

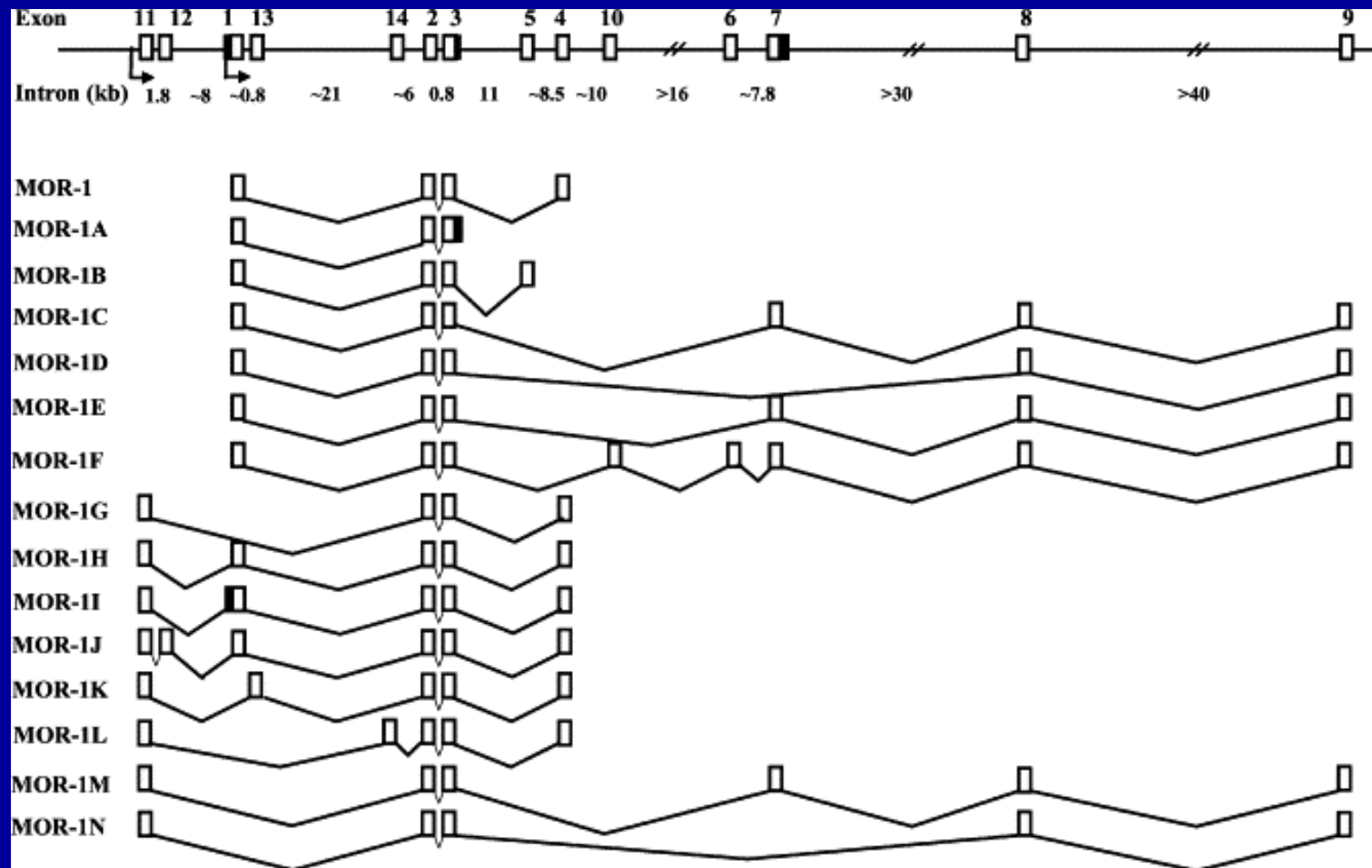
La méthylaltréxone (MNTX)

Marcel Chauvin
Service d 'Anesthésie Réanimation
Hôpital Ambroise Paré
9 av. Charles de Gaulle
92100 Boulogne

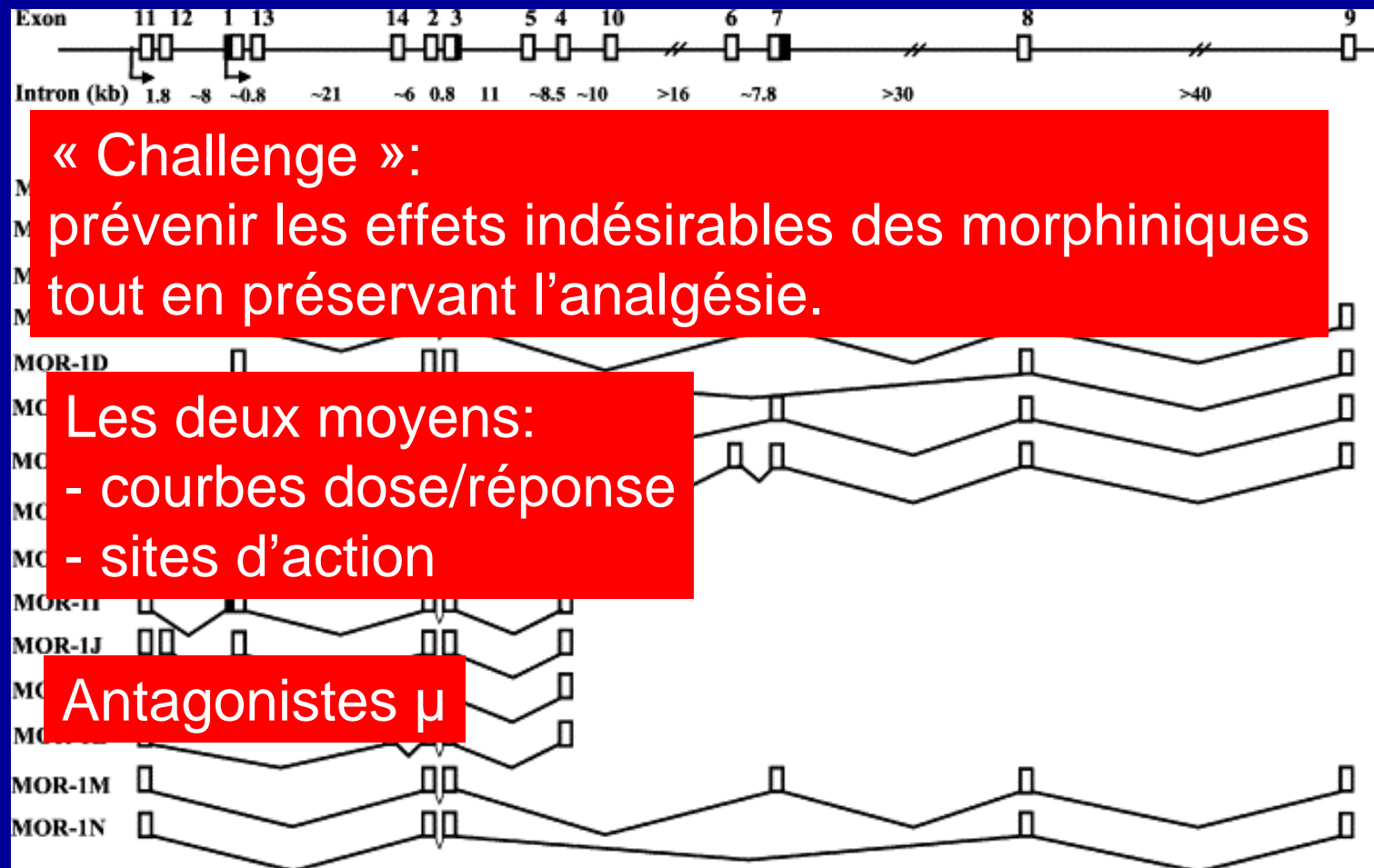
Clonage des récepteurs morphiniques

- Récepteurs: μ , δ , κ
 - 400 AA, 55 à 70 % d'AA identiques
(Evans et al 1992, Kieffer et al 1992, Chen et al 1993, Yasude et al 1993)
- ➔ Impossibilité de dissocier l'analgésie des effets indésirables

Sous types de récepteurs μ MOR-1



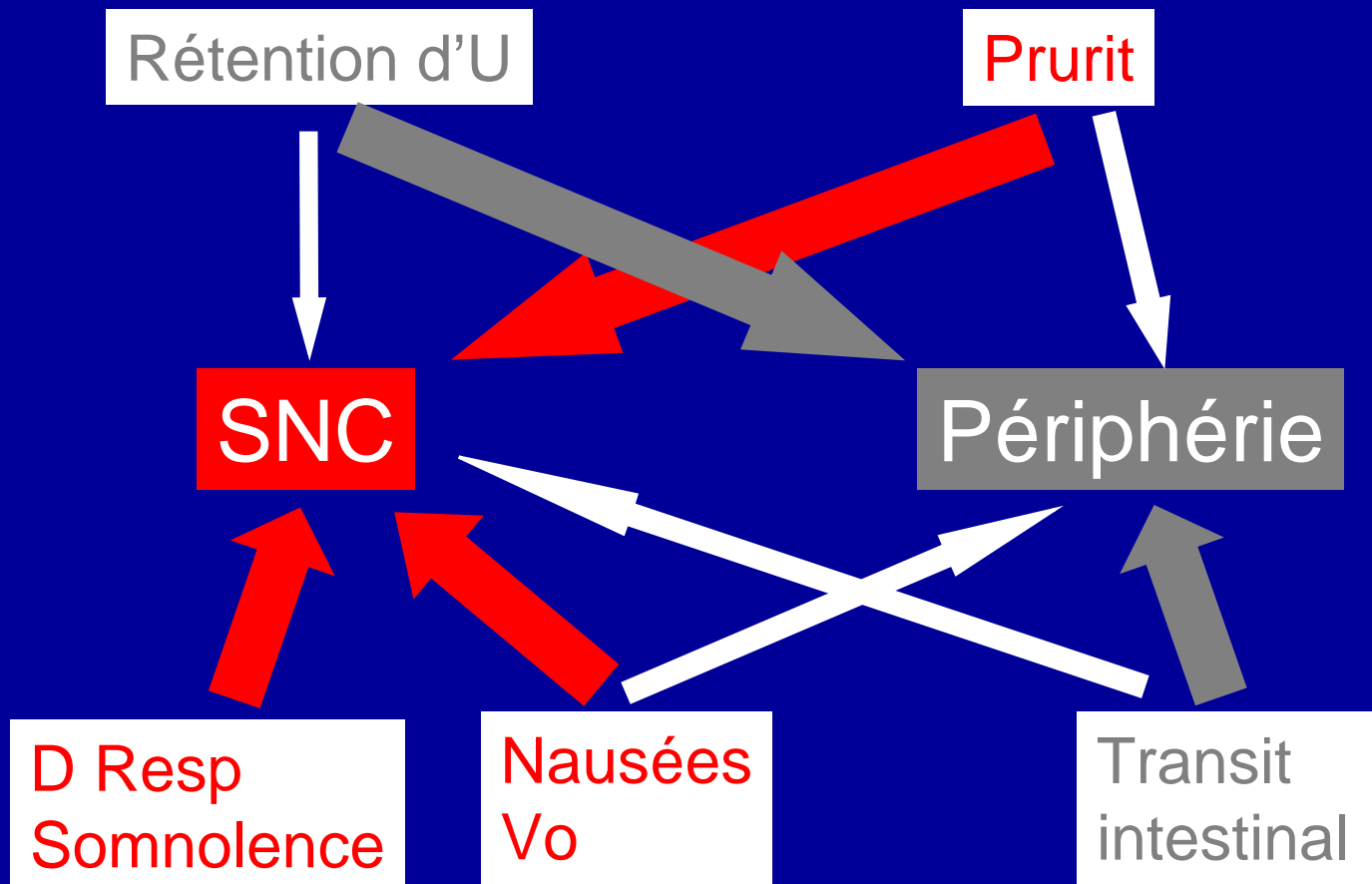
Sous types de récepteurs μ MOR-1



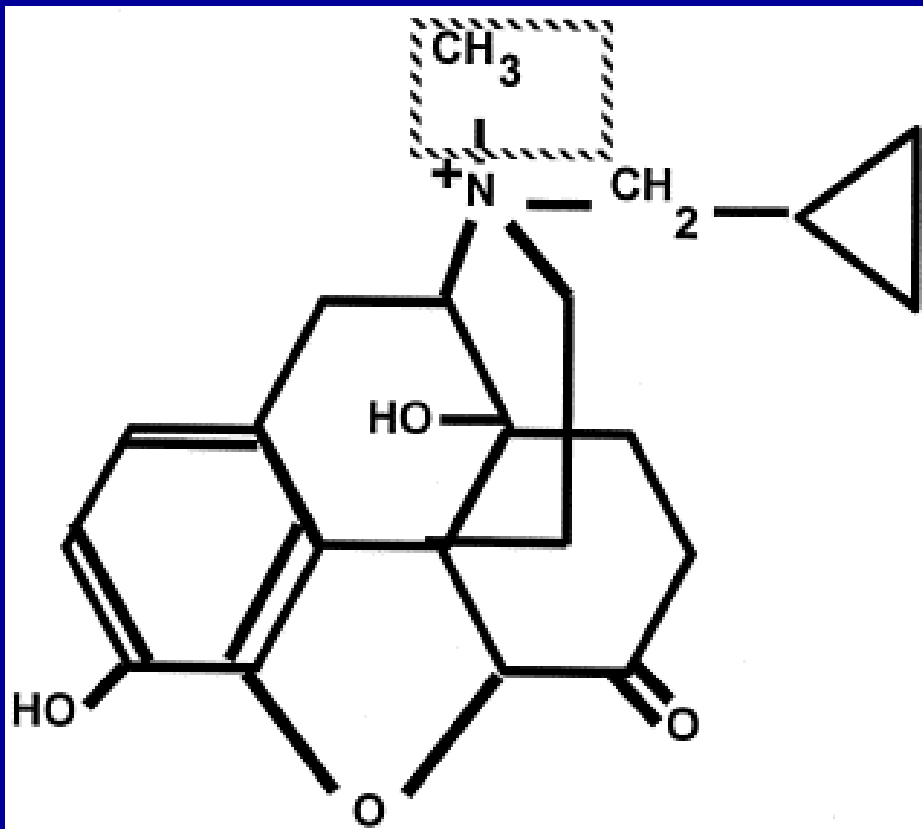
Deux types d'antagonistes μ

Diffusion dans le SNC	Peu ou pas de diffusion dans le SNC
<ul style="list-style-type: none">• Naloxone• Naltrexone• Nalméfène	<ul style="list-style-type: none">• Méthyl-naltrexone• Alvimopan

Effets indésirables des morphiniques – Sites d'origine

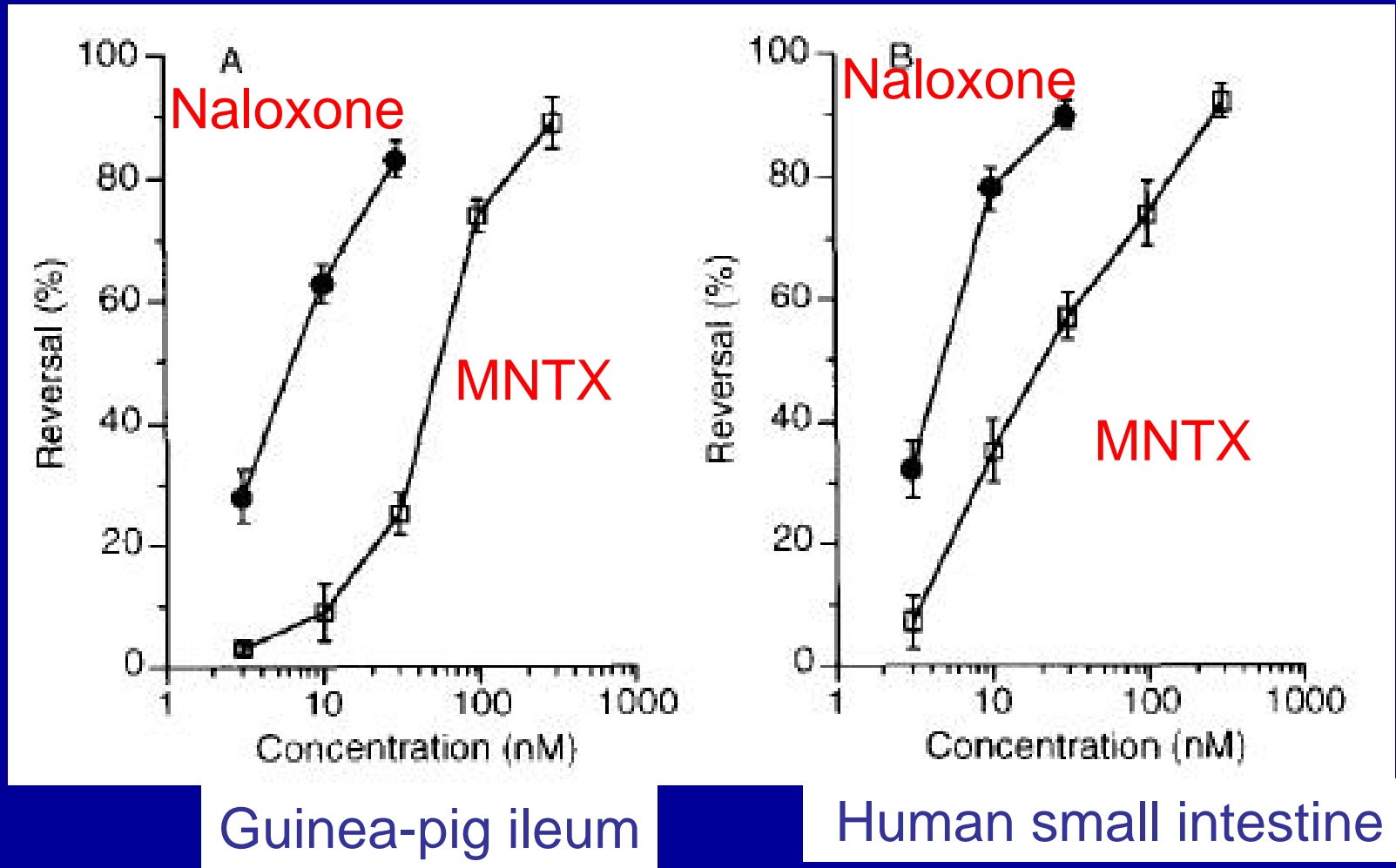


N-méthylnaltrexone

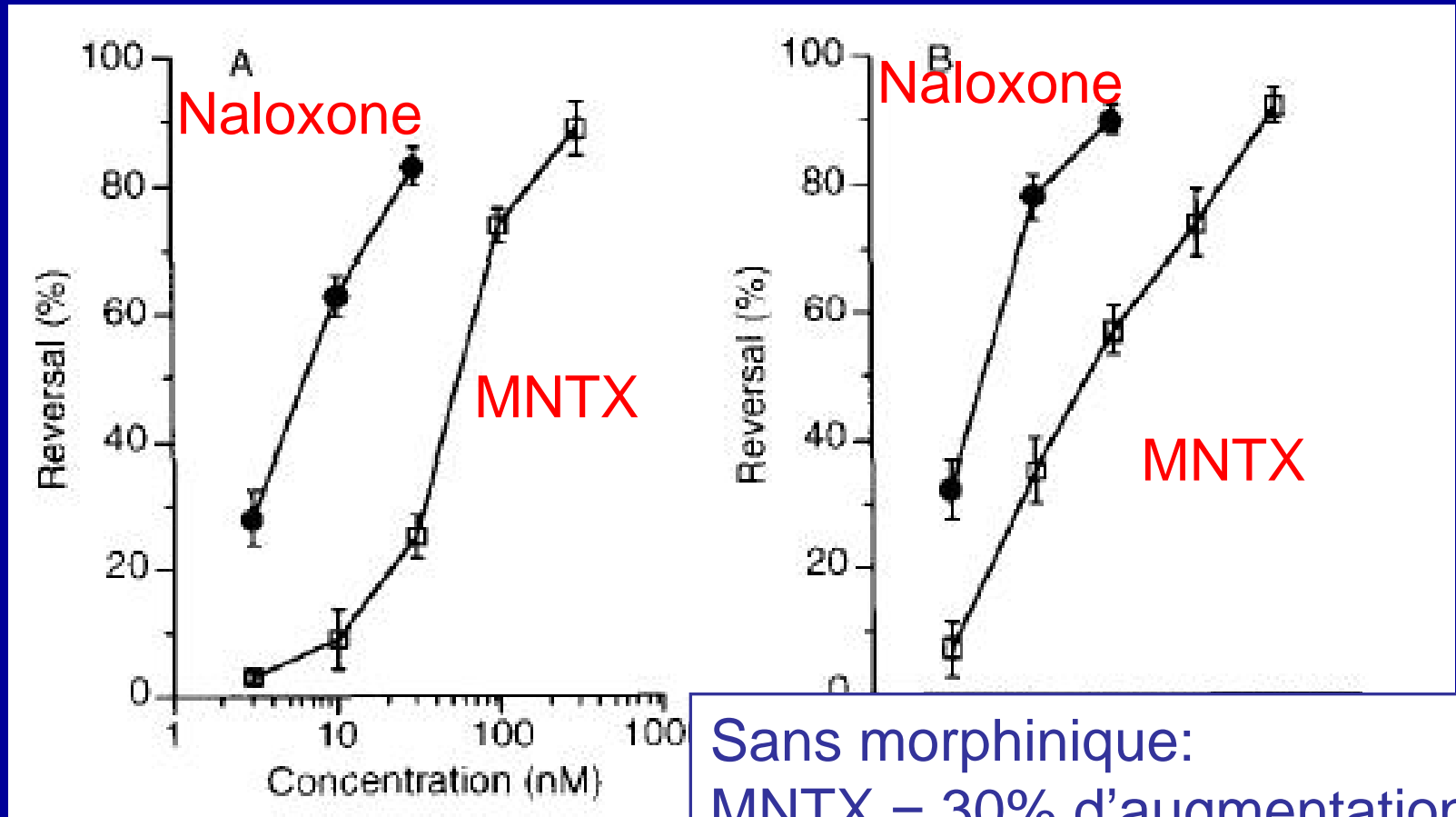


- Ammonium quaternaire résistant à la déméthylation
- Imperméable à la BHE
- Formulations orales et parentérales (IV, SC)
- Soluble dans l'eau
- PO: très faible biodisponibilité (gastrique)
- Antagoniste: 19 fois plus μ que κ et pas d'activité δ .
- Antagoniste pur sans activité agoniste

Reversal effects on morphine-induced inhibition



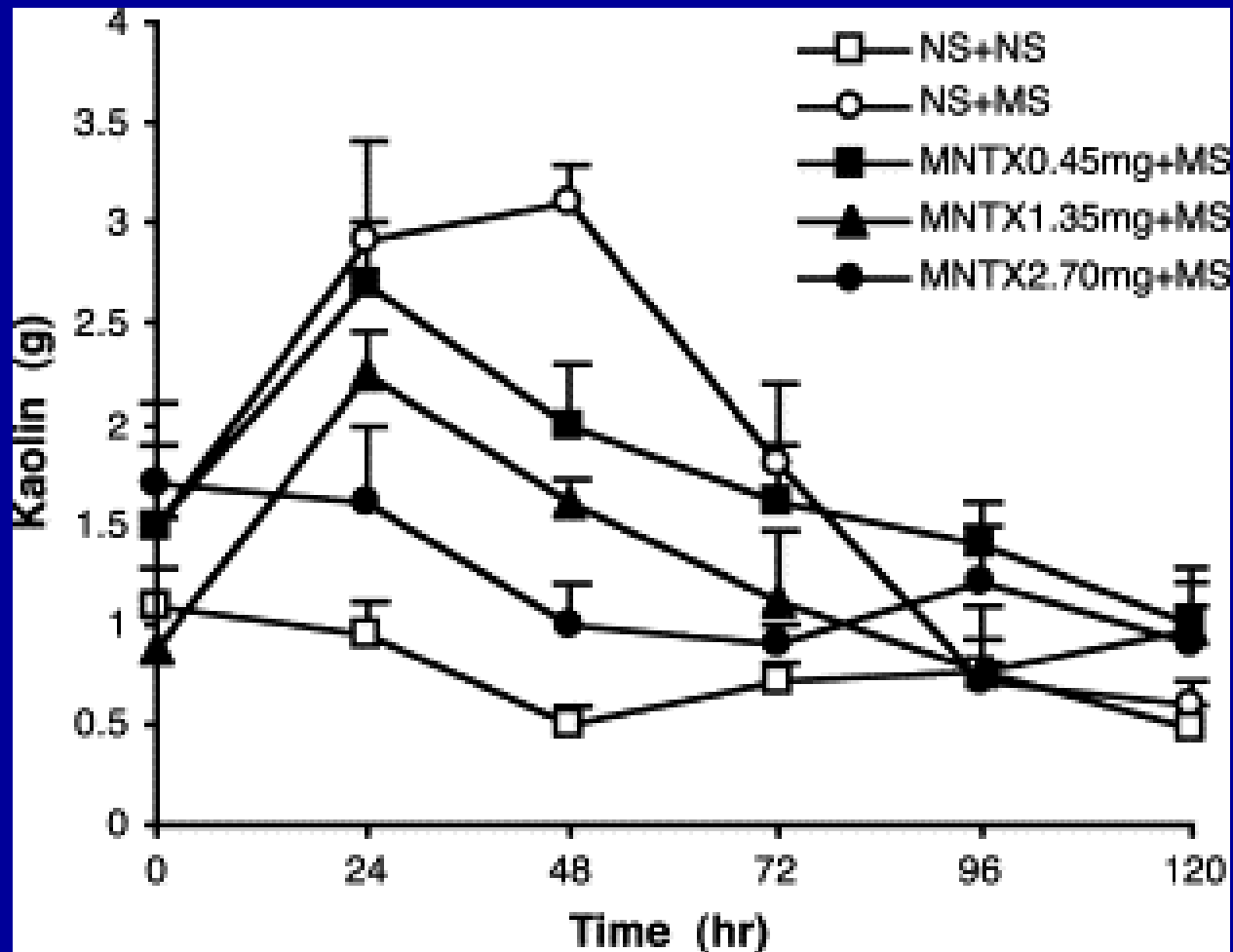
Reversal effects on morphine-induced inhibition



Guinea-pig ileum

Sans morphinique:
MNTX = 30% d'augmentation
de la contractilité

MNTX: antagonism of opioid-induced emesis

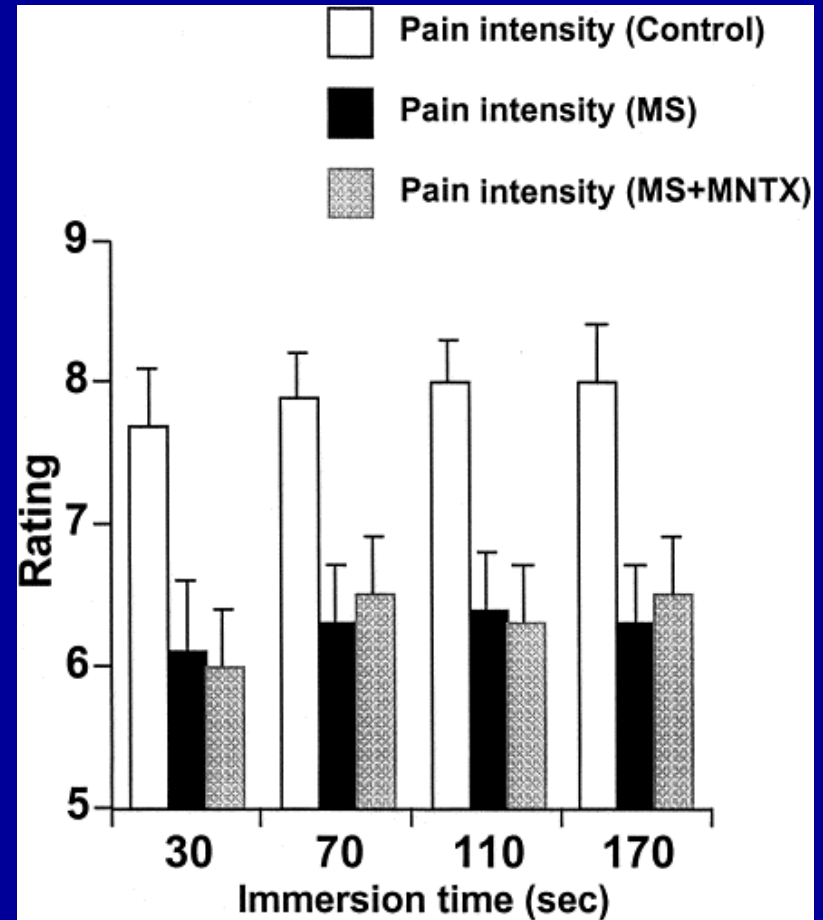
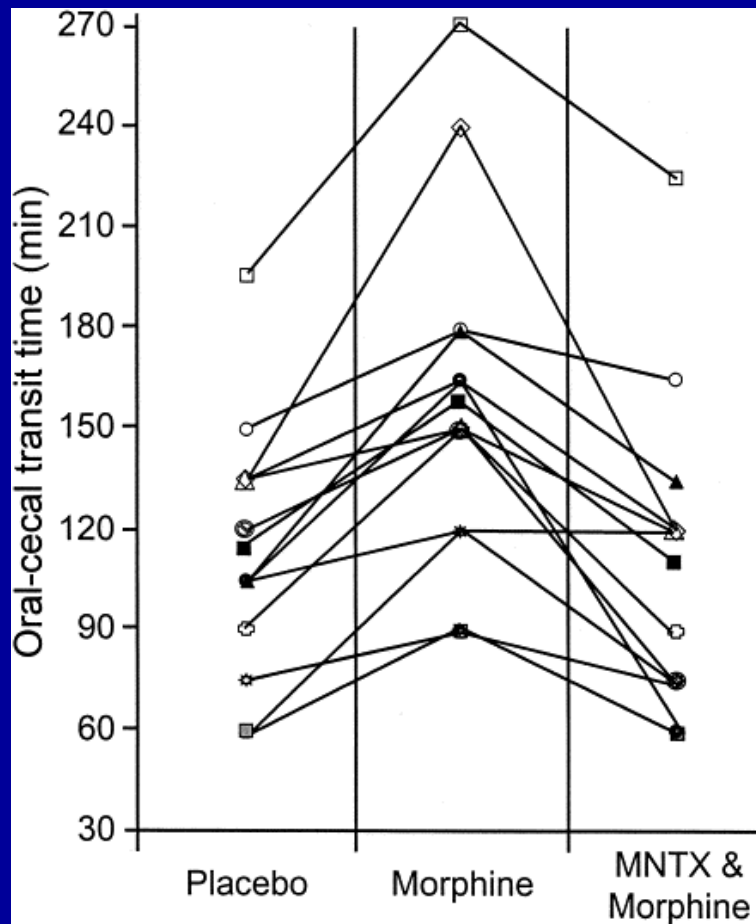


Aung et al. Life Sci 2004;74:2685-91.

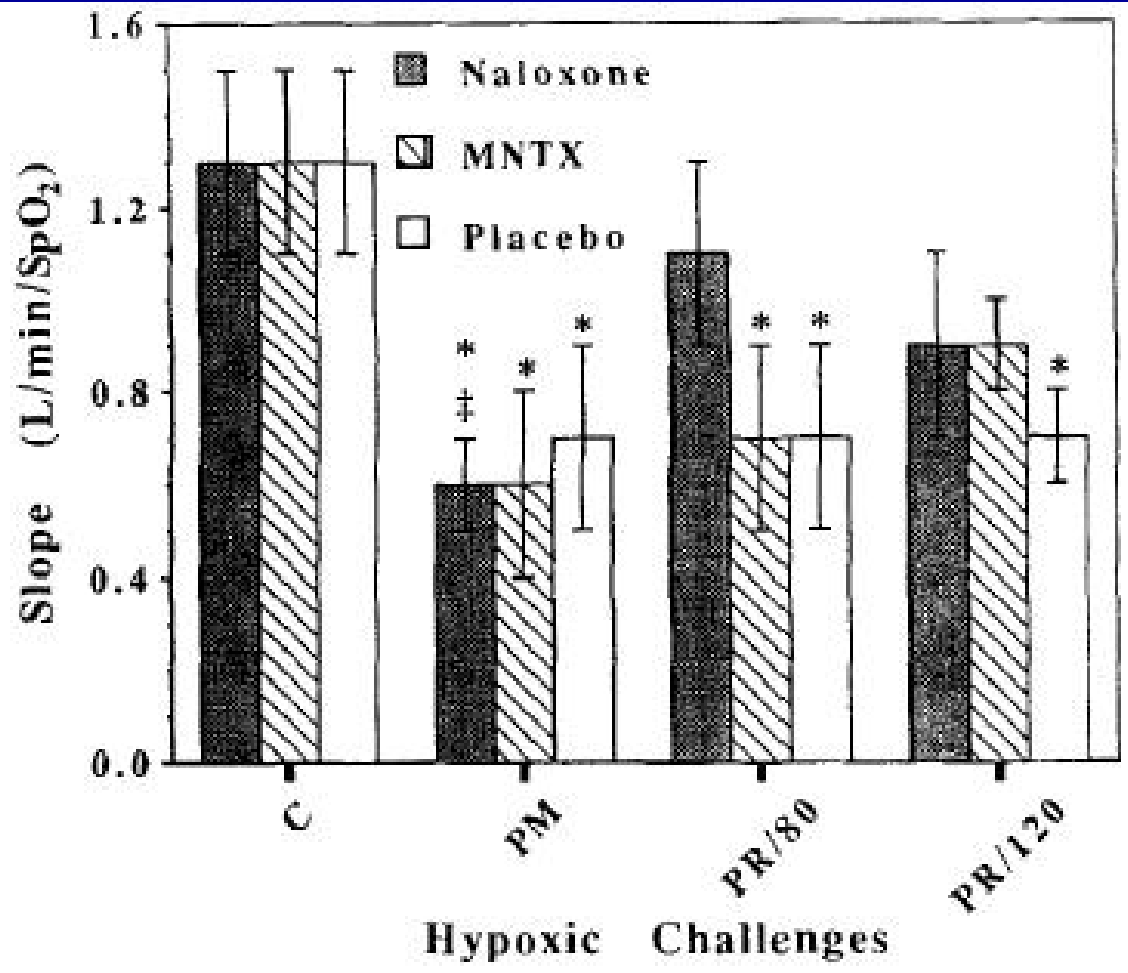
Etudes chez volontaires:
voies IV, SC et PO

Méthylnaltréxone IV 0,45 mg/kg

Morphine IV 0,05 mg/kg

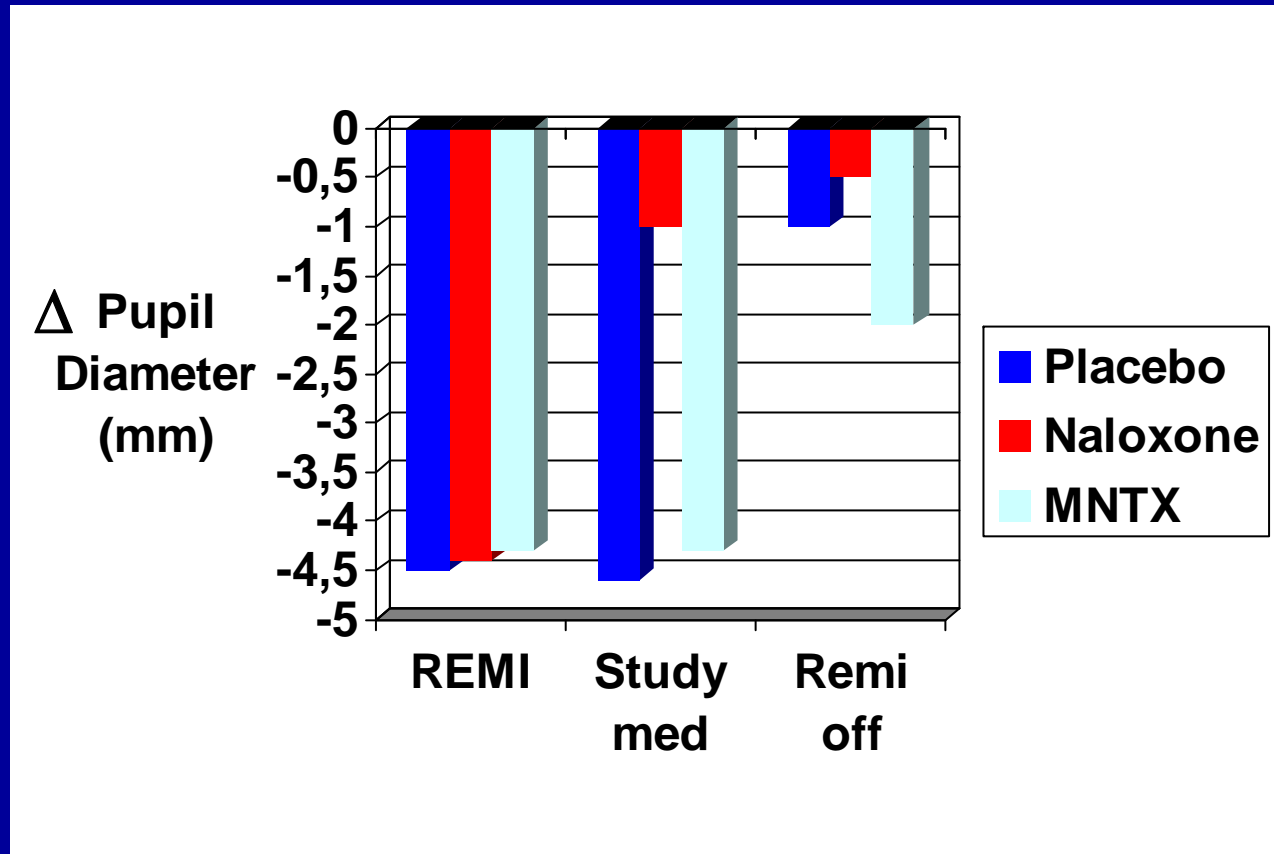


MNTX: pas d'effet sur la dépression respiratoire morphinique

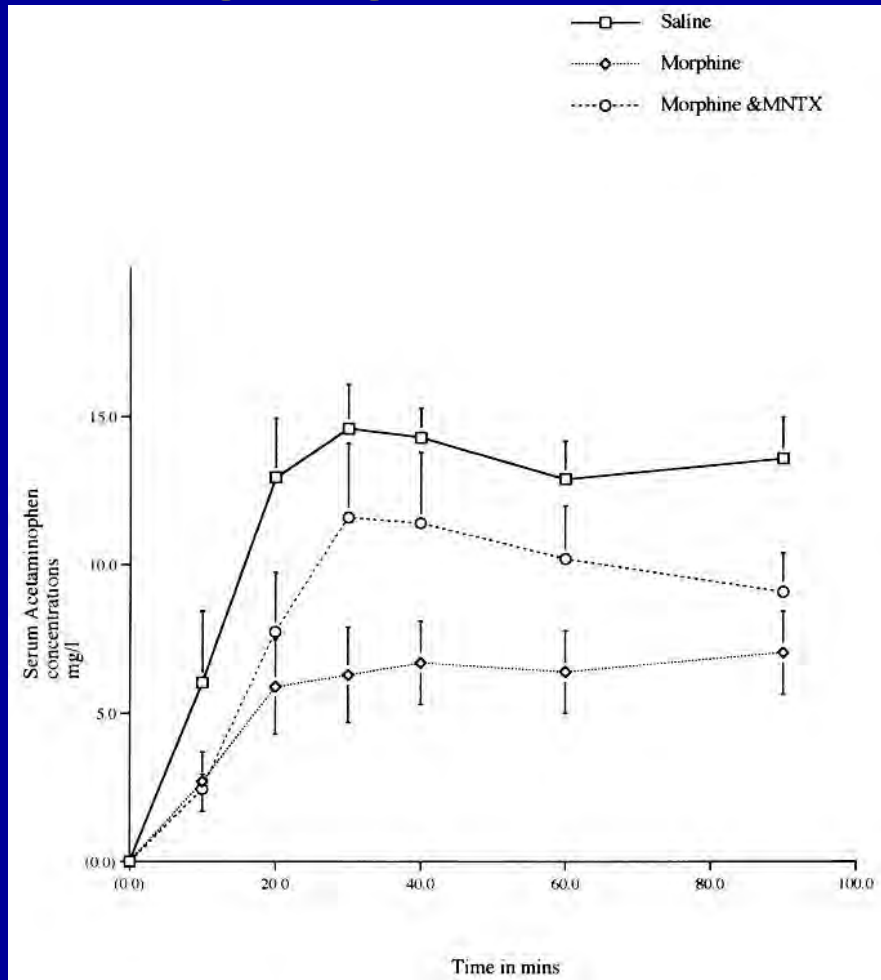


Mor IV = 0.125 mg/kg
Naloxone IV = 5 µg/kg
MNTX IV = 0.3 mg/kg

MNTX: pas d'effet sur le myosis morphinique



MNTX: prévention du retard à la vidange gastrique morphinique

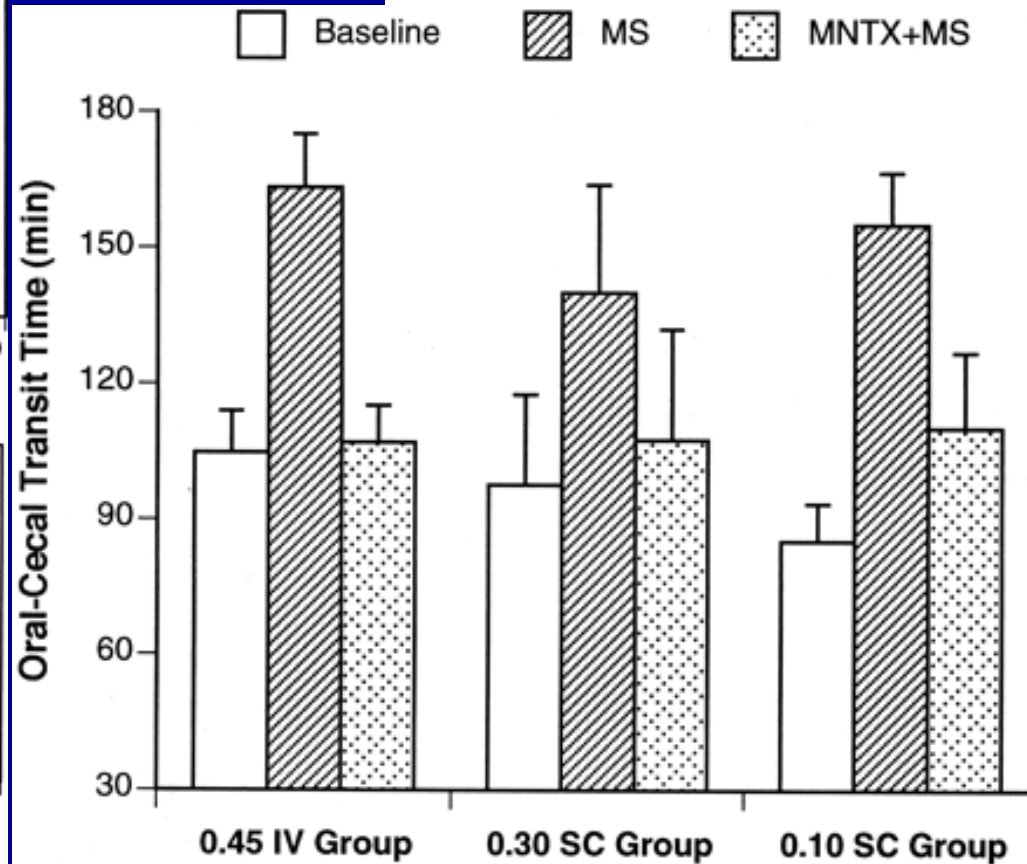
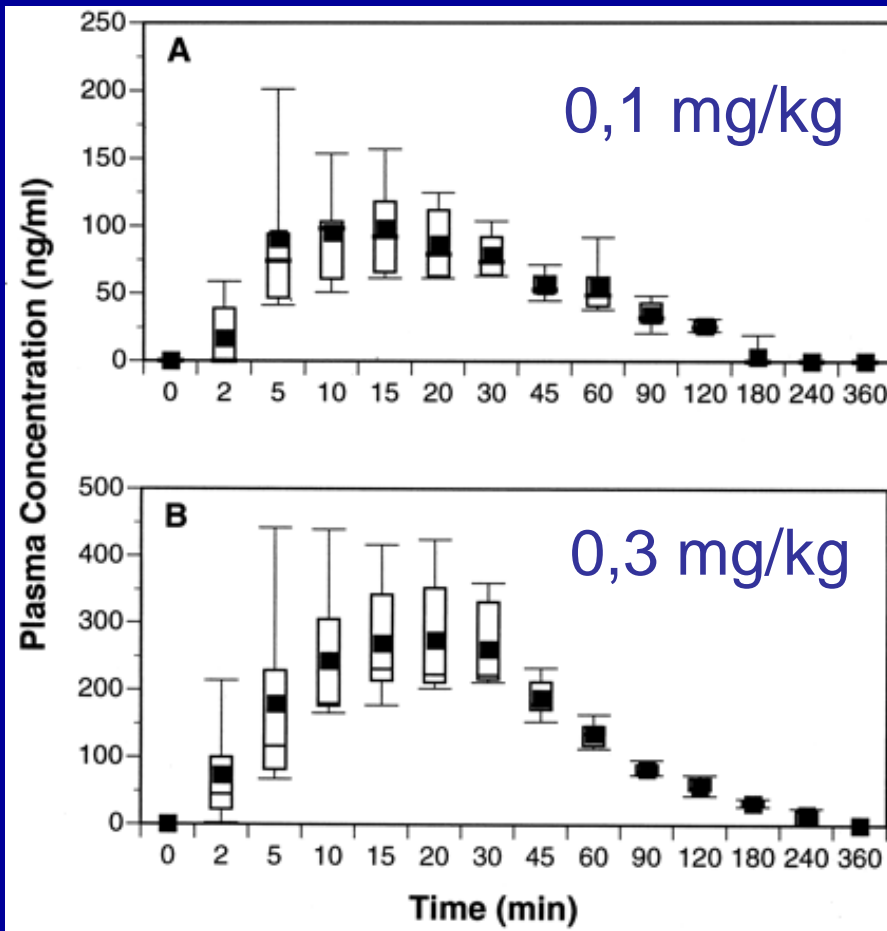


Mor IV = 0.09 mg/kg
MNTX IV = 0.3 mg/kg

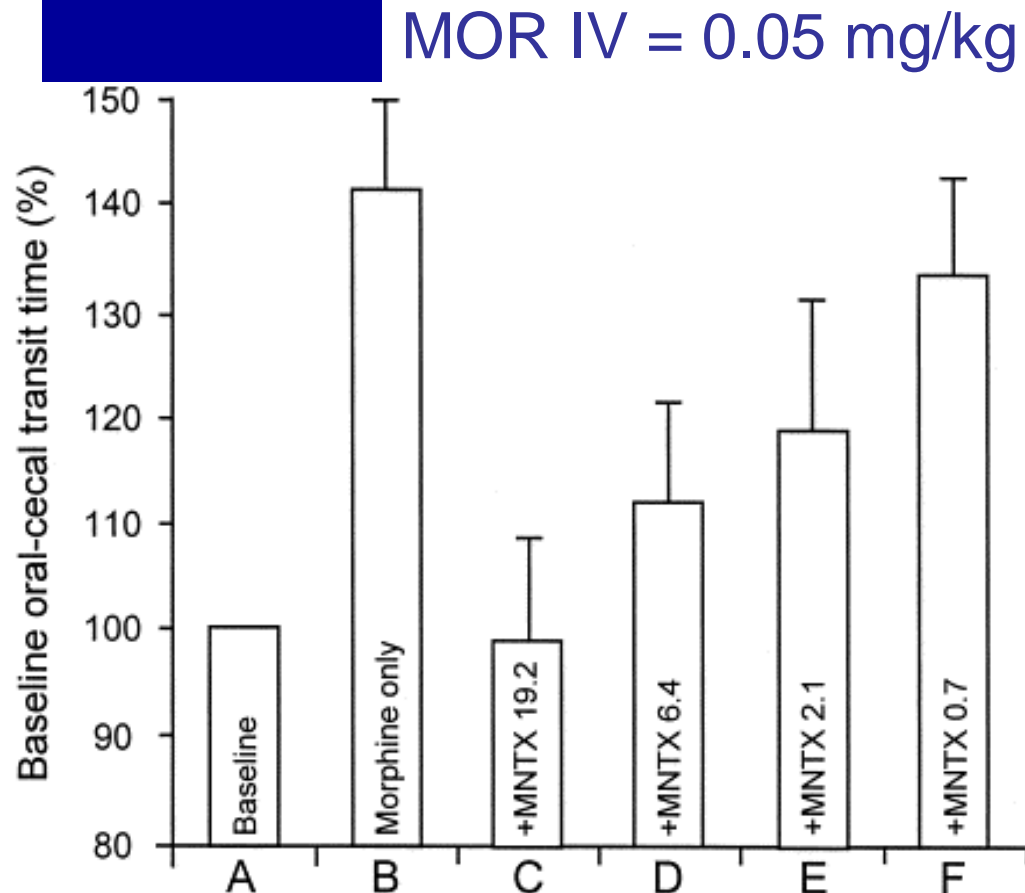
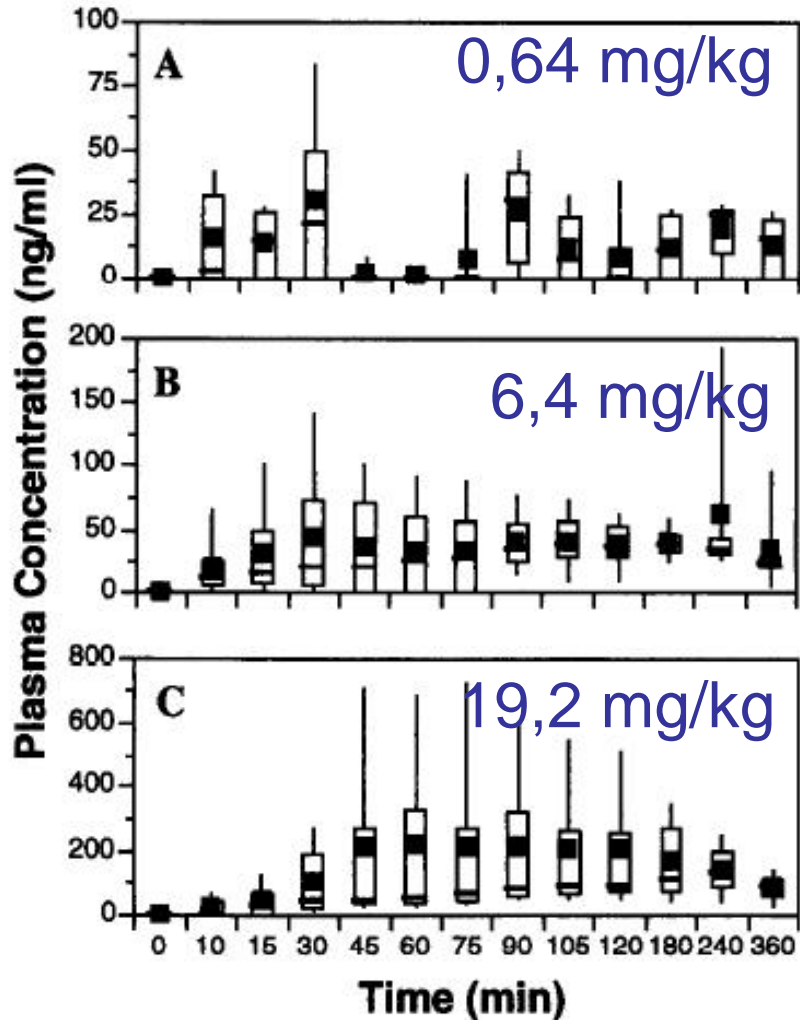
Murphy et al. Anesthesiology 1997;87:765-770.

Méthylnaltrexone sous-cutanée

MOR IV = 0.05 mg/kg

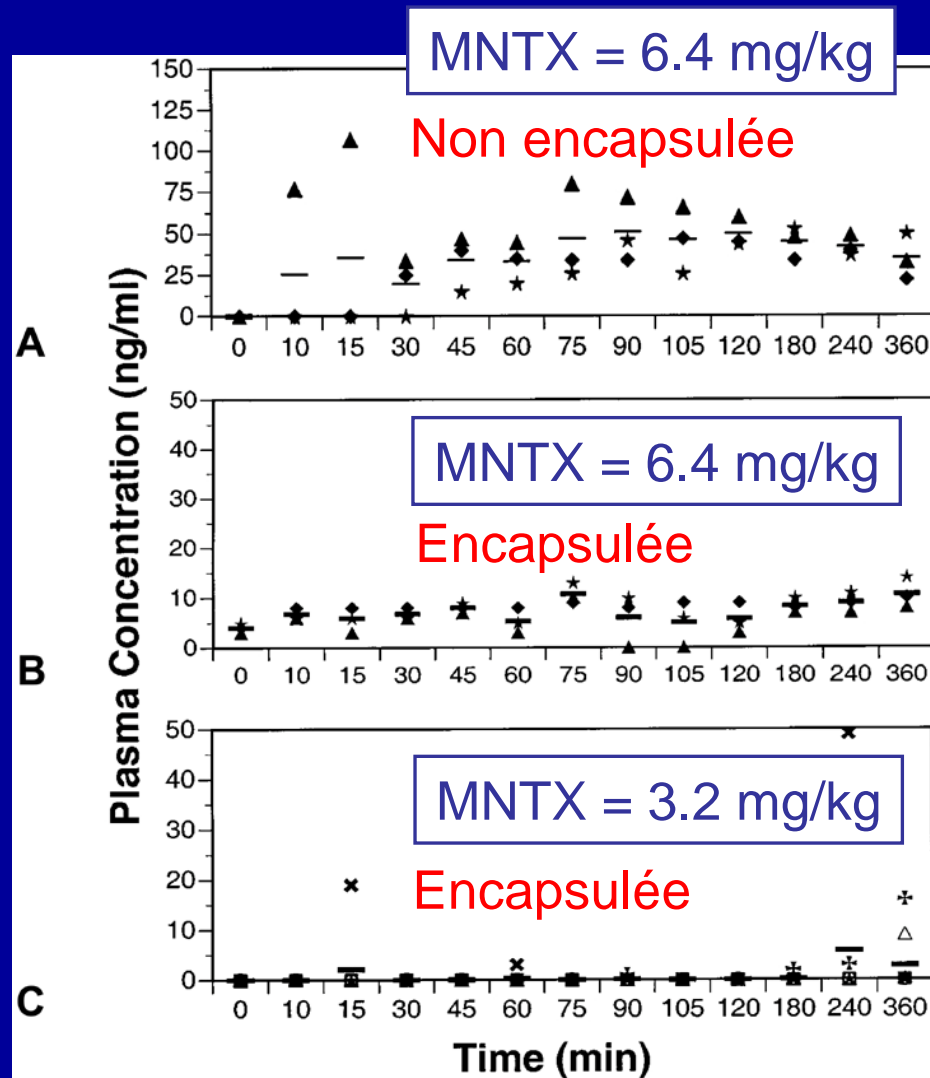
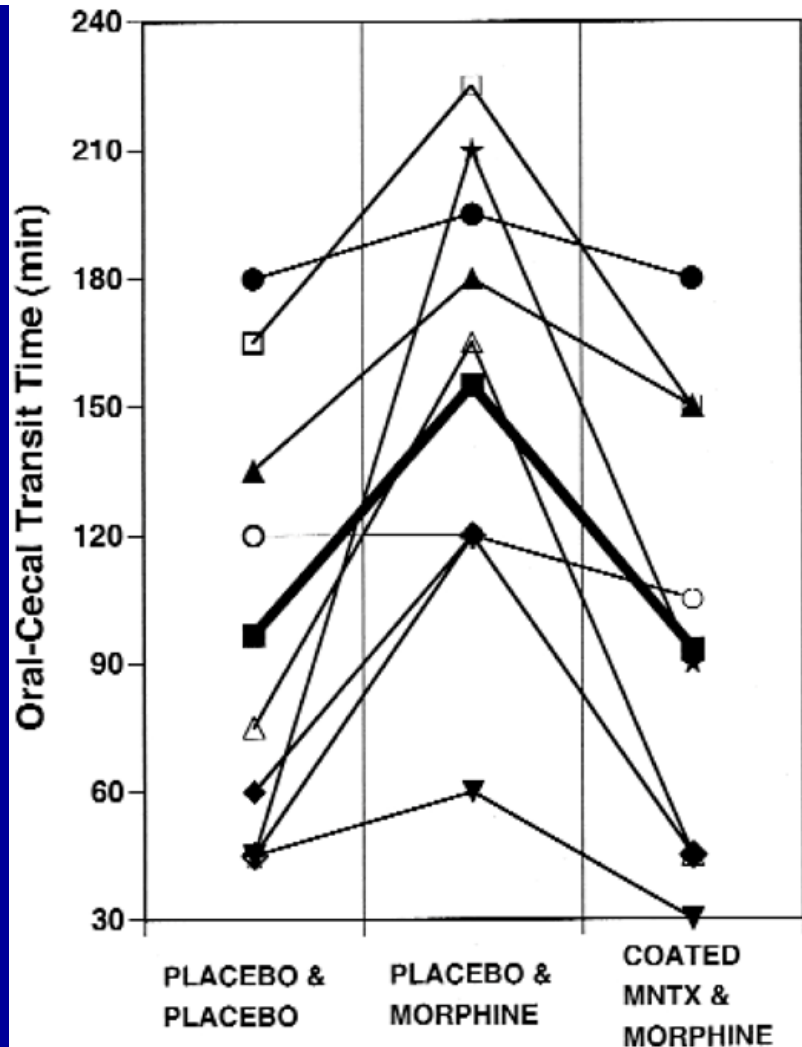


MNTX PO (non encapsulée)



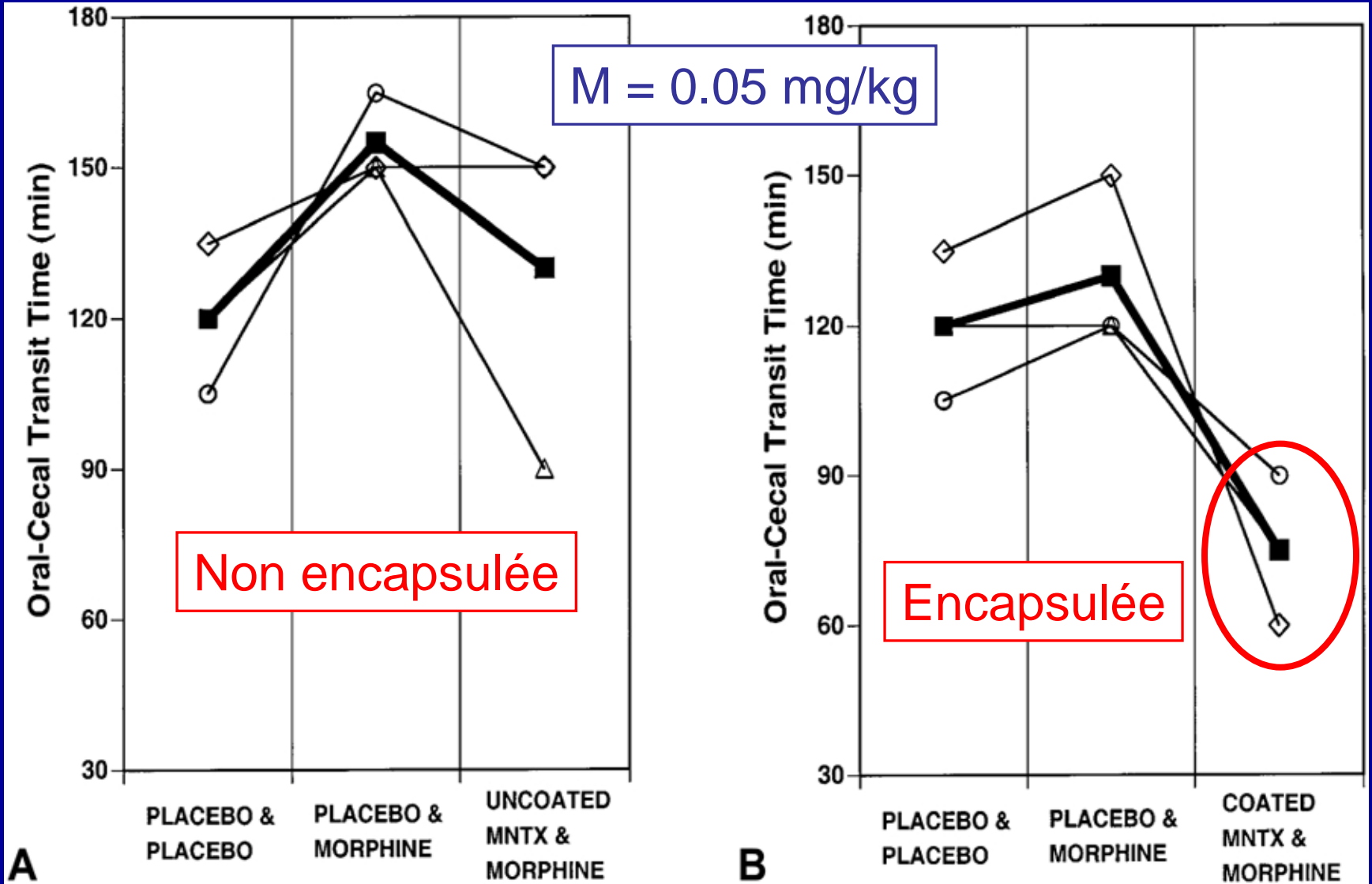
MNTX PO (forme encapsulée)

M = 0.05 mg/kg MNTX = 3.2 mg/kg



MNTX P0 (6,4 mg/kg)

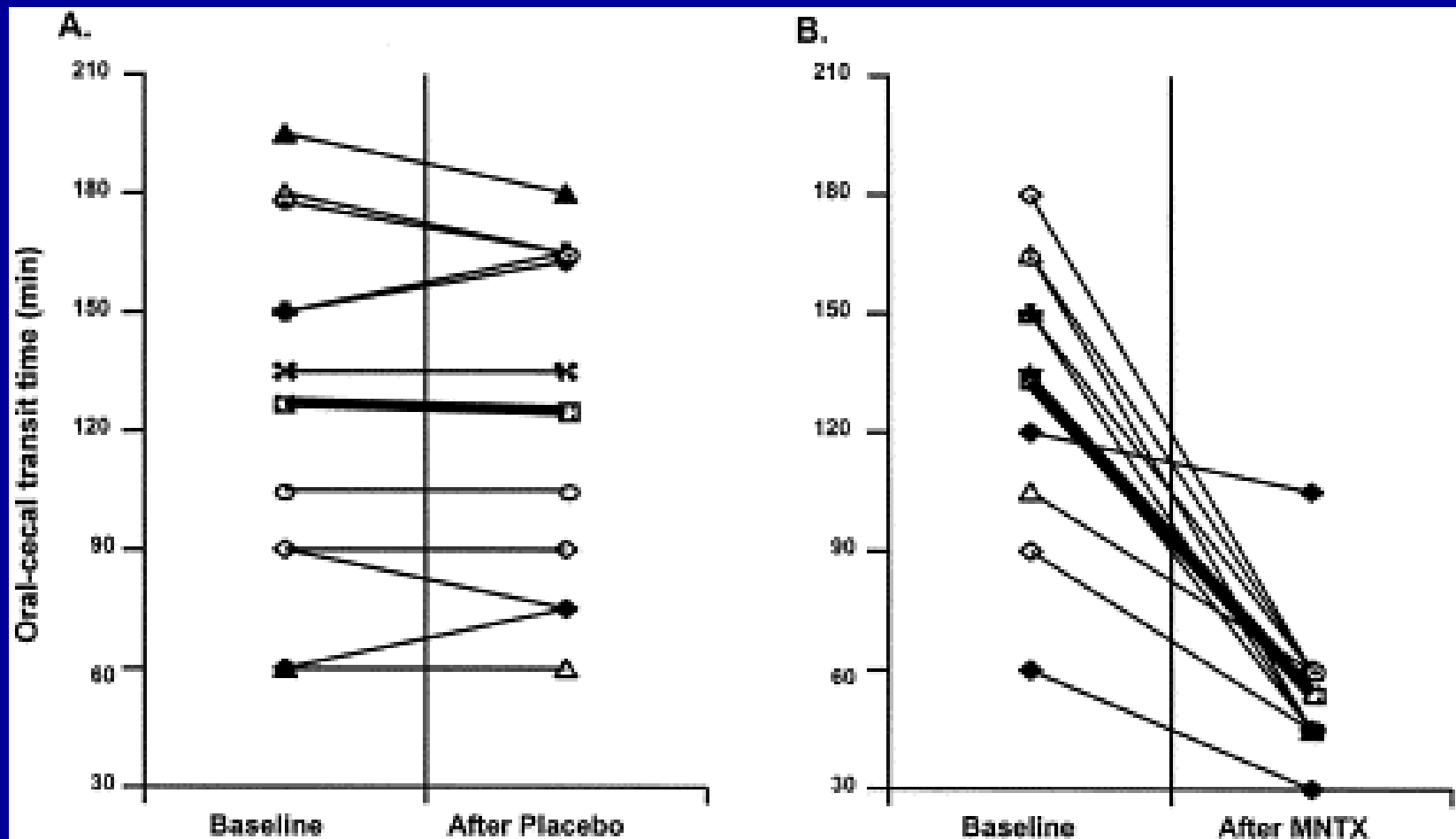
M = 0.05 mg/kg



Etudes chez des patients:

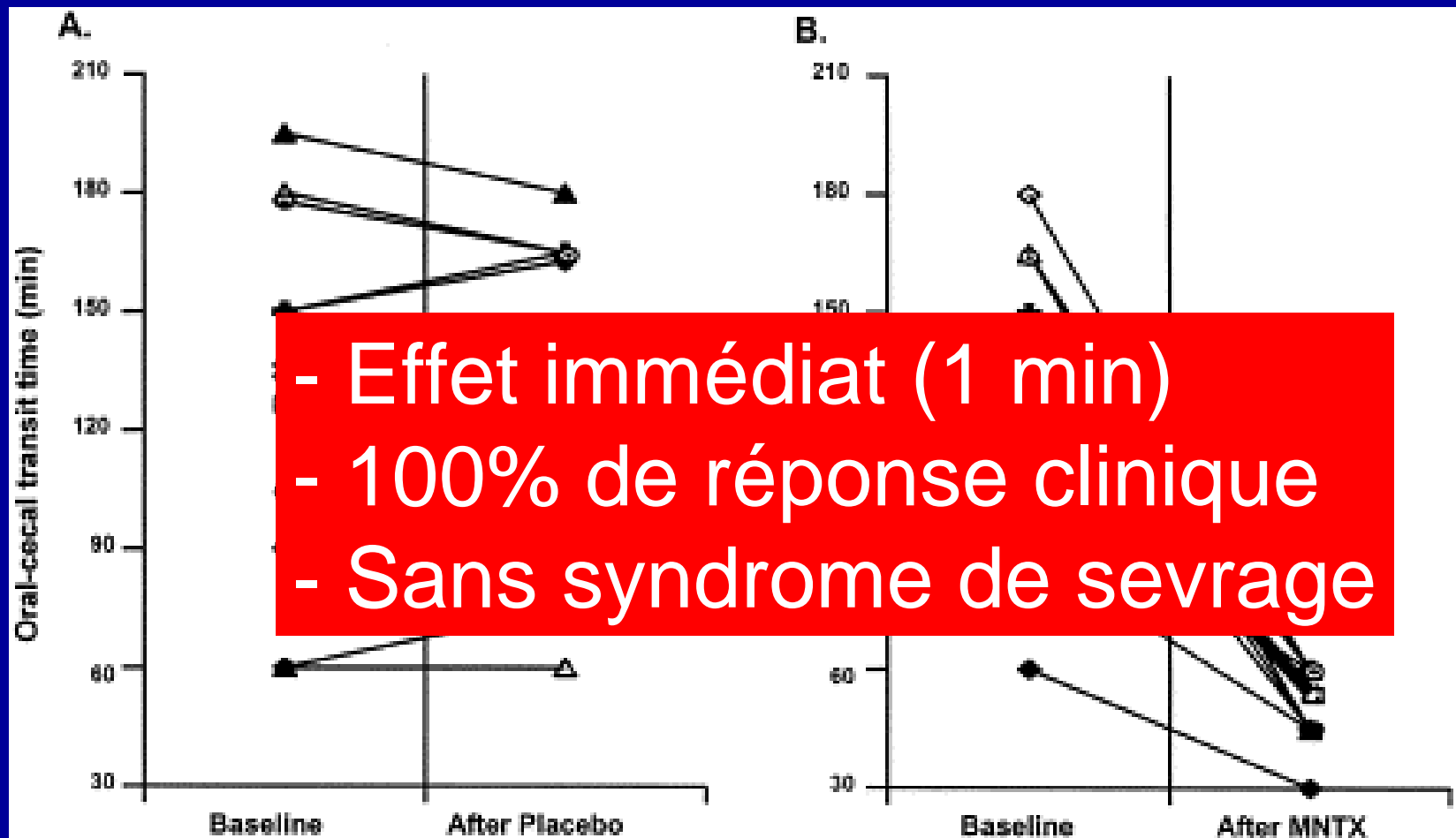
- substitution par méthadone
- soins palliatifs
- postopératoires
- voies IV, SC et PO

Patients TT par méthadone – Méthylnaltrexone IV



Yuan et al. JAMA 2000;283:367-72.

Patients TT par méthadone – Méthylnaltrexone IV



Patients TT par méthadone – Méthylaltréxone IV

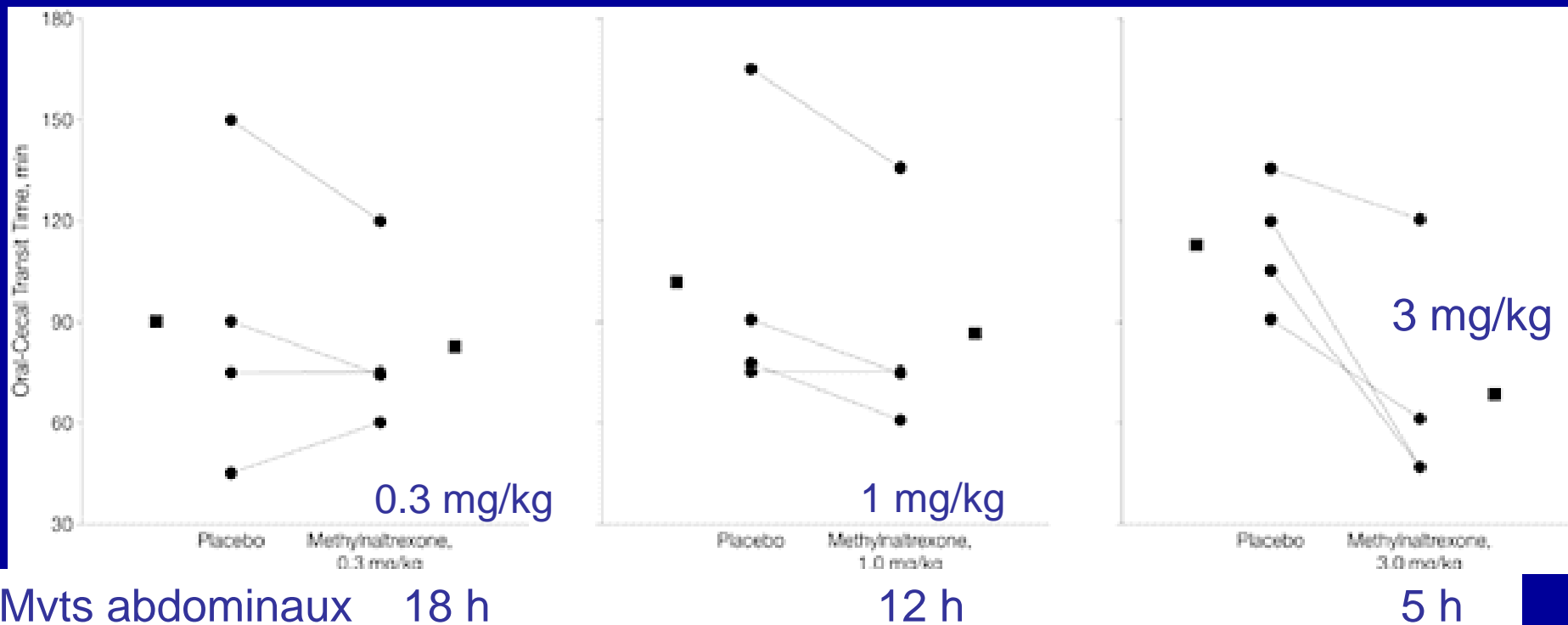
Groupe TT = 4 seringues

0,015 – 0,05 – 0,1 – 0,2 mg/kg à 1 min d'intervalle

	Moyenne	ET	Extrêmes
J1	0,09	0,10	0,01 – 0,37
J2	0,10	0,10	0,01 – 0,37

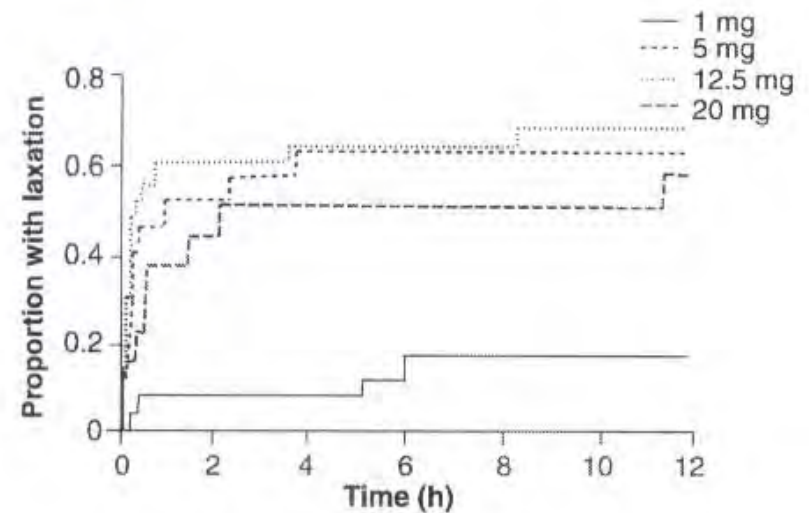
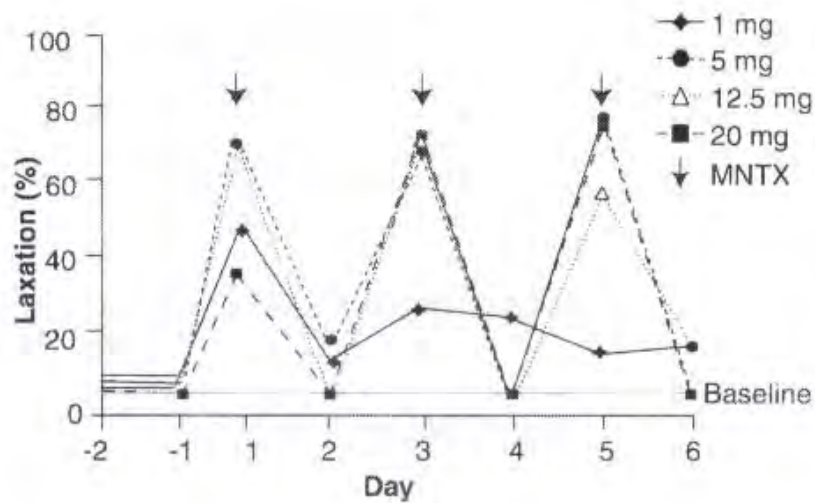
mg/kg de MNTX

Patients TT par méthadone – Méthylnaltrexone PO



Yuan et al. JAMA 2000;284:1383-4.

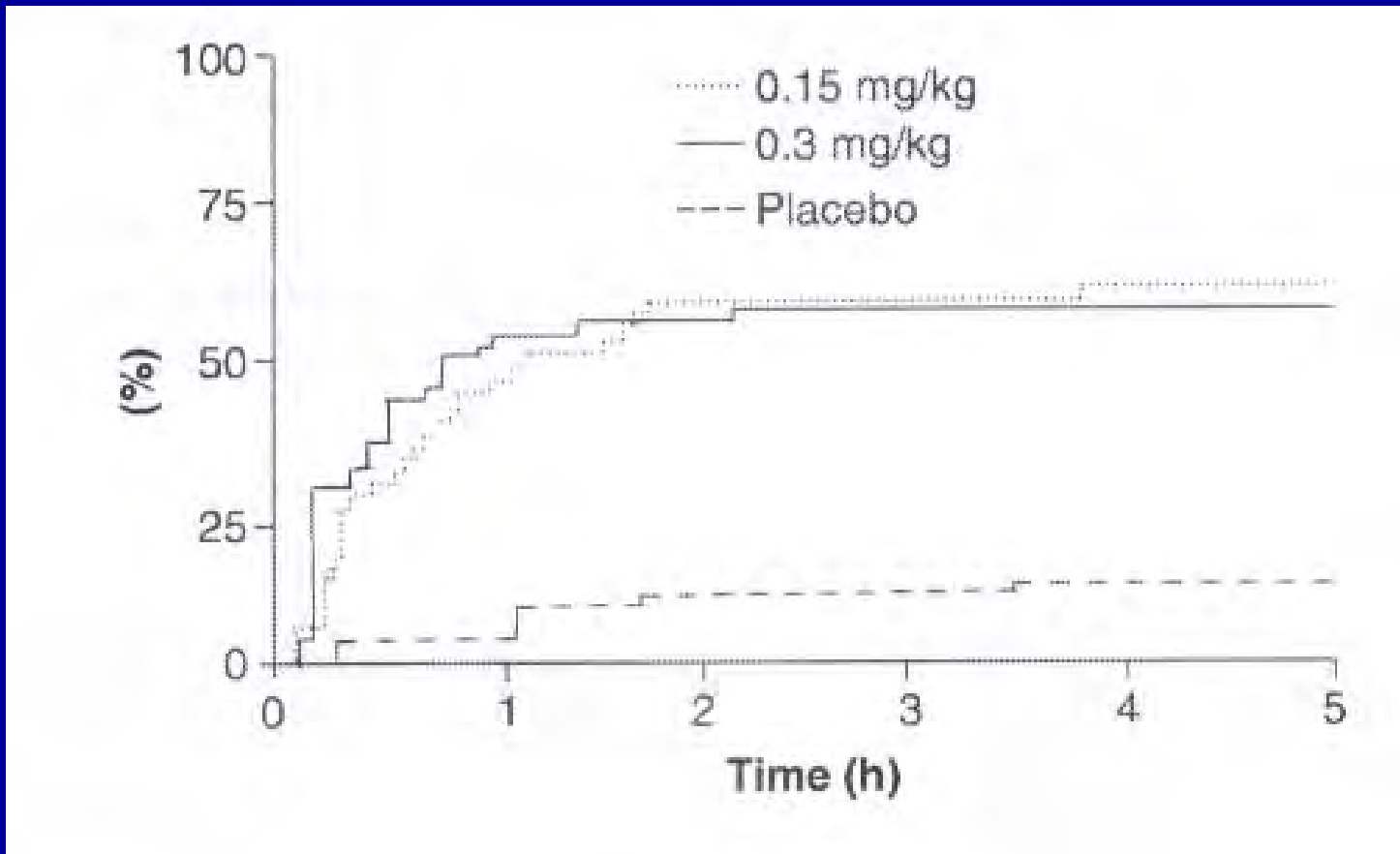
Soins palliatifs – MNTX SC (J1, 3 et 5)



33 patients

Thomas et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:2933.

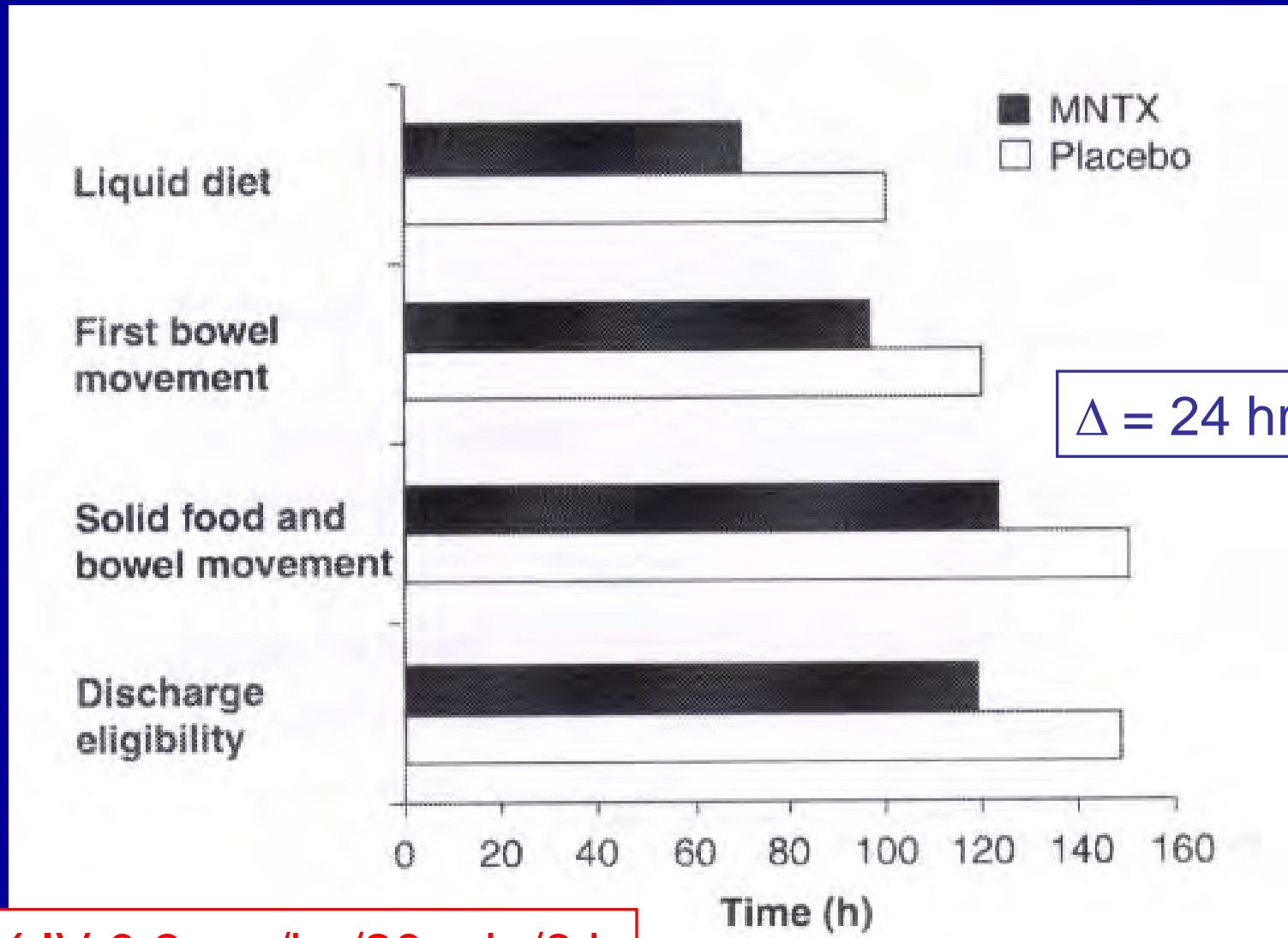
Soins palliatifs – MNTX SC (0,15 et 0,30 mg/kg)



154 patients

Thomas et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;25:8003.

MNTX IV: iléus postopératoire

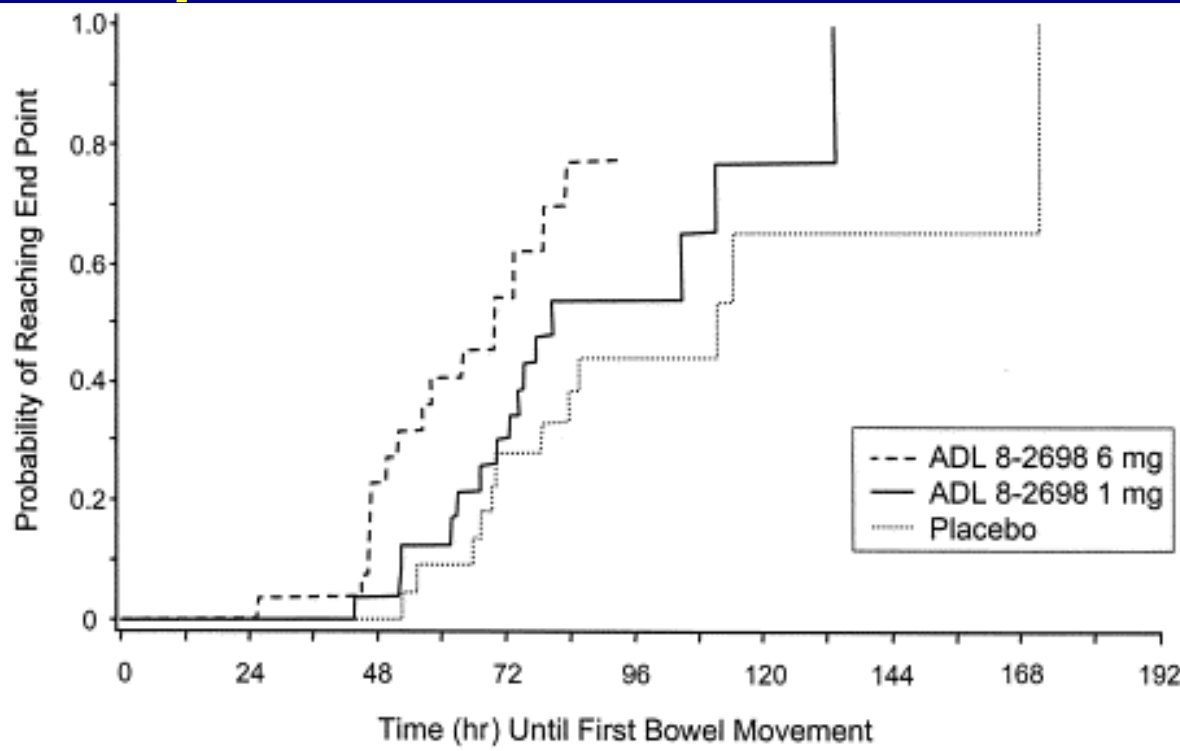


MNTX IV 0,3 mg/kg/20 min/6 h

Viscusi et al. Proc Am Soc Anesth 2005:1630.

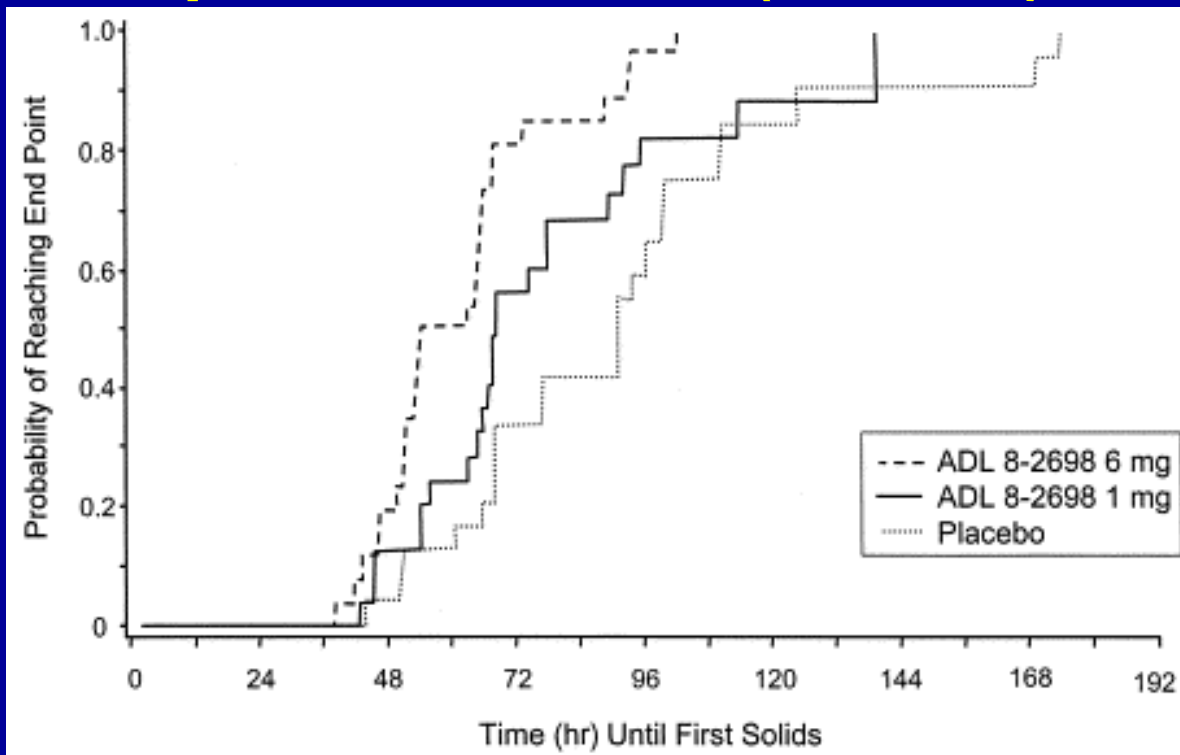
Laparotomie

Alvimopan PO: effets sur l'iléus postopératoire après laparotomie



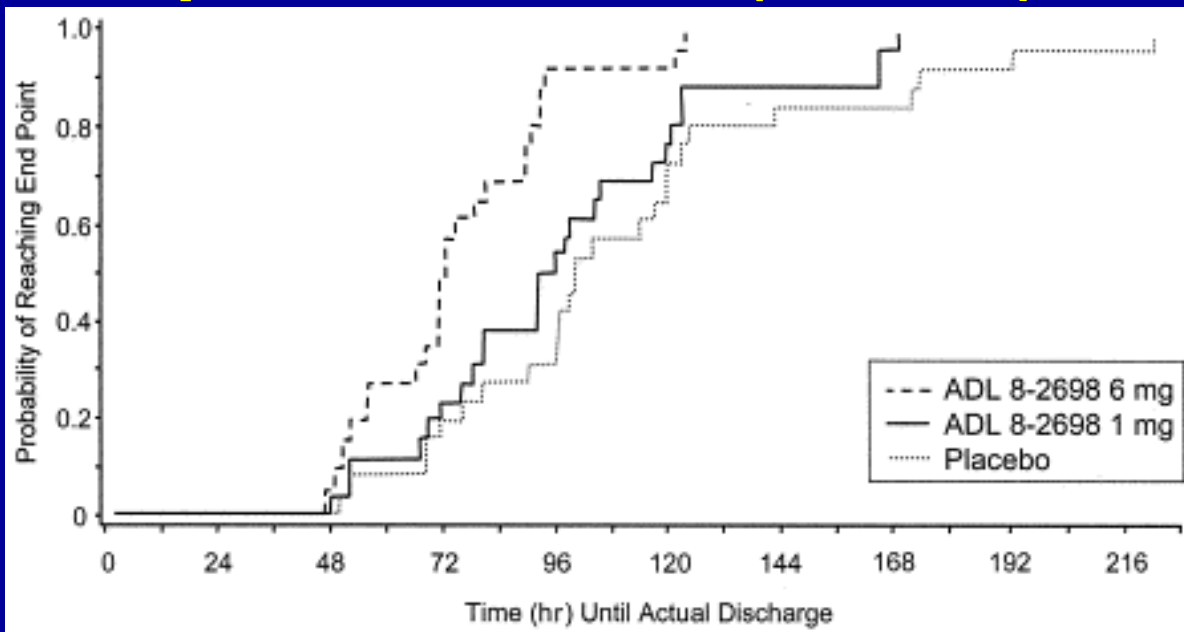
- 79 patients (hystérectomie, colectomie)
- PCA postop.
- Alvimopan 1 ou 6 mg, 2 h préop puis x 2/j de J1 à la sortie ou J7
- 6 mg = gain de 2 j.

Alvimopan PO: effets sur l'ileus postopératoire après laparotomie (suite)



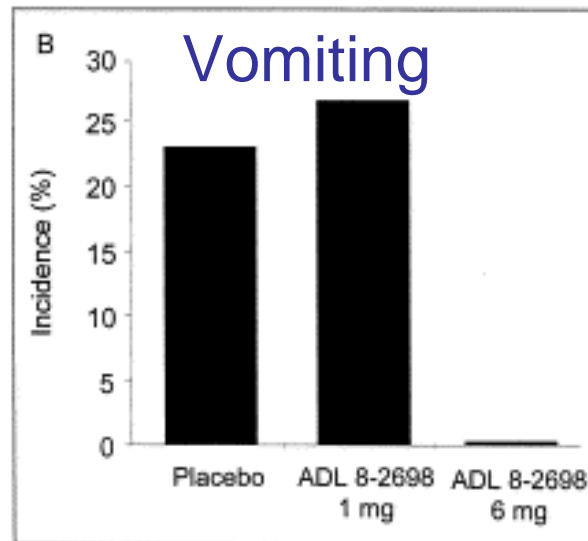
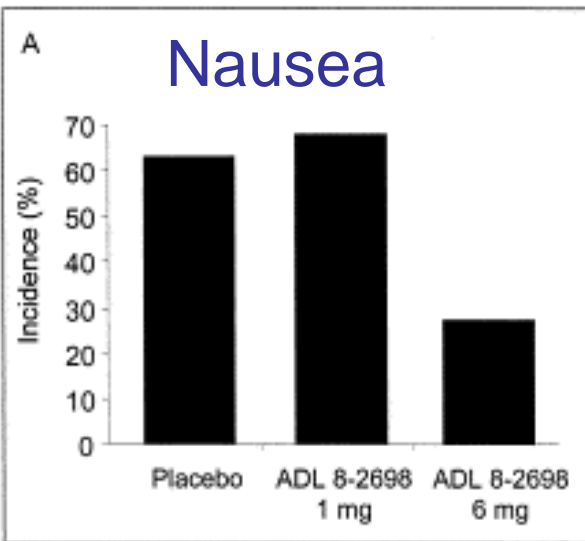
- 79 patients (hystérectomie, colectomie)
- PCA postop.
- Alvimopan 1 ou 6 mg, 2 h préop puis x 2/j de J1 à la sortie ou J7
- 6 mg = gain de 1,3 j.

Alvimopan PO: effets sur l'ileus postopératoire après laparotomie (suite)



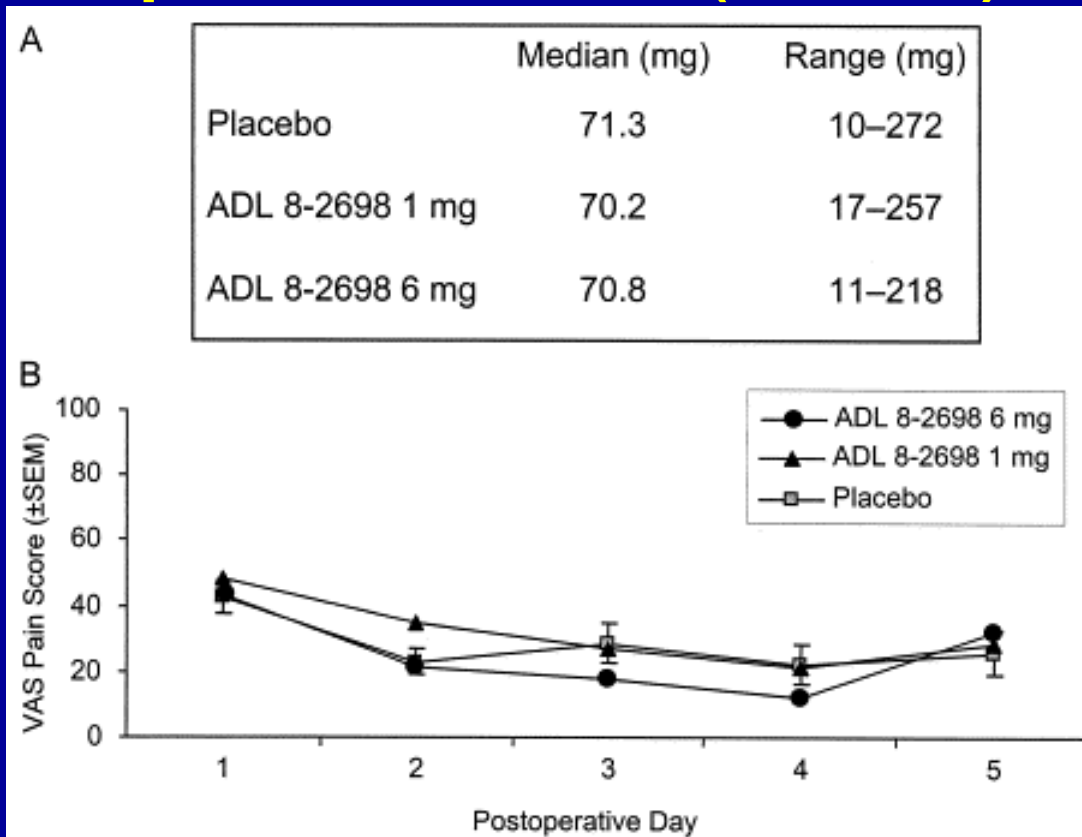
- 79 patients (hystérectomie, colectomie)
- PCA postop.
- Alvimopan 1 ou 6 mg, 2 h préop puis x 2/j de J1 à la sortie ou J7
- 6 mg = gain de 1,4 j.

Alvimopan PO: effets sur l'ileus postopératoire après laparotomie (suite)



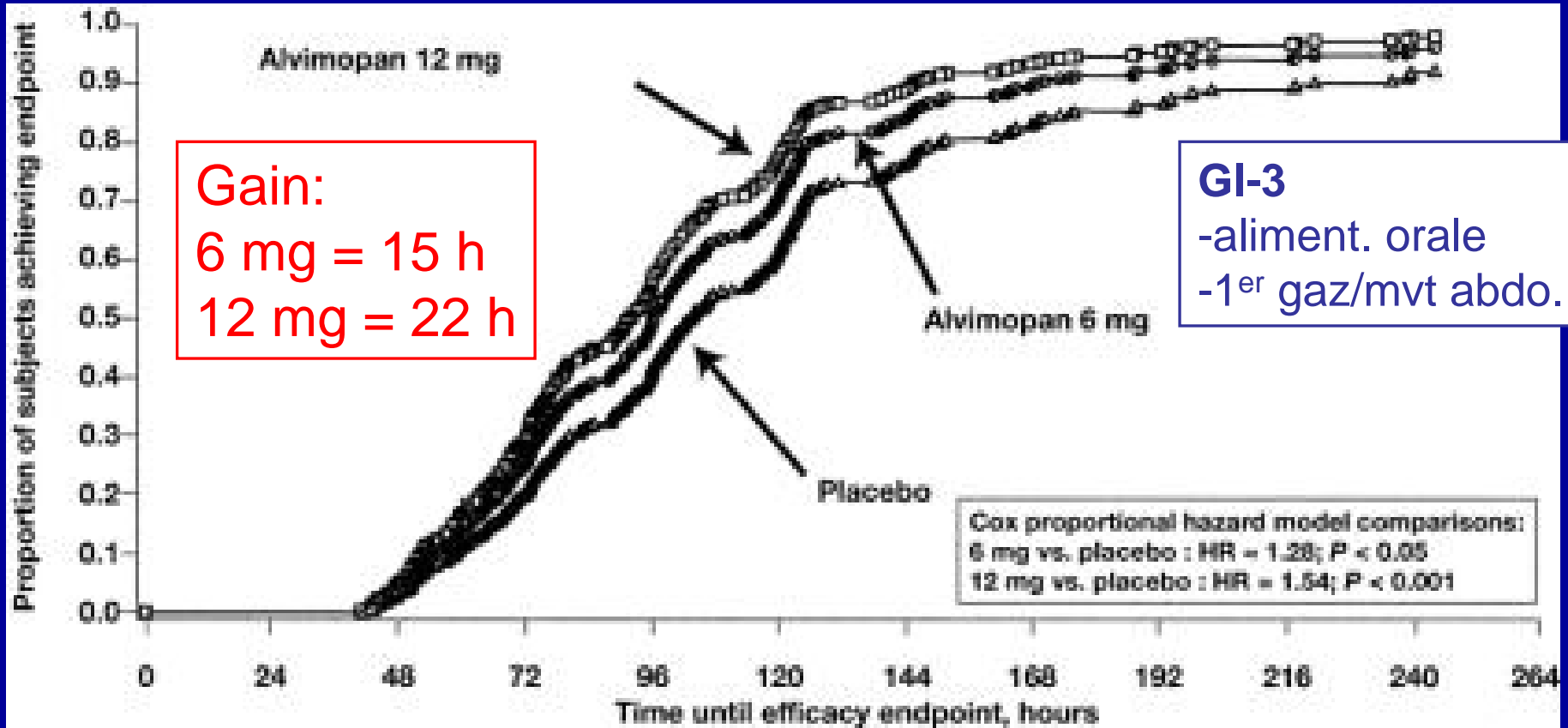
- 79 patients (hystérectomie, colectomie)
- PCA postop.
- Alvimopan 1 ou 6 mg, 2 h préop puis x 2/j de J1 à la sortie ou J7

Alvimopan PO: effets sur l'ileus postopératoire après laparotomie (suite)



- 79 patients (hystérectomie, colectomie)
- PCA postop.
- Alvimopan 1 ou 6 mg, 2 h préop puis x 2/j de J1 à la sortie ou J7

Alvimopan PO - Effets sur l'iléus postopératoire après laparotomie

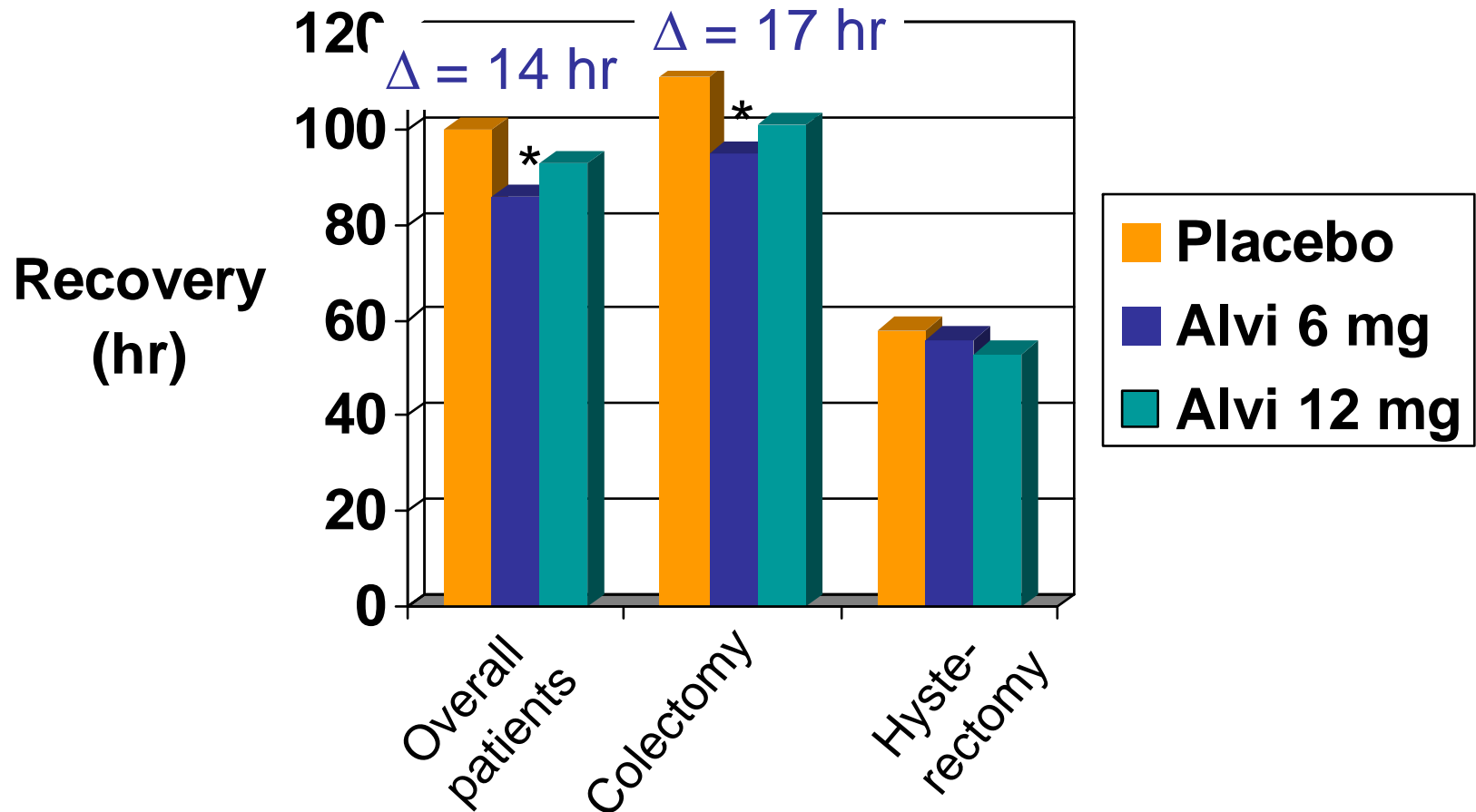


510 patients

Wolff et al. Ann Surgery 2004;240:728-35.

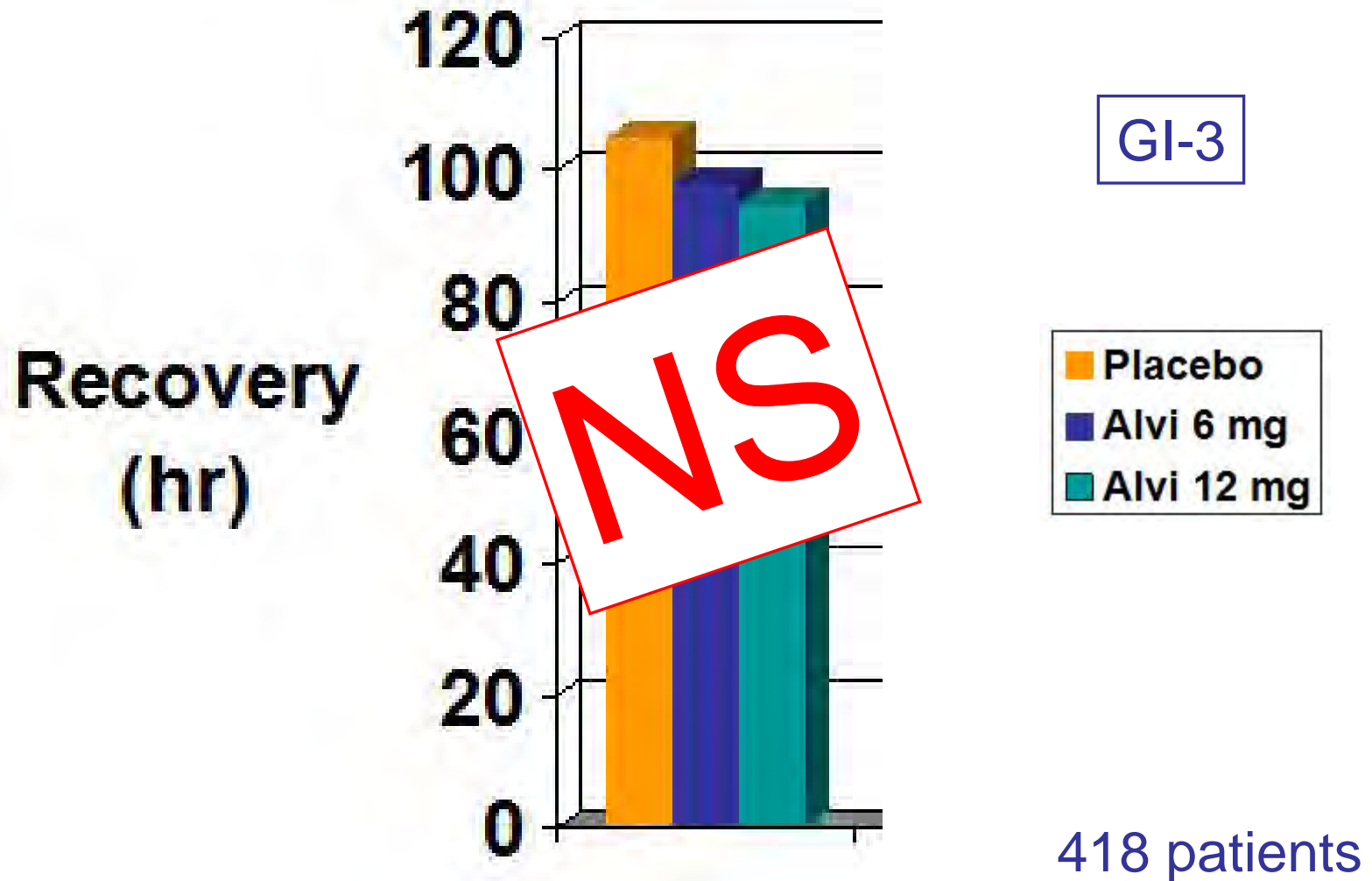
Alvimopan PO – GI recovery

GI-3



451 patients

Alvimopan PO – GI recovery



Iléus après chirurgie abdominale - Multifactoriel

- Morphiniques (IV, péri, ou endogènes)
- Réflexe sympathique (APD aux AL)
- Réaction inflammatoire intraabdominale (macrophages, neutrophiles, cytokines, neuromédiateurs...)
- Chirurgie: laparoscopie vs. laparotomie
- Présence ou non d'une sonde gastrique (Br J Surg 2005;92:673-80)
- Reprise d'une alimentation entérale
- Volémie (Anesthesiology 2005;103:25-32)
- Ambulation?
- Co-morbidités et complications...

Iléus après chirurgie abdominale - Multifactoriel

- Morphiniques (IV, péri, ou endogènes)
- Réflexe sympathique (APD aux AL)
- Réaction inflammatoire intraabdominale

Réduction de la durée de l'iléus postop
= approche multimodale

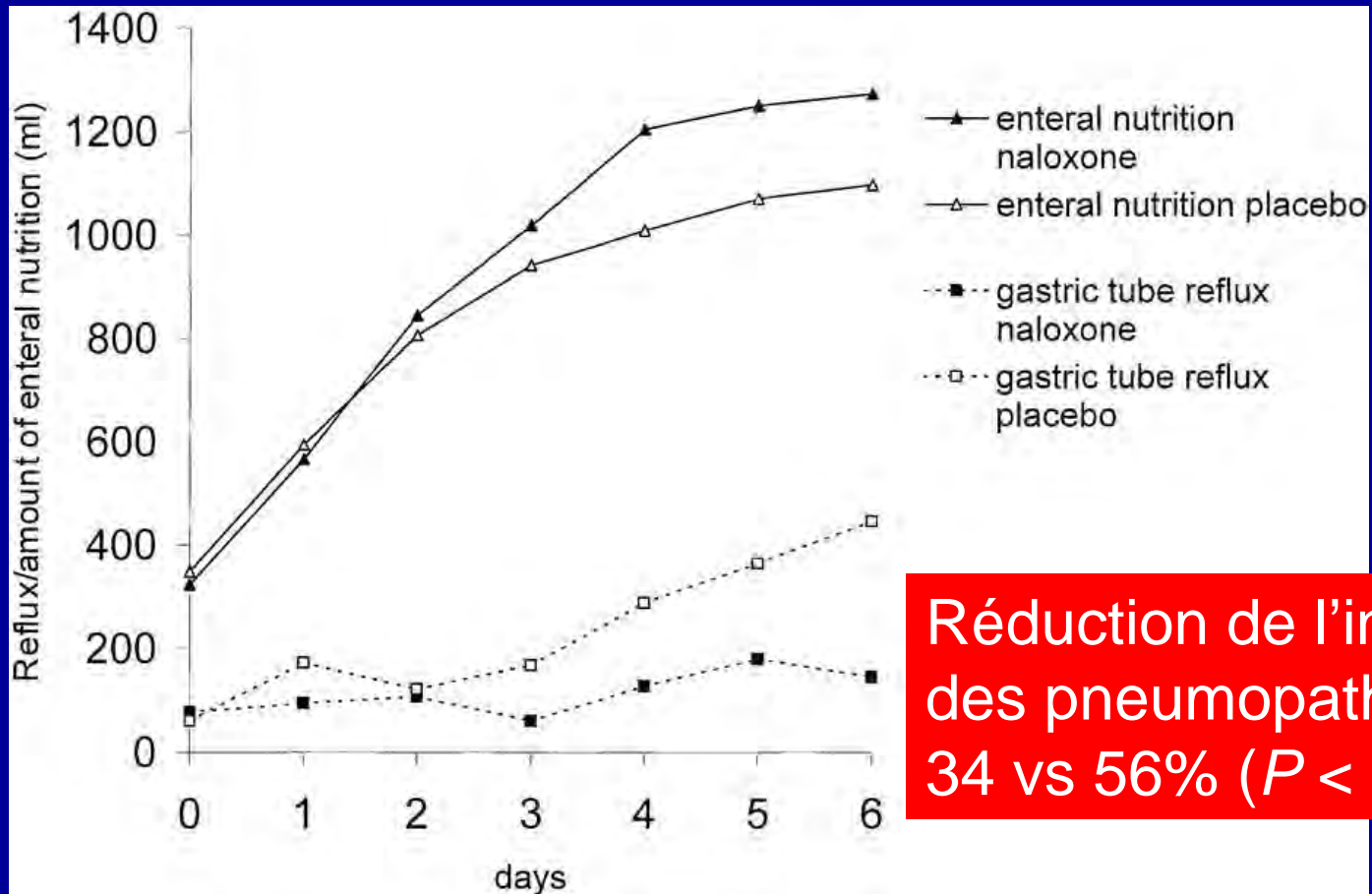
- al. Br J Surg 2005;92:673-80)
- Reprise d'une alimentation entérale
- Volémie (Nisanevich et al. Anesthesiology 2005;103:25-32)
- Ambulation
- Co-morbidités et complications...

Autres indications de la MNTX

- Prévention des effets des morphiniques sur la vidange gastrique chez les malades de réanimation

Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia

Winfried Meissner, MD; Barbara Dohrn, MD; Konrad Reinhart, MD



Réduction de l'incidence des pneumopathies: 34 vs 56% ($P < 0,05$).

Autres indications de la MNTX

- Prévention des effets des morphiniques sur la vidange gastrique chez les malades de réanimation
- TT de la constipation chronique?

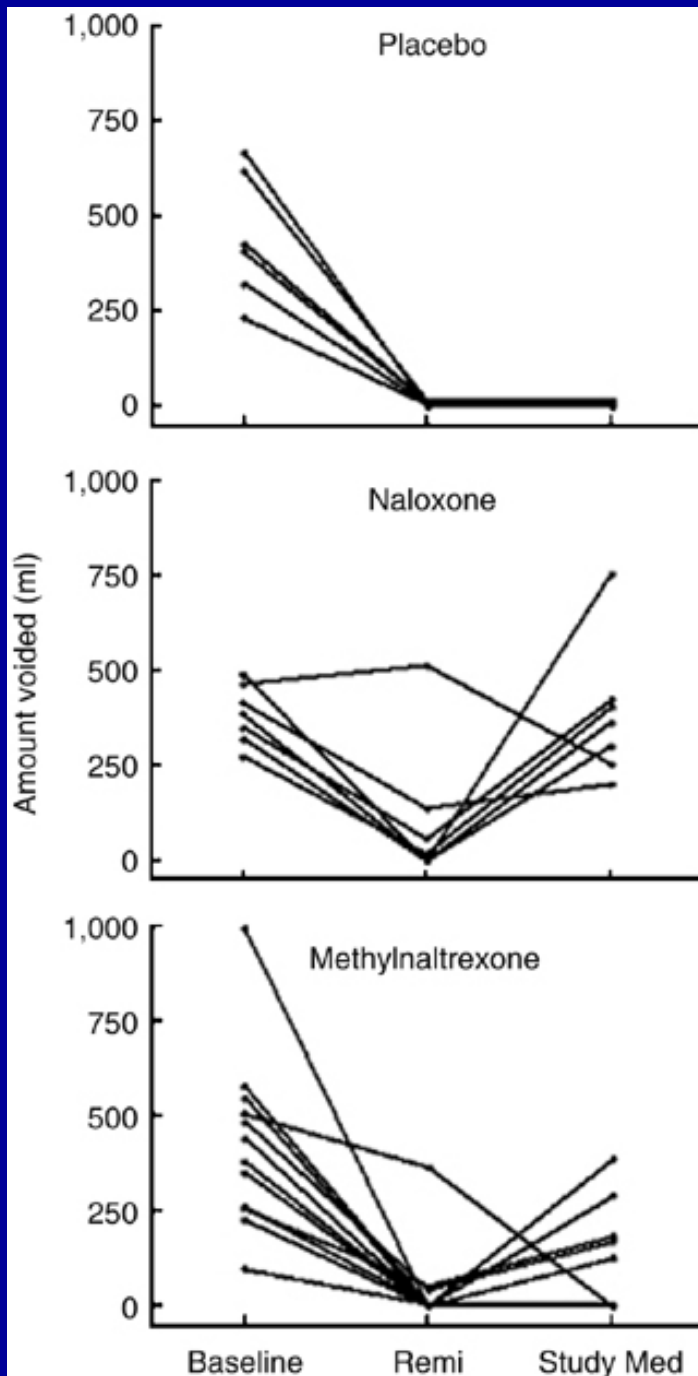
Autres indications de la MNTX

- Prévention des effets des morphiniques sur la vidange gastrique chez les malades de réanimation
- TT de la constipation chronique?
- Préservation de la toux sous morphiniques?

Autres indications de la MNTX

- Prévention des effets des morphiniques sur la vidange gastrique chez les malades de réanimation
- TT de la constipation chronique?
- Préservation de la toux sous morphiniques?
- Prévention de la rétention d'urines morphinique?

MNTX et rétention d'urines



Rémifentanyl: 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Naloxone: 0,01 mg/kg
MNTX: 0,3 mg/kg

Répondeurs:
Naloxone: 100%
MNTX: 42%

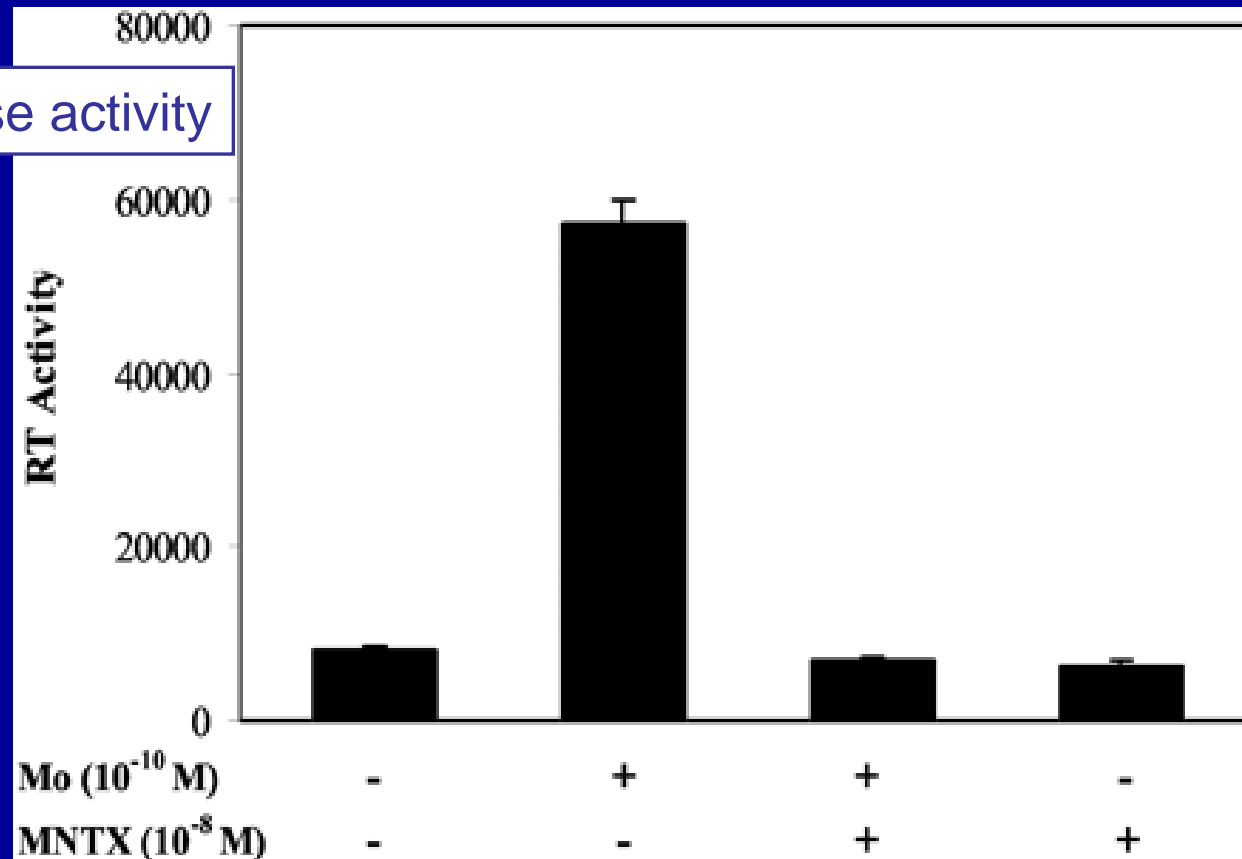
Rosow et al. Clin Pharmacol Ther
2007;82:48-53.

Autres indications de la MNTX

- Prévention des effets des morphiniques sur la vidange gastrique chez les malades de réanimation
- TT de la constipation chronique?
- Préservation de la toux sous morphiniques?
- Prévention de la rétention d'urines morphinique?
- Prévention de l'immunosuppression morphinique?

Methylnaltrexone Antagonizes Opioid-Mediated Enhancement of HIV Infection of Human Blood Mononuclear Phagocytes

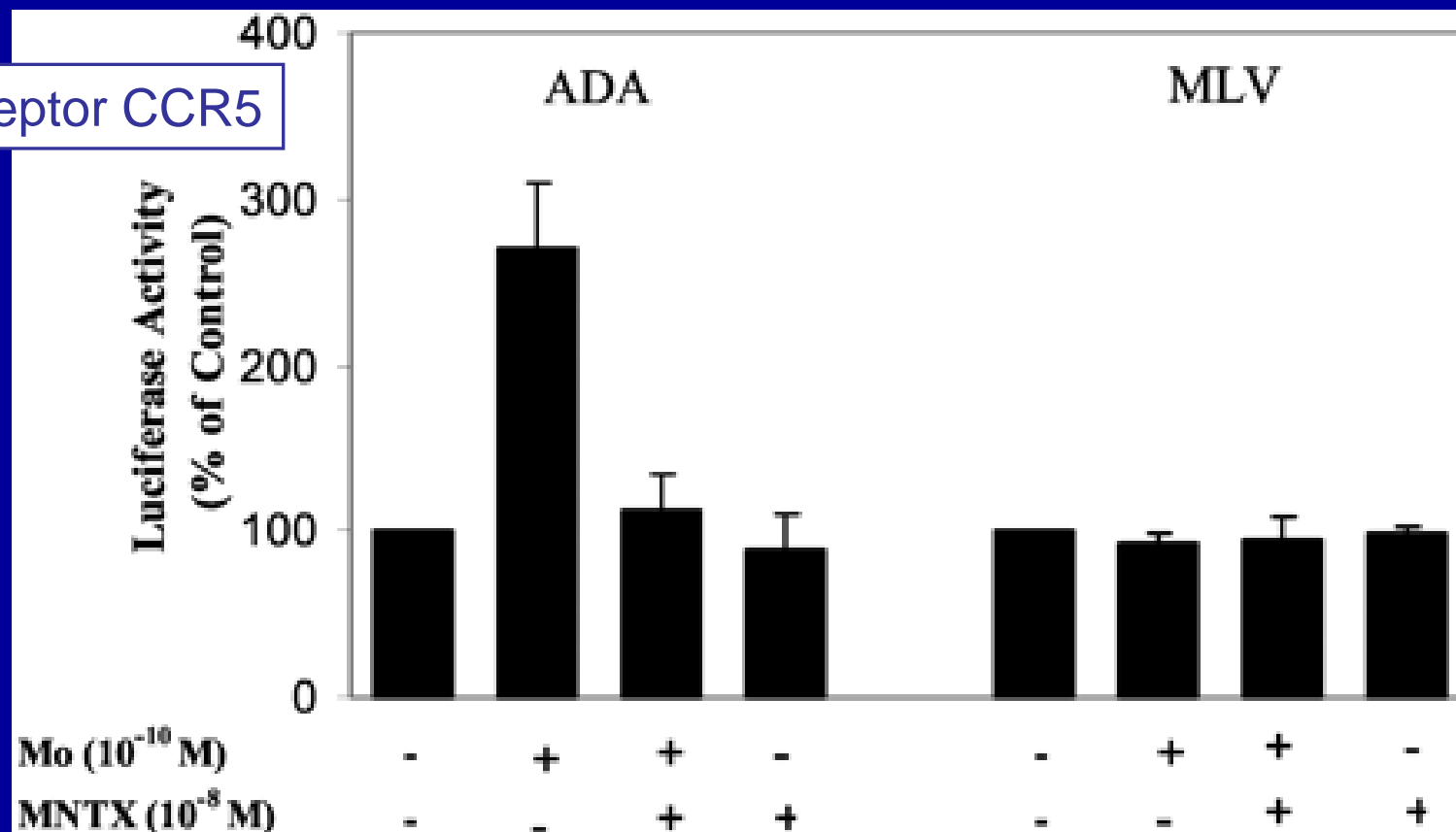
WEN-ZHE HO,¹ CHANG-JIANG GUO,¹ CHUN-SU YUAN, STEVEN D. DOUGLAS, and JONATHAN MOSS



Methylnaltrexone Antagonizes Opioid-Mediated Enhancement of HIV Infection of Human Blood Mononuclear Phagocytes

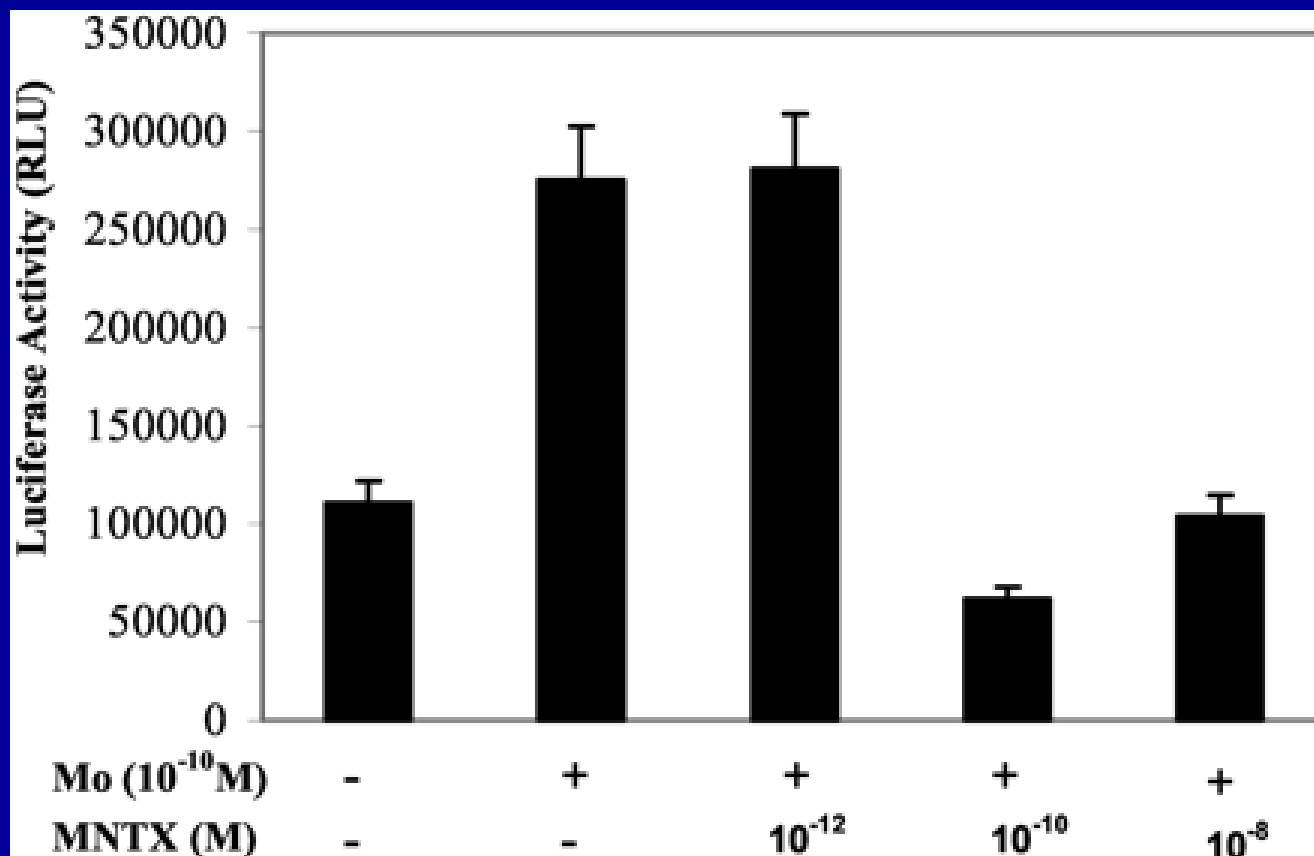
WEN-ZHE HO,¹ CHANG-JIANG GUO,¹ CHUN-SU YUAN, STEVEN D. DOUGLAS, and JONATHAN MOSS

Coreceptor CCR5



Methylnaltrexone Antagonizes Opioid-Mediated Enhancement of HIV Infection of Human Blood Mononuclear Phagocytes

WEN-ZHE HO,¹ CHANG-JIANG GUO,¹ CHUN-SU YUAN, STEVEN D. DOUGLAS, and JONATHAN MOSS

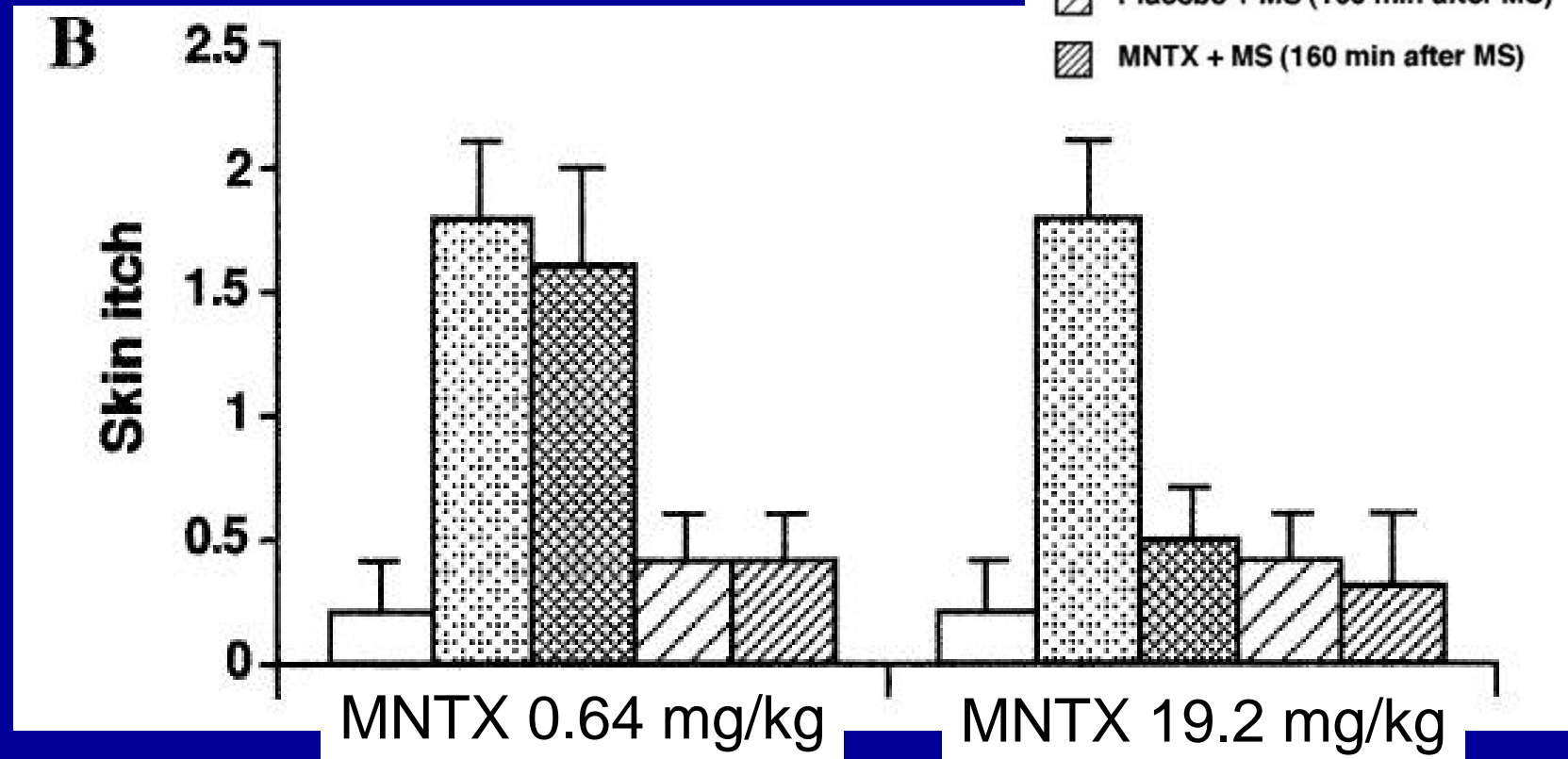


Autres indications

- Prévention des effets des morphiniques sur la vidange gastrique chez les malades de réanimation
- TT de la constipation chronique?
- Préservation de la toux sous morphiniques?
- Prévention de la rétention d'urines morphinique?
- Prévention de l'immunosuppression morphinique?
- Prévention du prurit morphinique?

MNTX oral et prévention du prurit morphinique

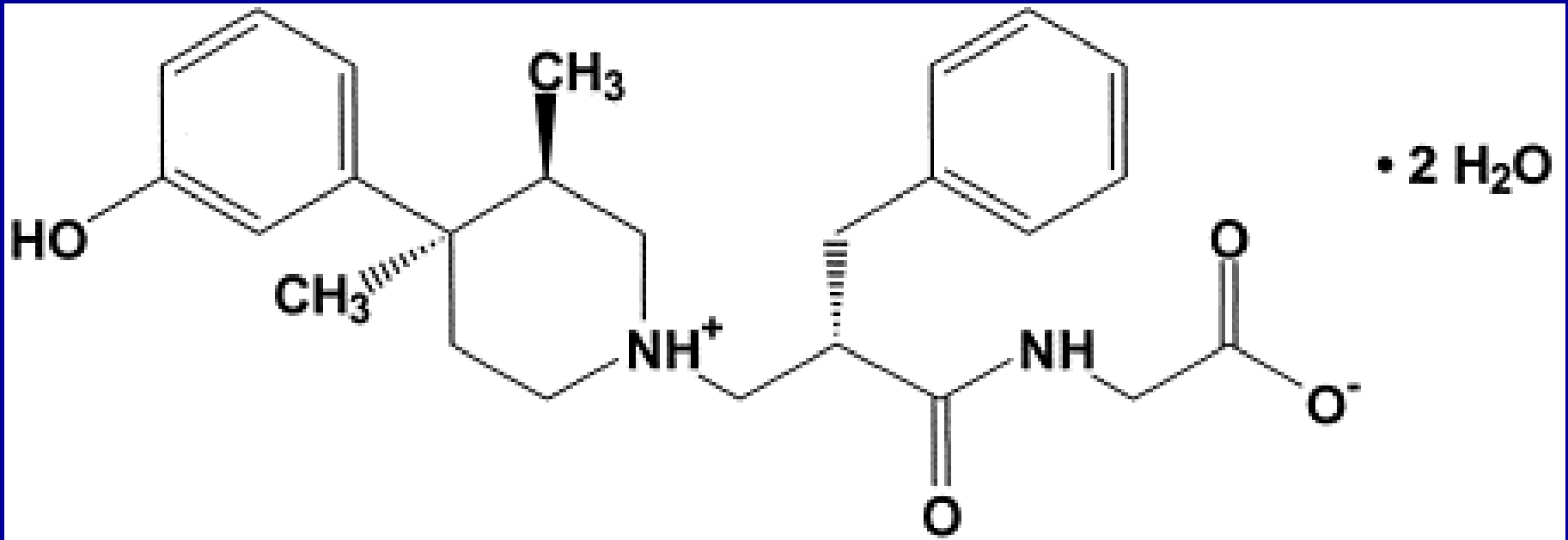
Morphine IV = 0.05 mg/kg



Conclusions

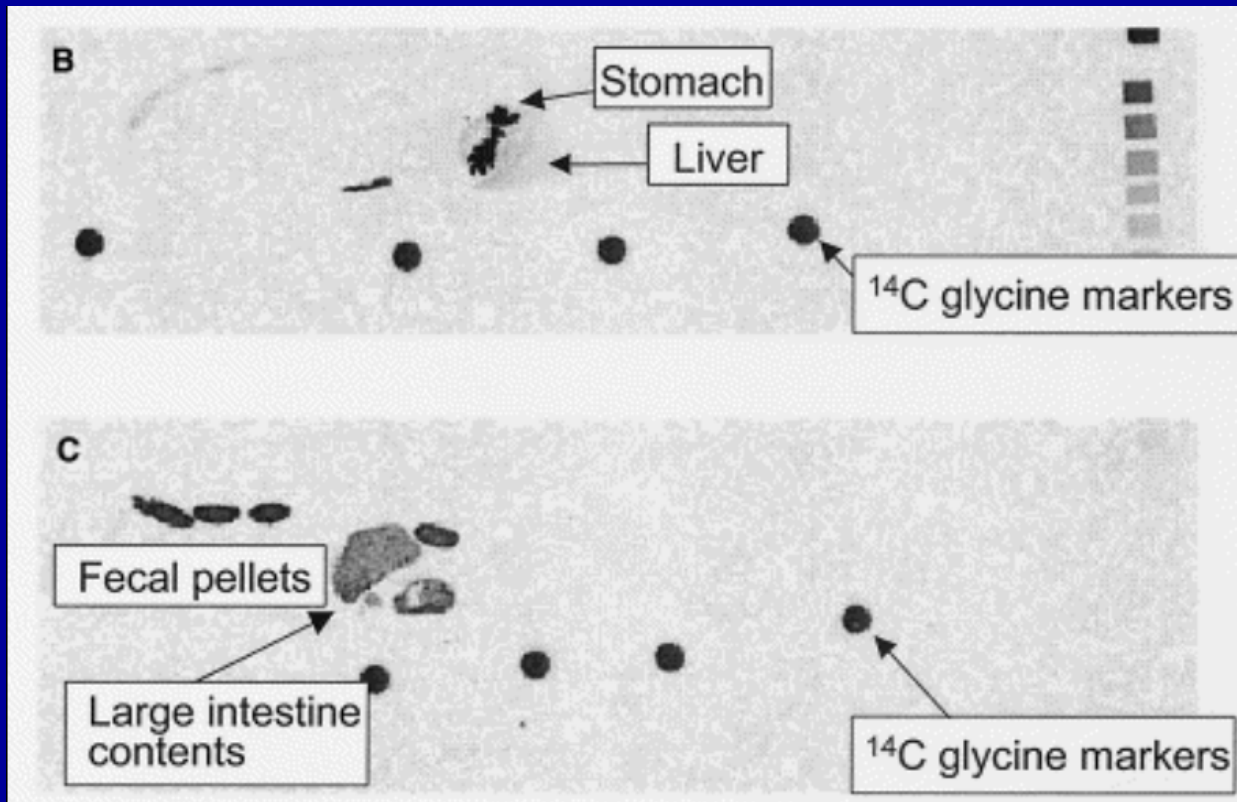
- Nouveaux antagonistes morphiniques (ex: MNTX)
 - très forte affinité pour les récepteurs μ
 - action uniquement périphérique (absence de réversibilité de l'analgésie et de syndrome de sevrage)
 - bonne tolérance
 - intéressants pour prévenir ou traiter de nombreux effets indésirables (effets digestifs) des morphiniques chez les patients de médecine TT au long court. La preuve du concept est faite.
- Interrogations dans le postopératoire: implication des opioïdes dans l'iléus postopératoire.

Alvimopan



- PM = 461, forte polarité
- Formulation uniquement orale
- Biodisponibilité PO = 0,03%
- Imperméable à la BHE
- Antagoniste des récepteurs μ principalement, > naloxone.

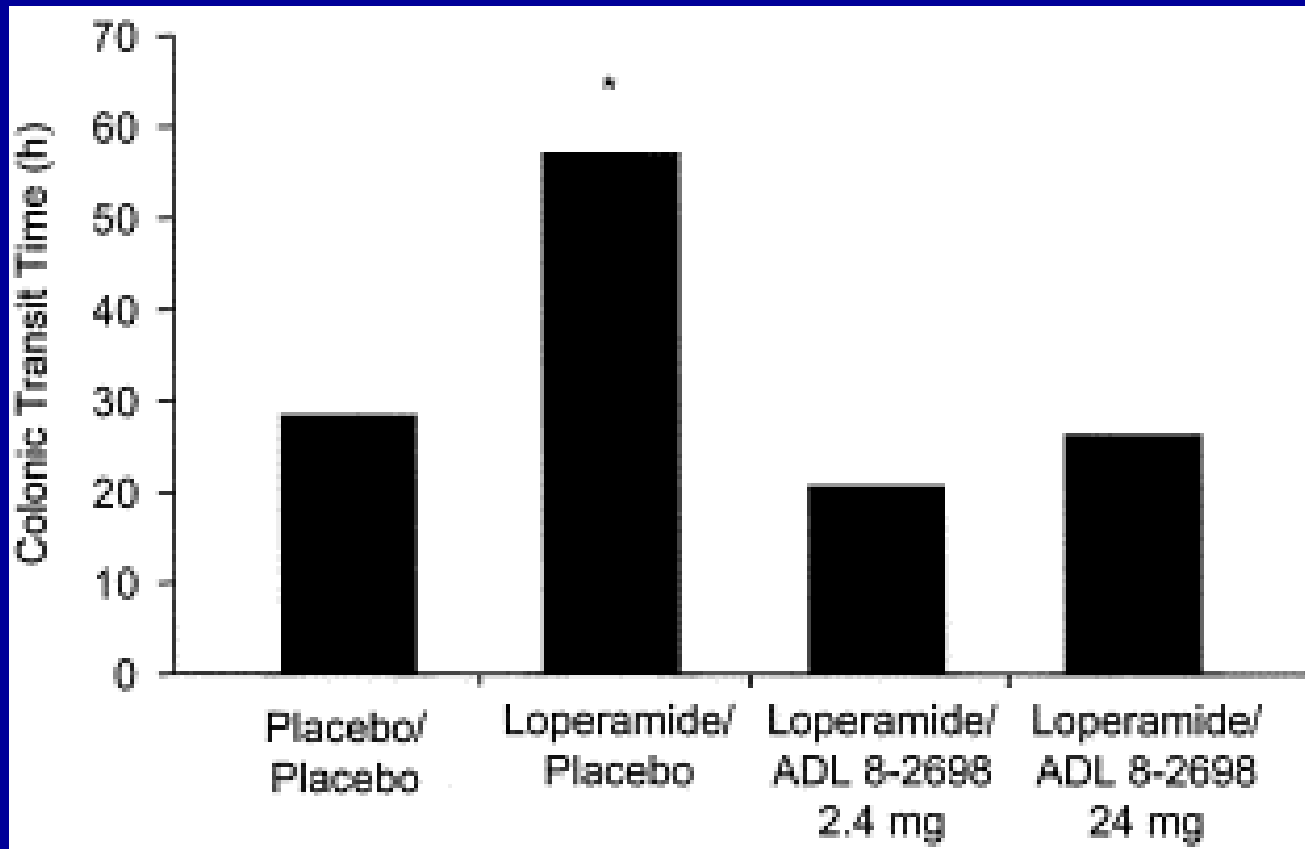
Distribution de l'alvimopan PO



- Autoradiographie
- Rat
- Distribution limitée au tractus GI (paroi du TD).

Zimmerman et al. Drugs Future 1994;19:1078-83.

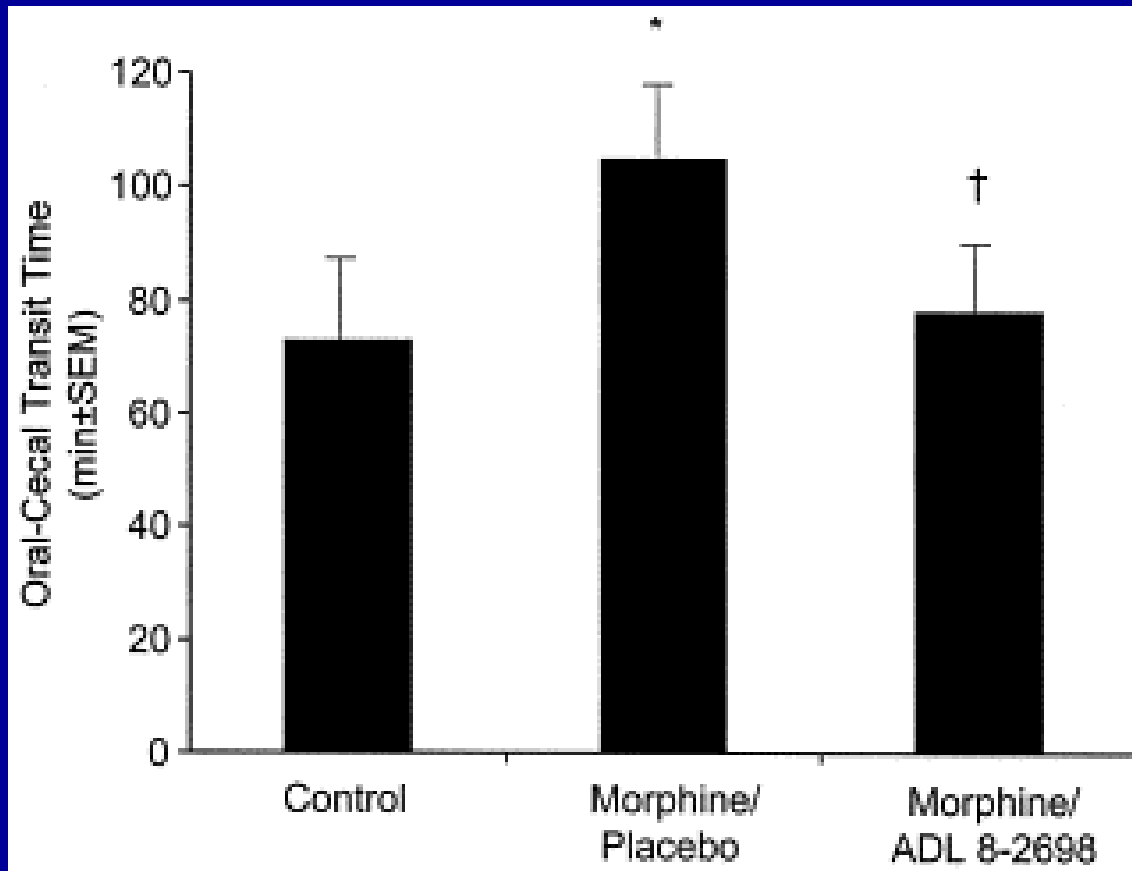
Alvimopan PO: prévention de la prolongation du TI du lopéramide



- 8 volontaires
- Crossover
- 4 jours
- Alvimopan (x 3/j)

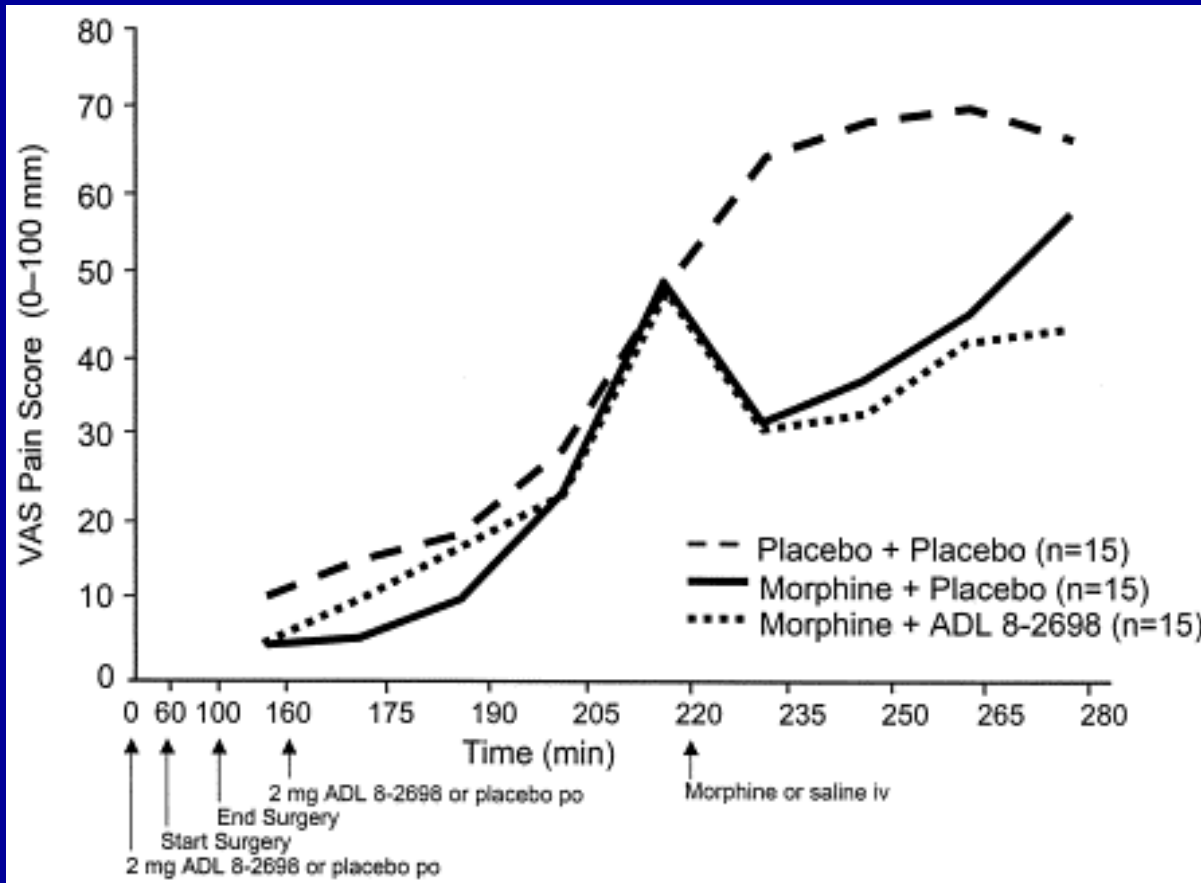
Callaghan et al. Gastroenterology 1998.

Alvimopan PO: prévention de la prolongation du TI de la morphine



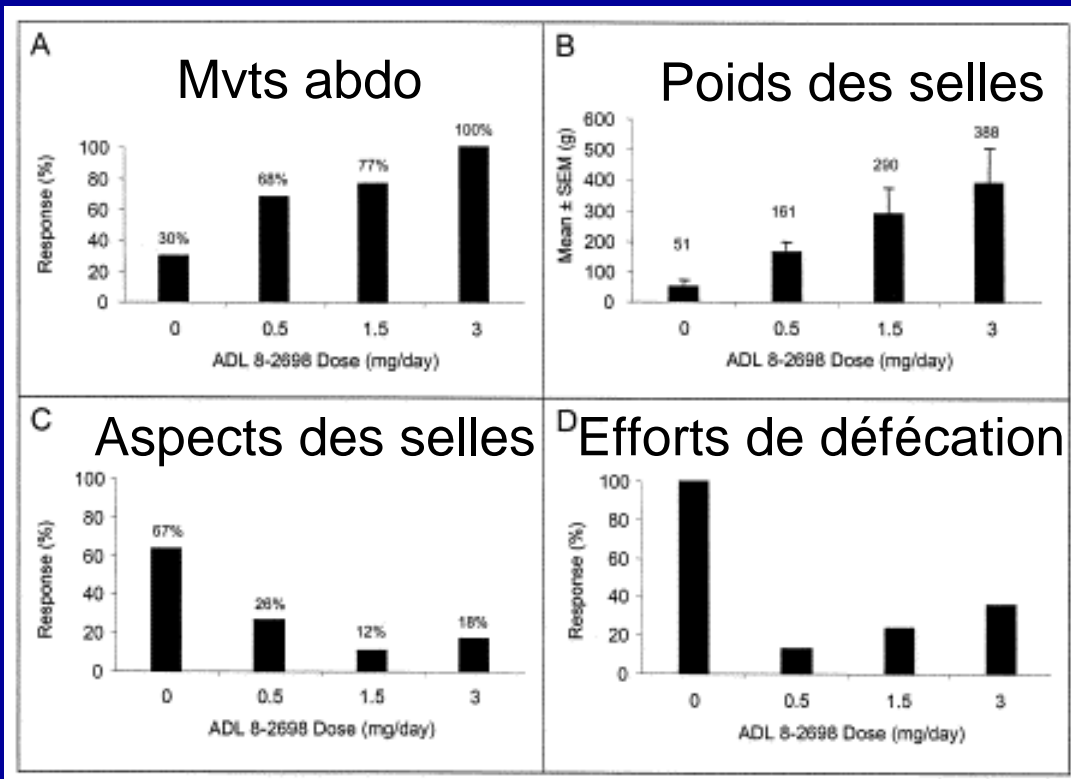
- 14 volontaires
- Crossover
- Morphine IV (0,05 mg/kg)
- Alvimopan (4 mg)

Alvimopan PO: pas d'effet sur l'analgésie morphinique



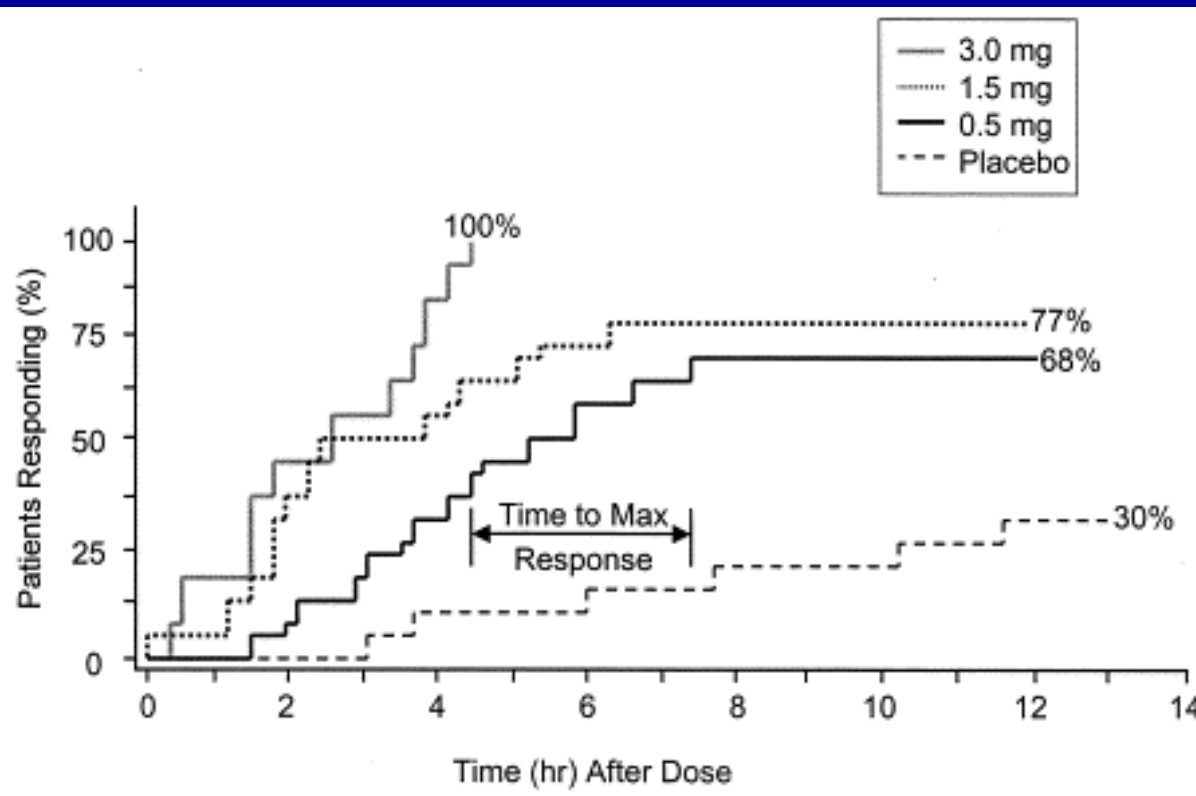
- 45 patients
- Chir dentaire
- Morphine (0,15 mg/kg)
- Alvimopan (4 mg)
- Pas d'effet sur le diamètre pupillaire.

Alvimopan PO: antagonisation des effets des morphiniques sur le transit intestinal



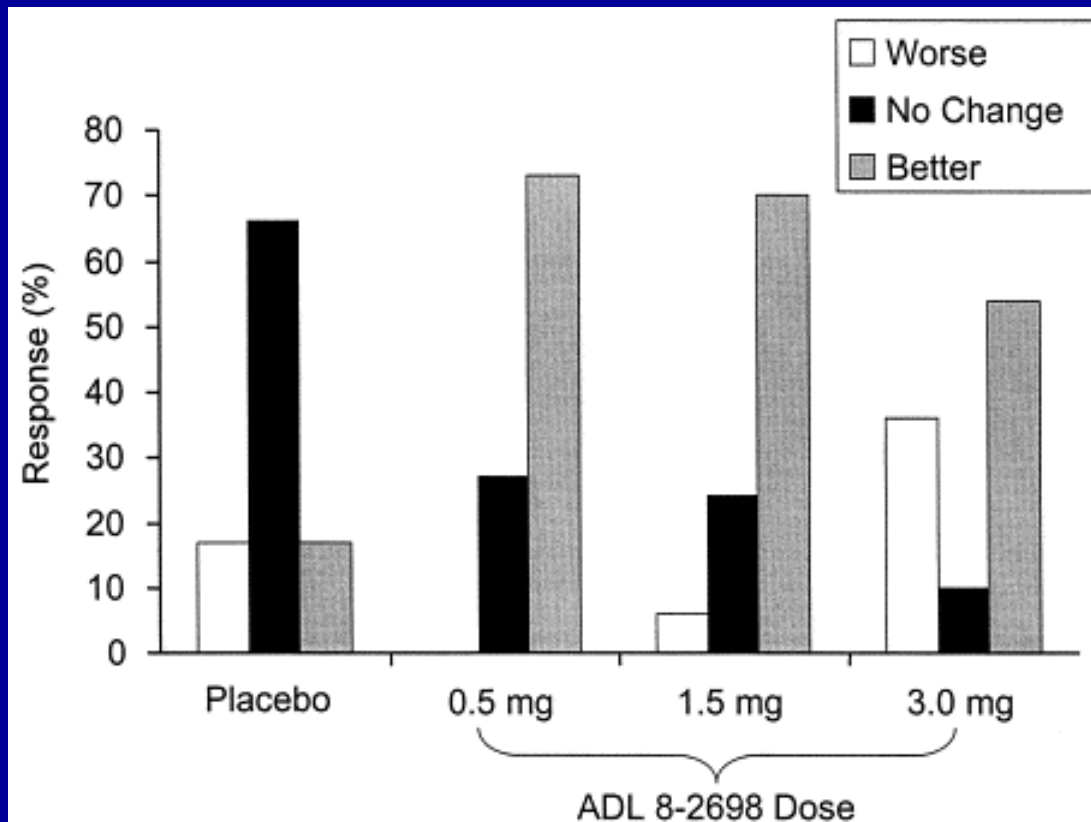
- 67 patients recevant des mor pour D chr et 34 sous méthadone
- Dose unique ou multiple d'alvimopan.

Alvimopan PO: antagonisation des effets des morphiniques sur le transit intestinal (suite)



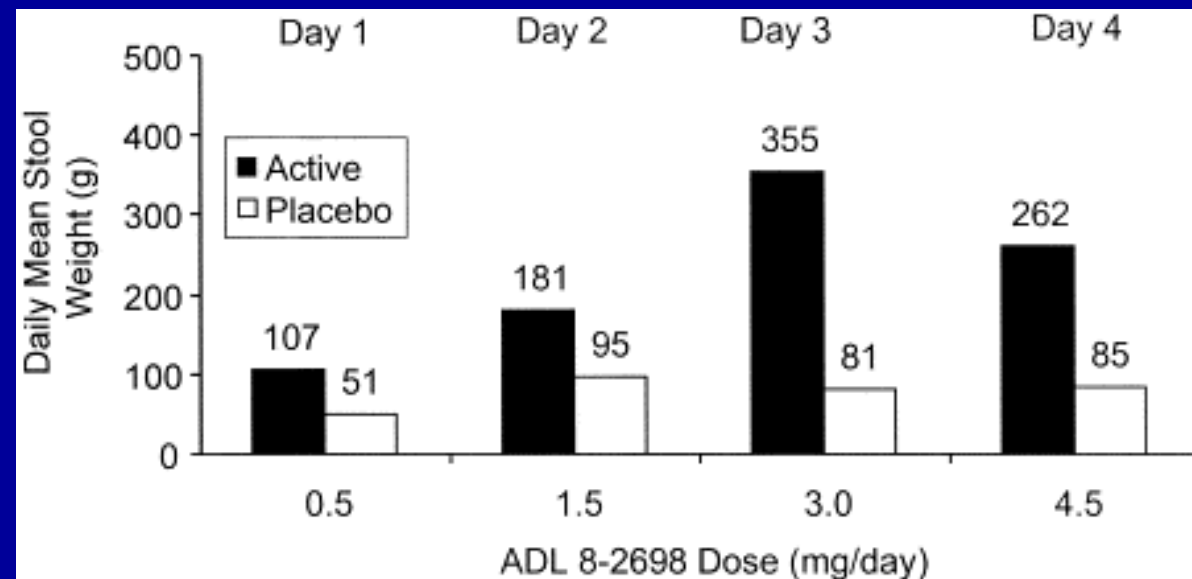
- Pic d'effet entre 4 et 7h.
- Réponse: 1er mouvement abdo.

Alvimopan PO: antagonisation des effets des morphiniques sur le transit intestinal (suite)



- Réponse: satisfaction pour les mvts abdominaux
- Groupe 3 mg: crampes, diarrhées.

Alvimopan PO: antagonisation des effets des morphiniques sur le transit intestinal (suite)

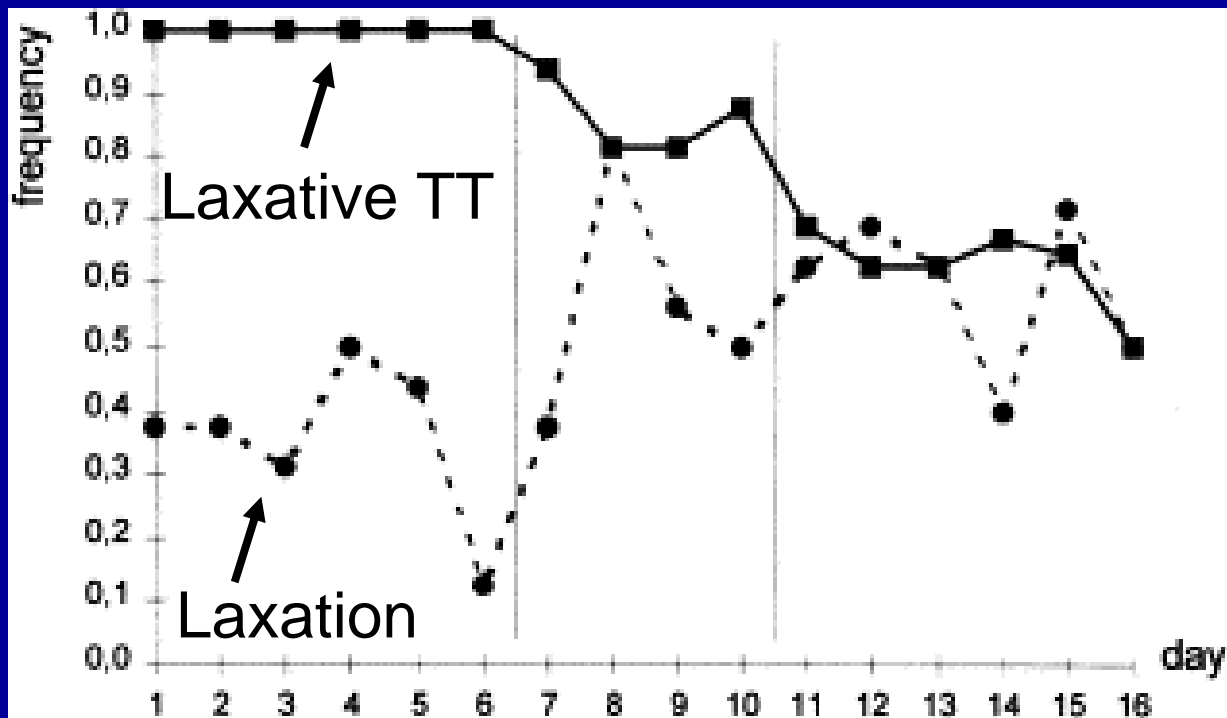


- Doses croissantes sur 4 jours
- Pas d'effets centraux, pas de syndrome de sevrage.

Mettre étude Paulson et al.
The Journal of Pain
2005;6:184-92.

Oral naloxone reverses opioid-associated constipation

Winfried Meissner^{a,*}, Uta Schmidt^a, Michael Hartmann^b, Roland Kath^c, Konrad Reinhart^a

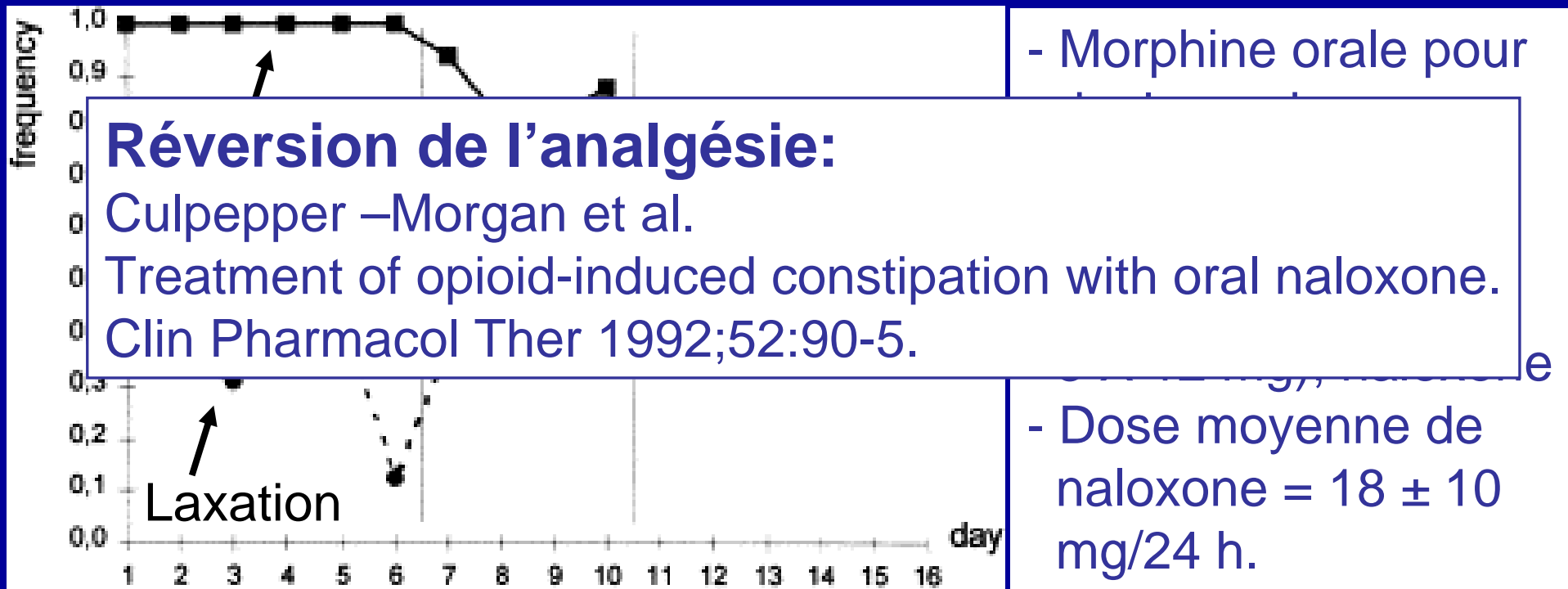


- Morphine orale pour douleurs du cancer
- Périodes: contrôle, titration (naloxone: 3 X 3, 3 X 6 puis 3 X 12 mg), naloxone
- Dose moyenne de naloxone = 18 ± 10 mg/24 h.

N = 22

Oral naloxone reverses opioid-associated constipation

Winfried Meissner^{a,*}, Uta Schmidt^a, Michael Hartmann^b, Roland Kath^c, Konrad Reinhart^a



N = 22

Pain 2000;84:105-9.