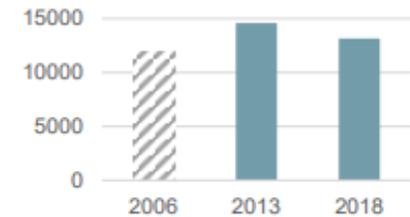


Ruchat et al. RMS 2018

Opioides puissants



Opioides faibles



Nombre d'achats d'opioïdes pour 100 000 habitants

	Paracetamol	AINS	Métamizole	Opioides faibles	Opioides forts
2006-2013 Remboursements /100000 pers.	↑32%	↑107 %	↑242%	↑13%	↑121%

Augmentation plus importante chez les <65 ans !

La douleur en médecine de 1er recours

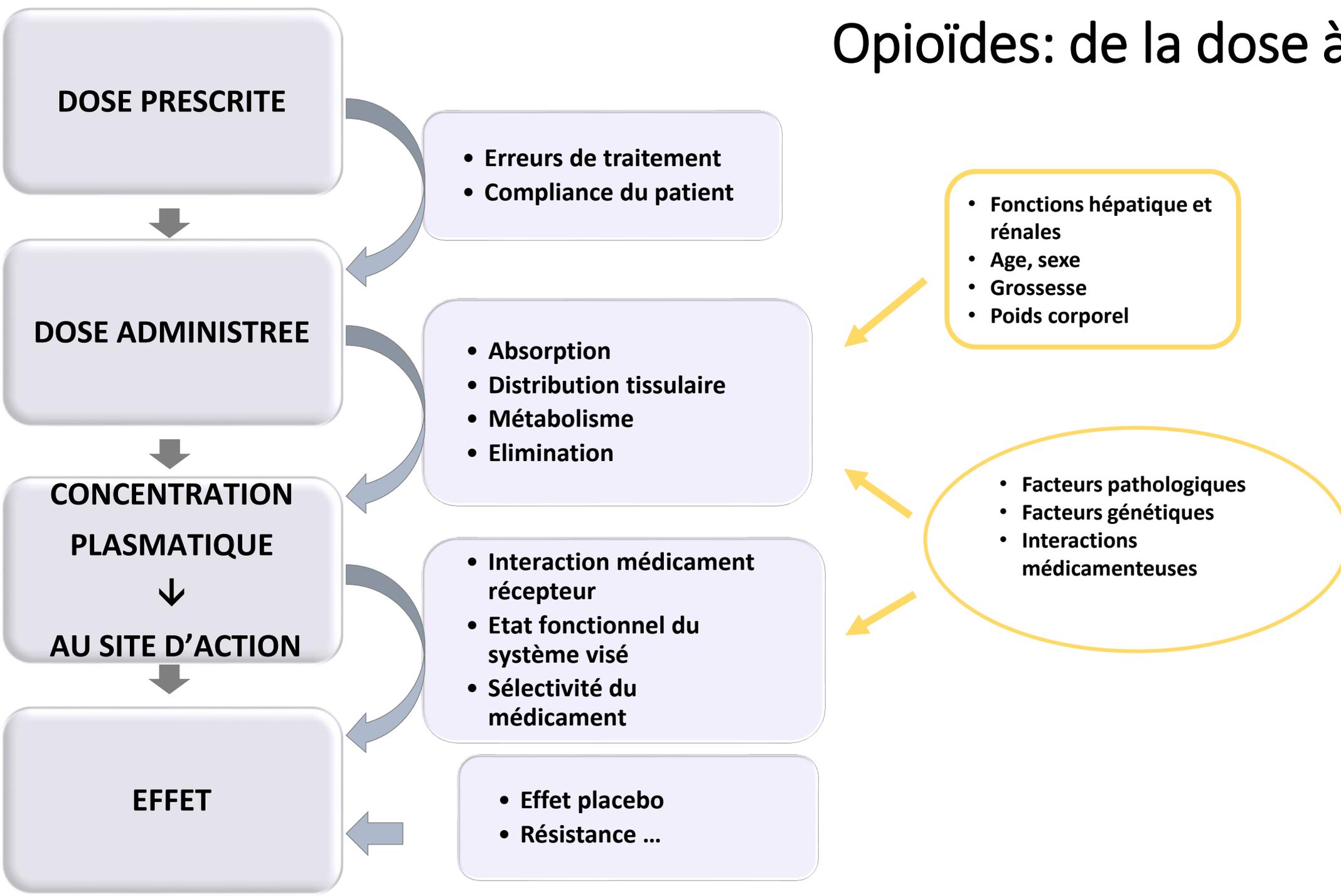
- douleurs musculosquelettiques = cause principale de visite dans **15 à 23 %** des cas
- **Douleurs chroniques non-cancéreuses (DCNC) = 1ère étiologie**
- Prévalence DCNC > 18 ans: **19 à 31%**

Finley CR et al Can Fam Physician 2018;64:832-40.

Müller-Schwefe GH. Curr Med Res Opin 2011;27:2099-106.

Hussain SM. BMC Musculoskelet Disord 2021;22:863.

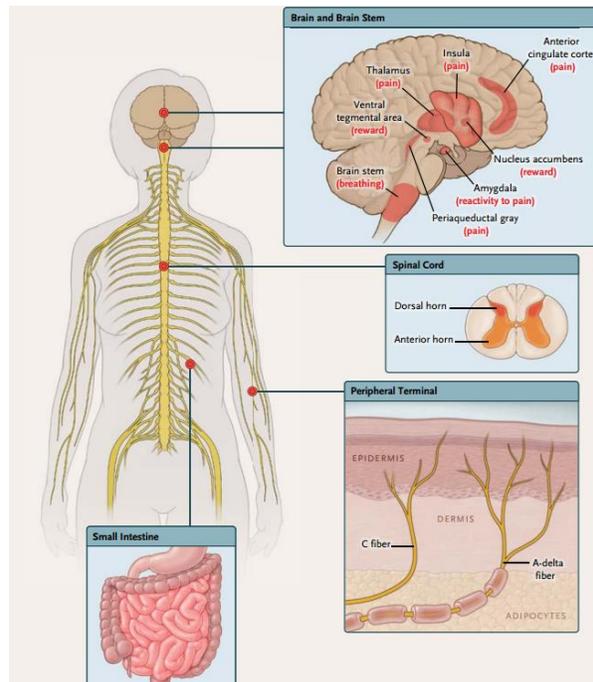
Opiïdes: de la dose à l'effet



Pourquoi s'intéresser à la pharmacologie en pratique?

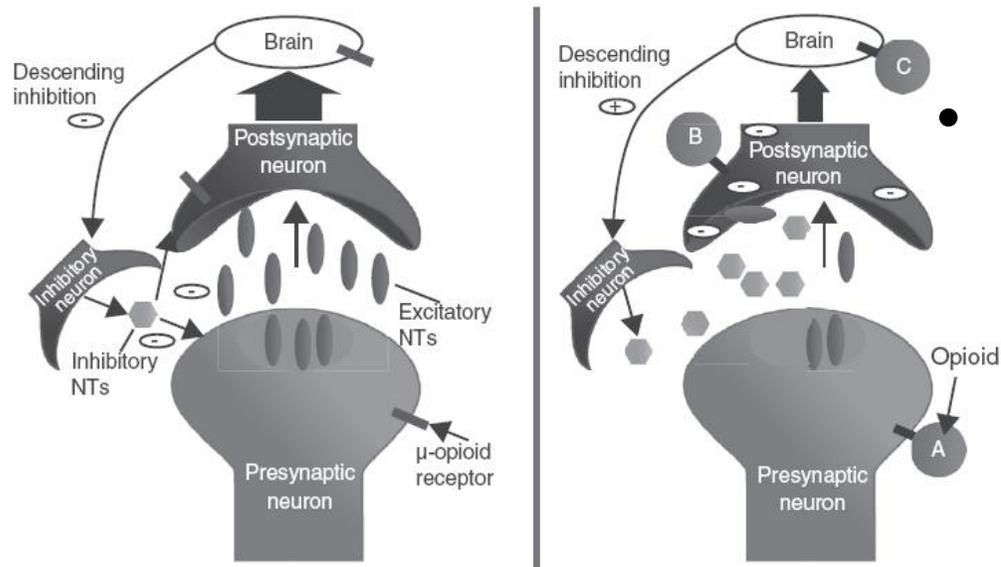
- Choix de la posologie/formes galéniques
- Nuances dans situations particulières/situations réfractaires
- Limiter les effets indésirables
- Evaluation des interactions médicamenteuses
- Permet de se passer de « certaines idées reçues » et développer son esprit critique

Les opioïdes



Volkow ND et al. N Engl J Med 2016;374:1253

- Agissent **tous** sur les récepteurs opioïdes: μ (κ, δ)
- **Faibles**: codéine*, tramadol**, tapentadol,
*Catégorie de prescription B; **Catégorie de prescription A
- **Forts**: morphine, buprénorphine, hydromorphone, fentanyl, méthadone, oxycodone
- En théorie pas de différence d'efficacité à dose équivalente.



Argoff C. Current Medical Research & Opinion 2011;27:2019

Un patient de 77 ans

Souffre d'une coxarthrose en attente d'intervention chirurgicale avec une douleur handicapante qui ne répond pas au paracétamol et qui l'empêche d'aller promener son chien

Co-morbidités :

Hyperplasie de la prostate
Etat dépressif modéré
HTA

Médicaments :

énalapril 5 mg matin et soir
oxazépam 15 mg 1x/j po
fluoxétine 20 mg /j
ésoméprazole 20 mg 1x/j
paracétamol 4g/jour

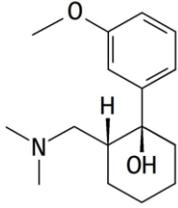
Mon beau-frère il a eu du Tramal, parait que c'est pas mal!

Prescrivez-vous du Tramal?

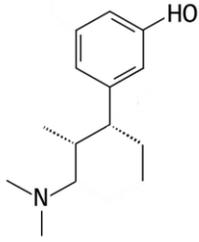


<http://campus.cerimes.fr/>

Tramadol et Tapentadol

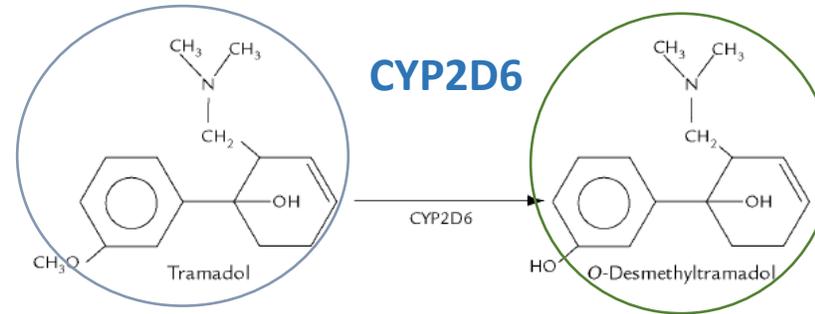


tramadol



tapentadol

Un
antidépresseur



Un opioïde

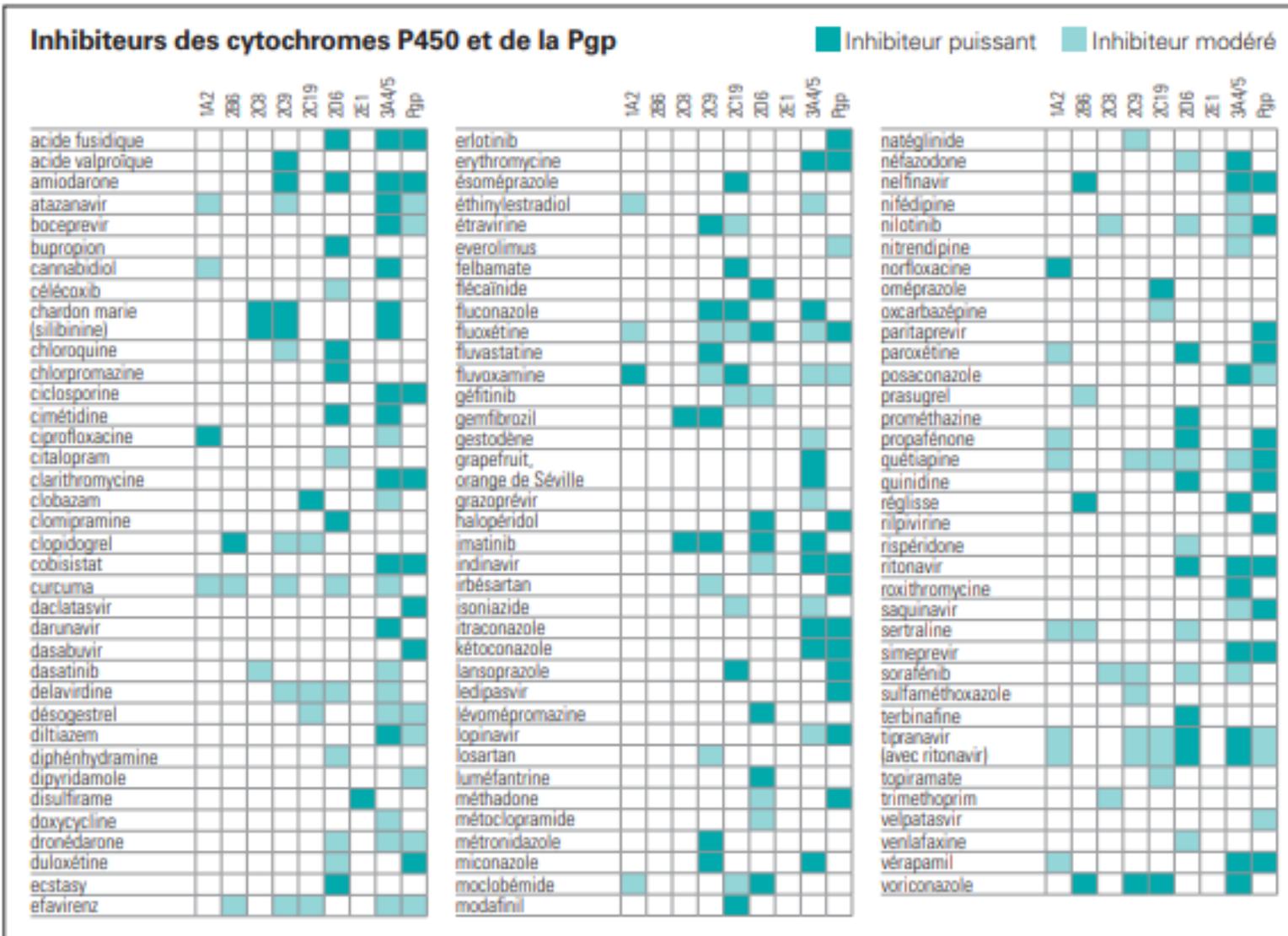
- 📌 Double action 5HT-NA & μ
- 📌 Bioactivation CYP2D6
- 📌 Variabilité
- 📌 Syndrome sérotoninergique

- 📌 Double action NA & μ
- 📌 **Pas de bioactivation**
- 📌 Moins de variabilité
- 📌 Moins de syndrome sérotoninergiques

Métabolisme hépatique des opioïdes

Molécule	Métabolisme hépatique	Métabolite actif
Buprénorphine	Glucuronidation UGT1A1, UGT2B7 >CYP3A4	Norbuprenorphine
Codéine	CYP3A4 CYP2D6 Glucuronidation UGT2B7, UGT 2B4	Morphine (CYP2D6)
Fentanyl	CYP3A4	
Hydromorphone	Glucuronidation UGT2B7	
Méthadone	CYP2B6, CYP3A4 CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6	
Morphine	Glucuronidation UGT2B7	Morphine-6-glucuronique
Oxycodone	CYP3A4 CYP2D6	(Noroxycodone) Oxymorphone (CYP2D6)
Tapentadol	Glucuronidation UGT1A9, UGT12B7	
Tramadol	CYP2B6, CYP3A4 CYP2D6	M1 (CYP2D6)

En cas d'insuffisance hépatique: privilégier les molécules glucuro-conjuguées, envisager une diminution des doses administrées et/ou un allongement de l'intervalle entre les doses



Élimination rénale et opioïdes

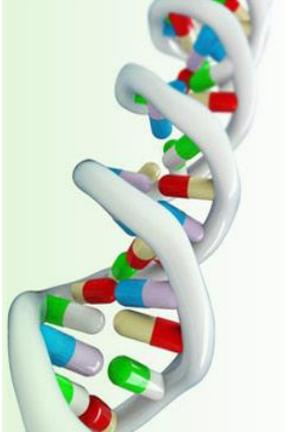
Tableau 2

Adaptation posologique des différents analgésiques couramment utilisés en fonction de l'insuffisance rénale

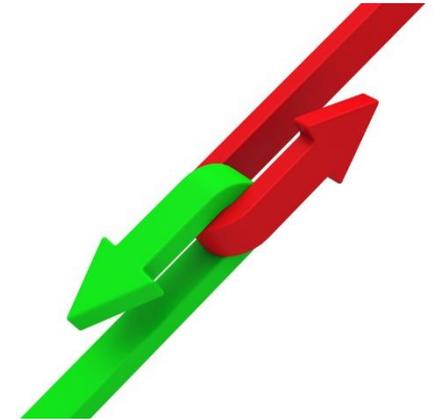
(Modifié selon Aronoff et coll.⁴).

Antalgiques	Dosage habituel (per os)	< 30 ml/min	30-60 ml/min	> 60 ml/min
Codéine	15-120 mg toutes les 4-6 heures	50%	75%	100%
Tramadol	50-100 mg toutes les 4-6 heures max 400 mg/j	50-100 mg toutes les 12 heures max 200 mg/j		100%
Morphine	5-120 mg toutes les 4-6 heures max 1,5 mg/kg/j	50% en dose unique	75%	100%
Oxycodone	2,5-5 mg toutes les 6 heures	50% en dose unique	75%	100%
Méthadone	2,5-10 mg toutes les 6-8 heures	Toutes les 12-24 heures	Toutes les 8-12 heures	100%
Fentanyl	25-50 µg selon patch	100%	100%	100%
Buprénorphine	0,3 mg toutes les 6-8 heures	100%	100%	100%

Opiïdes dépendants du CYP 2D6



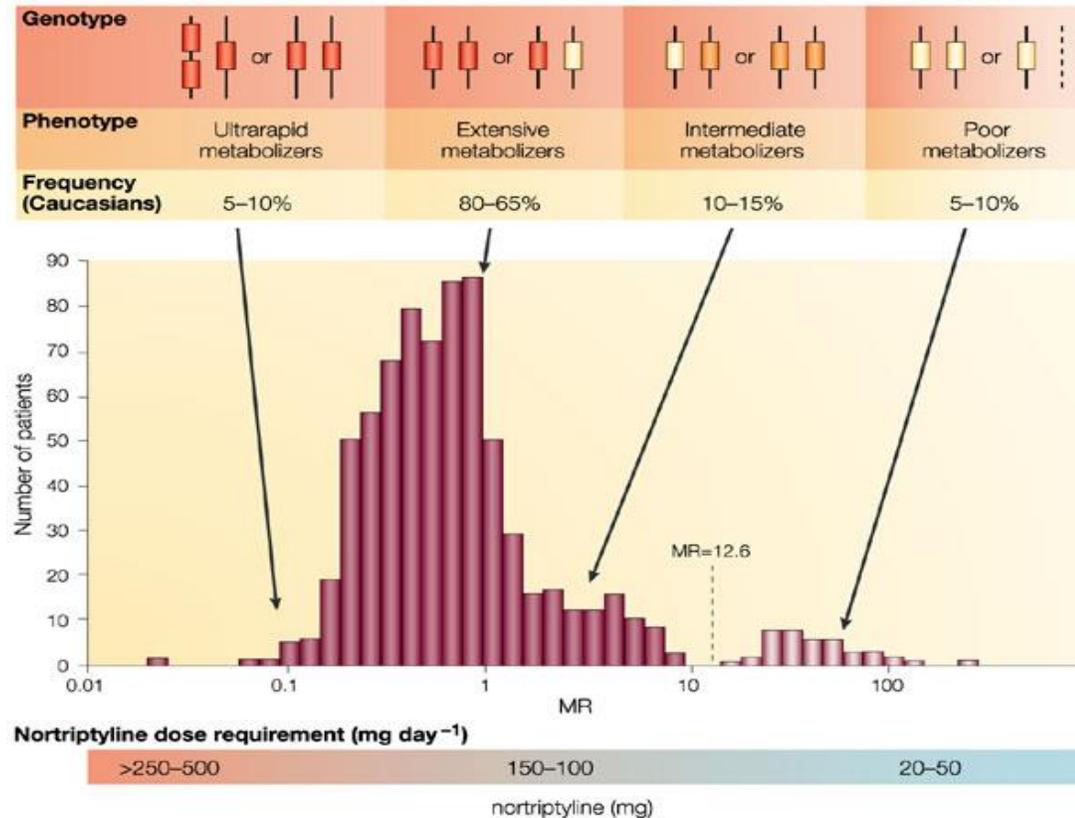
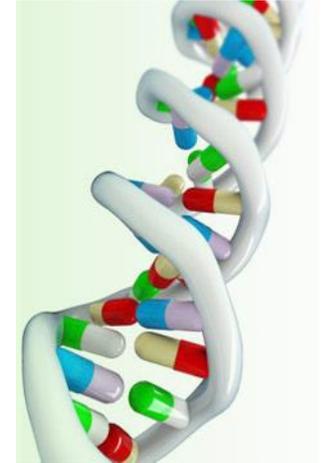
Substance	Métabolite actif
codeine	morphine
tramadol	M1
oxycodone	oxymorphone

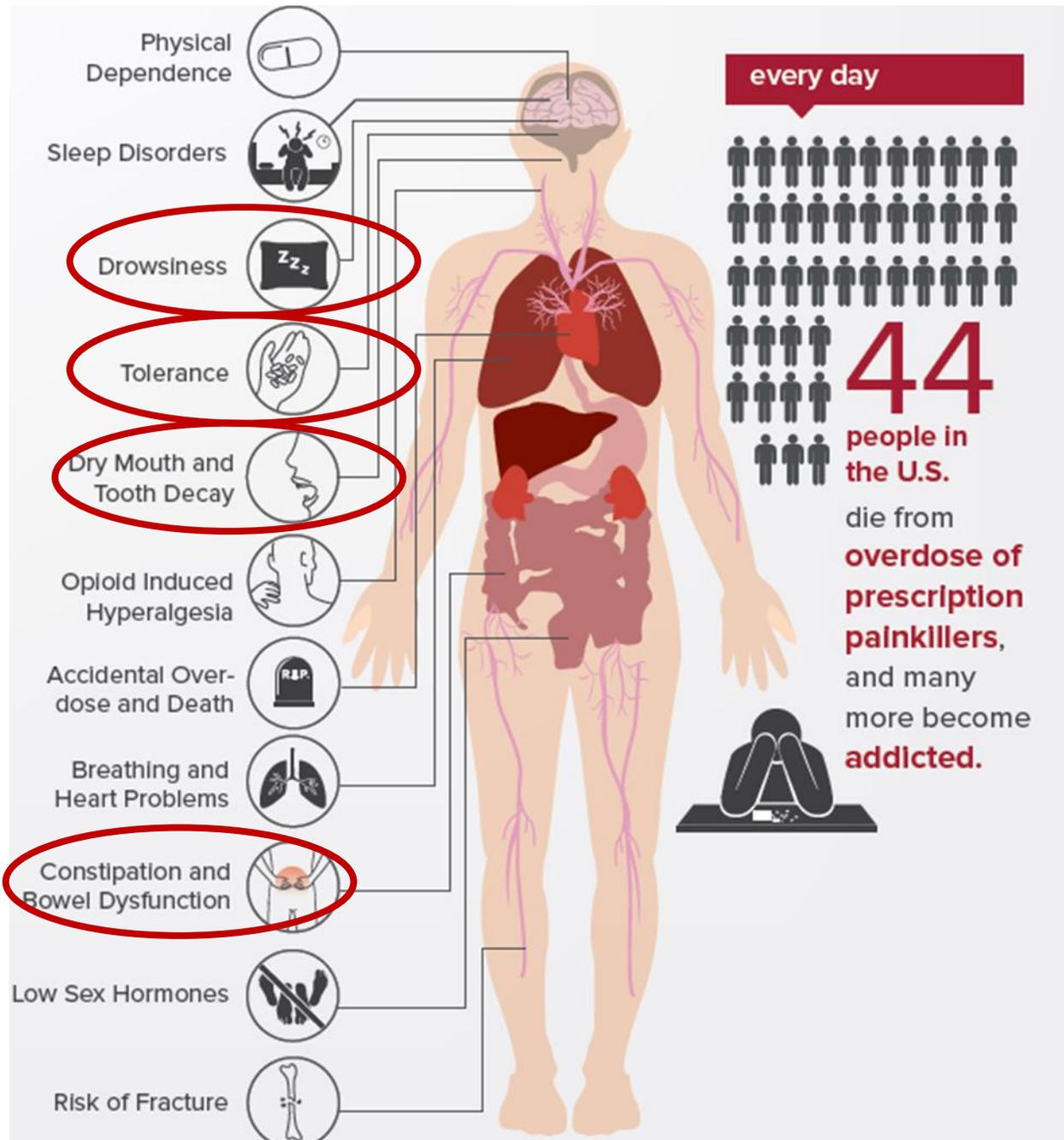


Bon nombre
d'antidépresseurs

- Variabilité d'origine génétique
- Interactions médicamenteuses

Polymorphisme génétique du CYP 2D6 & activité



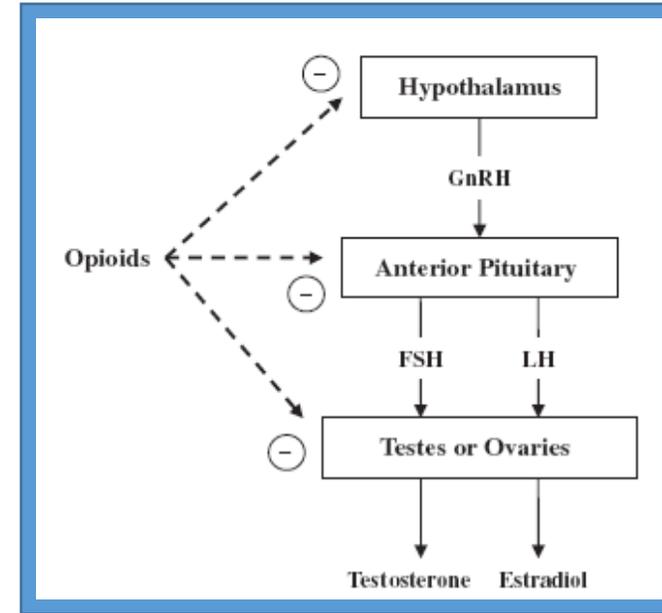


Effets indésirables

- Somnolence, vertiges, état ébrioux
- Bouche sèche
- Nausées vomissements
- Constipation
- Rétention urinaire
- Tolérance
- Hallucinations
- Myoclonies
- Rash et prurit

Un effet indésirable peu reconnu: hypogonadisme hypogonadotrope

- **Symptômes:** baisse de la libido, fatigue, faiblesse, sueurs nocturnes, dépression, douleur?, diminution de l'effet des opioïdes?
- **Signes:** perte de la masse musculaire, infertilité, ostéoporose, fractures, troubles des menstrues ou de l'érection
- **Diagnostic:** LH, (FSH), SHBG, estradiol, cortisol (F), testostérone tot et libre, (minéralométrie)



Katz N et al. Clin J Pain 2009;25:170–175

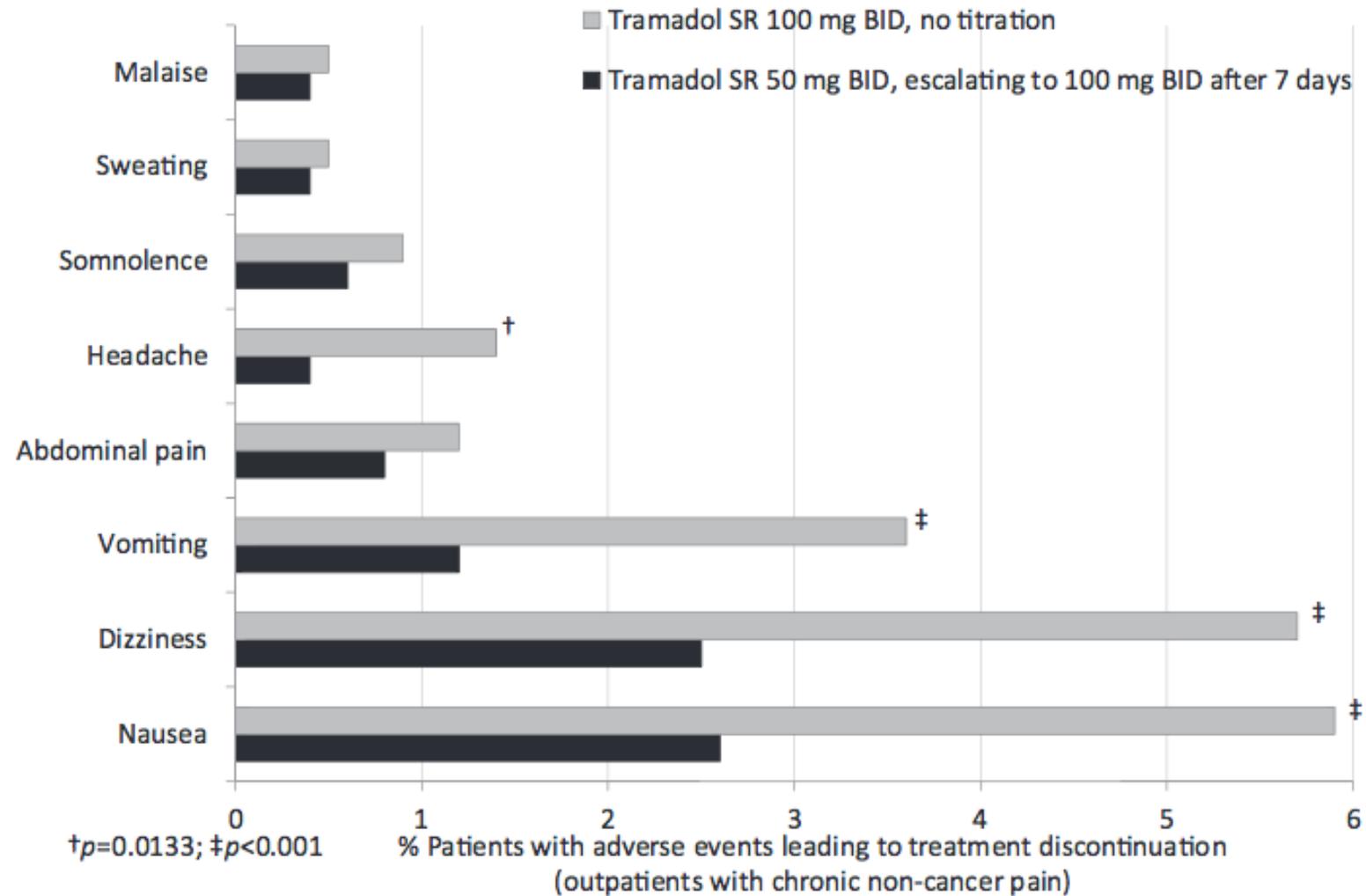
Tous opioïdes = ? Rotation ? Buprénorphine ?

Voie orale / transdermique < intrathécale ?

Dose limite ? Durée limite ?

Réversibilité ?

Importance de la titration



Un patient de 77 ans

Souffre d'une coxarthrose en attente d'intervention chirurgicale avec une douleur handicapante qui ne répond pas au paracétamol et qui l'empêche d'aller promener son chien ou de descendre au café boire l'apéro avec les voisins.

Co-morbidités :

Hyperplasie de la prostate
Etat dépressif modéré
HTA

Médicaments :

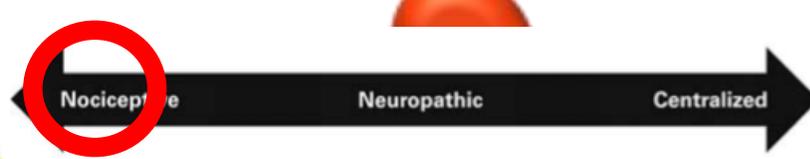
énalapril 5 mg matin et soir
oxazépam 15 mg 1x/j po
fluoxétine 20 mg /j **inhibiteur du CYP2D6 ! CAVE: syndrome 5HT**
ésoméprazole 20 mg 1x/j
paracétamol 4g/jour



<http://campus.cerimes.fr/>

Mon beau-frère il a eu du Tramal, parait que c'est pas mal!

Prescrivez-vous du Tramal? Opioïdes plus forts ?



Opioid

- 22 études vs P, M
 - Oxycodone (10), tapentadol (4), f
 - Réduction de l'in
réduction EVA 0.7
 - Amélioration du fo
NNT: 12)
 - Pas de différences
 - Diminution de l'int
- Faible bénéfice
antalgique à court
terme
 - Pas d'intérêt à
augmenter les doses
 - Efficacité n'est pas un
argument pour le choix
de la molécule

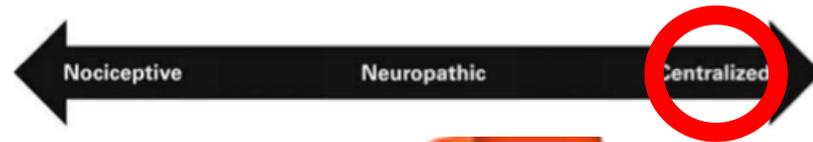


Revue Cochrane sur les douleurs neuropathiques

- Oxycodone neuropathiques herpétiques
- Fentanyl postop neuropathiques postop
- Hydromorphone neuropathiques
- Buprénorphine aux critères d'

Evidence insuffisante pour étayer ou réfuter l'efficacité des opioïdes forts

Evidence de très faible qualité pour l'oxycodone dans les douleurs neuropathiques diabétiques et post-herpétiques



Revue Cochrane opioïdes et fibromyalgie

- Oxycodone : ne répond pas aux critères d'efficacité
- 2 études prospectives en terme d'opioïdes fonctionnels inférieurs sans opioïdes
- Aucune évidence de l'efficacité des opioïdes forts

Revue utilisation au long terme

- 27 études, N=4893, neuropathiques
- Durée \geq 6 mois
- Opioides faibles et faibles
- Objectifs : douleurs,
- Arrêt liés aux Ei ou ine

Nb arrêt élevé:

Ei: po 23%; patch 12%;
intrathécal 9%

Inefficacité: 10.3%

**Evidence faible d'un effet
antalgique cliniquement
significatif**

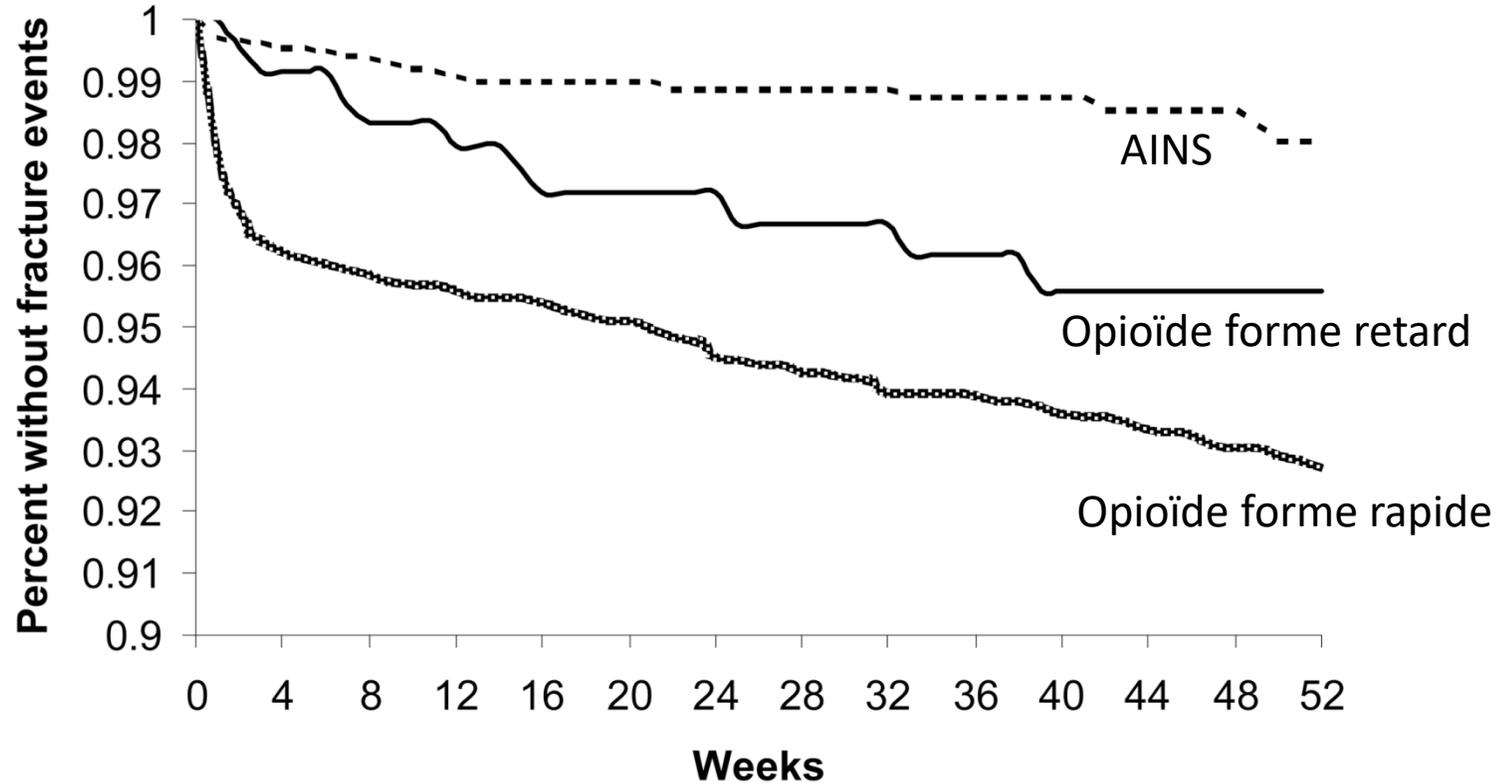
**Données non concluantes sur
la qualité de vie ou
l'amélioration du
fonctionnement**

Efficacité chez les personnes âgées

- Méta-analyse 18 RCT opioïdes vs placebo, >60ans, arthrose et douleurs neuropathiques
- Durée du traitement 4 semaines; tramadol, oxycodone, oxymorphone, morphine, codéine, fentanyl
- Efficacité modérée des douleurs (taille effet $-0,5$ et amélioration de l'activité)
- Constipation (30%), nausées (28%), vertiges (22%), somnolence (21%), dropout (25%)
- 3 études vs AINS et ADs: efficacité comparable

Opioides et chutes

Kaplan-Meier Survival Curves Showing Fracture-free Survival for the First 52 Weeks After Initiating



Etude rétrospective: 12'500 OP et 5000 AINS

Âge moyen 80 ans, arthrose

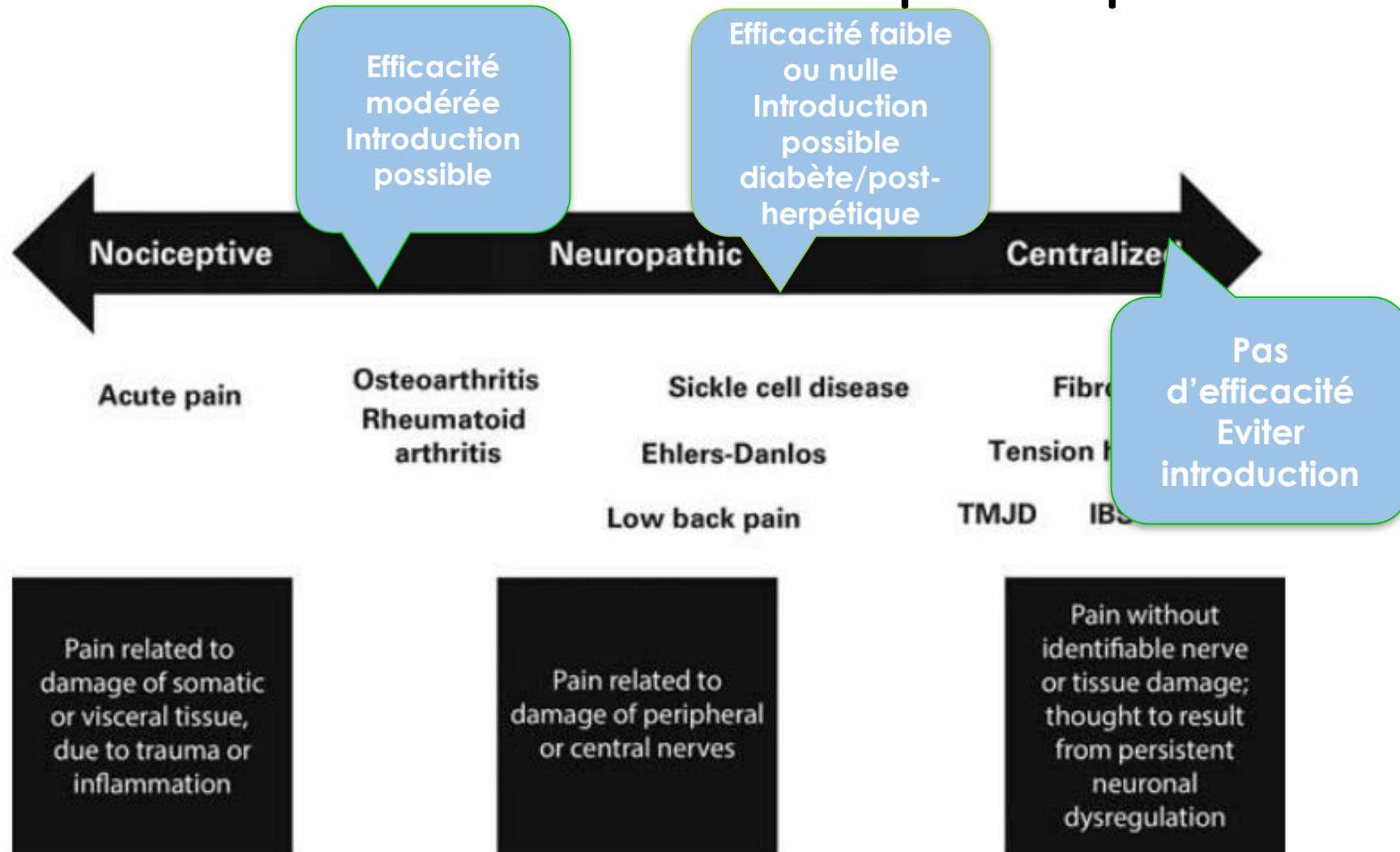
OP : plus de BZD, IPP, ADs et corticostéroïdes avant initiation OP

Risque dose dépendant et formulation rapide les 2 premières semaines

En résumé: indication des opioïdes lors de douleurs chroniques

- Dans les études de < 12 semaines: effets antalgiques modérés mais bénéfices fonctionnels faibles
nociceptives > neurogènes
- Pas d'études démontrant clairement leur efficacité dans la FMS (douleur centrale)
- Pas d'étude démontrant clairement leur efficacité au-delà > 12 sem
- Taux élevé d'arrêts liés aux effets indésirables et à la non efficacité
- Evidence que les EI graves sont dose-dépendants
- Patients très âgés et polymorbides non inclus

Recommandations de prescription



Après échec des autres traitements et dans le cadre d'un traitement multimodal

Mésusage, abus, addiction



- Opioides initialement testés contre la douleur cancéreuse
- En CH: 5 achats sur 6 d'opioïdes puissants non associés à maladie tumorale active*
- Stratégies de médecine palliative ne peuvent pas être simplement transposées
- Attention à l'augmentation des doses!
- Facteurs de risque

*OFSP Fév_2021

Tolérance



Addiction

- **Diminution de la réponse pharmacologique après une administration répétée ou prolongée de l'opioïde**
- **Tolérance innée et acquise**
- **Tolérance partielle:** analgésie vs constipation, miosis
- ≈60% des patients
- ↑ risque d'hyperalgésie, d'addiction, de dépression respiratoire



Maladie psychiatrique chronique

- l'utilisation compulsive d'une drogue
- la perte de contrôle dans l'usage malgré ses conséquences négatives
- la rechute, avec reprise de la consommation même après de longues périodes d'abstinence.

Facteurs de risque: Genre masculin, jeune âge, autres pathologies psychiatriques

Mécanismes

- Augmentation des taux de dopamine
- Activation des circuits de récompense du cerveau: noyau accumbens (récompense), amygdale et hippocampe (mémoire), cortex orbitofrontal (motivation) et préfrontal
- Dérégulation des processus du cortex frontal (planification, contrôle, jugement)

Dumas EO et al. AAPS J. 2008; 10(4): 537.

Maldonado R. Ann Pharm Fr 2010; 68: 3–11

Lipowska D et al Clin Obsrt Gyn 2019;62:87-97

Predictors of clinically recognized opioid abuse/dependence among chronic users of opioids for chronic non-cancer pain.

M.J. Edlund et al. / Pain 129 (2007) 355–362

- Being young

OR 0.61 (95%CI:0.46-0.80) $p < 0.001$, 50-59 year old

OR 0.21 (95%CI:0.14-0.31) $p < 0.001$, >60 year old

- Non-opioid substance abuse/dependence

OR 2.34 (95%CI:1.75-2.34) $p < 0.001$

- Mental health diagnosis

OR 1.46 (95%CI:1.12-1.91) $p < 0.001$

- Days supplied of opioids >211

OR 1.84 (95%CI:1.35-2.51) $p < 0.001$

	OR	95% CI		p-value
Age, 2002				
<40	1.22	0.77	1.90	.40
40–49	1.00	Reference group		–
50–59	0.61	0.46	0.80	<.001
60+	0.21	0.14	0.31	<.001
Marital status, 2002				
Married	1.00	Reference group		–
Divorced	1.58	1.22	2.06	.001
Single	1.60	1.02	2.51	.04
Separated	1.84	1.12	3.02	.02
Widowed	1.21	0.64	2.30	.56
Race				
White	1.00	Reference group		–
Black	0.60	0.41	0.88	.01
Other	1.49	0.77	2.91	.24
Unknown	0.47	0.30	0.72	.001
Gender				
Male	1.00	Reference group		–
Female	0.59	0.35	1.00	.05
Days with physical health care visits, 2002				
0–6	1.00	Reference group		–
7–11	1.07	0.71	1.60	.75
12–19	1.24	0.85	1.82	.27
20+	1.52	1.03	2.25	.03
Physical inpatient stay, 2002	1.27	0.95	1.71	.11
Non-opioid substance abuse/dependence, 2002	2.34	1.75	3.14	<.001
Mental health diagnosis, 2002	1.46	1.12	1.91	.005
Back pain, 2002	1.27	0.98	1.64	.07
Arthritis, 2002	0.86	0.67	1.10	.23
Headache/migraine, 2002	1.13	0.79	1.62	.49
Days supplied of opioids, 2002				
91–150	1.00	Reference group		–
151–210	1.08	0.72	1.61	.71
211+	1.84	1.35	2.51	<.001
New user of chronic opioids in 2002	0.88	0.67	1.15	.34

Facteurs de risque pour des opioïdes à long terme (>1an)

- Age (> 75 ans)
- Comorbidités psychiatriques (dépression, psychose)
- ATCD utilisation d'autres antidouleurs (AINS, paracétamol, prégabaline) et de benzodiazépine

Hyperalgésie, symptômes cliniques

- Aggravation des douleurs médicalement inexpliquée chez un patient recevant chroniquement des opioïdes
- Diminution de seuil de la douleur ou du seuil de tolérance après une exposition chronique
- Douleurs souvent diffuses, de caractère différent et non associées à la lésion tissulaire antérieure
- Pas de soulagement lors d'augmentation des doses
- Souvent diagnostic différentiel très difficile avec tolérance, allodynie, et hyperalgésie associée à un sevrage

Recommandations de prescription

d'après JAMA 2016; 315 (15):1624-1645; N Engl J Med 2016;374:1253-63 & *Annu. Rev. Med.* 2018. 69:451–65

Quand commencer et comment prescrire un traitement d'opioïdes pour une douleur chronique?

1. Toujours intégrer la prescription dans un programme de soin
2. Echec ou réponse partielle du traitement antalgique non opioïde & des traitements non pharmacologiques
3. Définir des objectifs en termes de douleur mais aussi de fonction
4. Etablir un cadre chronologique et une stratégie d'arrêt en cas d'échec (aug des chances de réduction!)
5. Bénéfices attendus et risques discutés avec le patient

Recommandations de prescription

d'après JAMA 2016; 315 (15):1624-1645; N Engl J Med 2016;374:1253-63 & *Annu. Rev. Med.* 2018. 69:451–65.

5. Débuter à une dose minimale (50-90 mg de morphine équivalent par jour)*
6. Titration individuelle
7. Toujours réévaluer la balance risques/ bénéfices avant d'augmenter et l'évaluer tous les mois.
8. Formes rapides vs retard?
9. En cas d'inefficacité, diminution progressive (risque d'arrêt de suivi médical) (Max 90-150mg équivalent morphine/j pour DCNC)
11. Etre attentif aux facteurs de risque de dépendance (OH, BZD, jeune âge, pathologie psychiatrique)
12. Un seul prescripteur

* *Annu. Rev. Med.* 2018. 69:451–65.

Take home message :

Opioides : cultivons les différences mais aussi les ressemblances !

- Pas de différence d'efficacité à dose équivalente
- Profil d'effets indésirables similaires avec pour tous un risque d'abus
- Tous ont une efficacité faible dans les DCNC et pour une durée courte
- Tous ont des effets indésirables bien démontrés sur le long terme
- Mais profil pharmacocinétique différent : pensez aux interactions, au particularisme génétique et comorbidités (IR et IH)

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

