

Les antagonistes des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

Introduction

Plusieurs agents sont disponibles afin de soulager la douleur, selon son étiologie et les spécificités propres à chaque patient. Aux opiacés s'ajoute maintenant toute une gamme de molécules agissant à titre de coanalgésiques : les anti-inflammatoires, les anticonvulsivants, les tranquillisants majeurs ou les corticostéroïdes en sont des exemples. Une autre avenue semble prometteuse : les antagonistes des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Plusieurs substances possèdent cette propriété : le magnésium, la phencyclidine (PCP), la kétamine, le dextropropoxyphène, la kétobémidone, la méthadone, la mémantine, l'amantadine, le dextrométhorphan (DM), le dextrophan et certaines molécules encore au stade expérimental (MK-801, CGS-19755, CPP, AP-5). À l'exception du CPP, ce sont tous des antagonistes non compétitifs⁽¹⁻⁴⁾. Nous aborderons les médicaments de cette classe les plus prometteurs d'un point de vue clinique soit : le DM, l'association morphine-DM (MorphiDex^{MD}), la kétamine et la méthadone.

Pharmacologie des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate

La douleur est détectée en périphérie et conduite vers les fibres ascendantes par deux types de fibres nociceptives; les fibres C, qui sont non myélinisées et à conduction lente, et les fibres A, qui ont une mince couche de myéline. Lorsque les tissus sont intacts, elles ne sont pas stimulées. En présence d'inflammation, l'influx se propage via les fibres C jusqu'aux synapses de la corne dorsale de la moelle épinière où il y a libération de neurotransmetteurs excitateurs, dont le glutamate, qui se lie aux récepteurs de la NMDA. Cela amène une modification de la perméabilité des canaux calciques, augmentant ainsi le flot intracellulaire de calcium. Si ce phénomène persiste et s'amplifie par la surstimulation des récepteurs de la NMDA, cela peut mener secondairement à de l'allodynie (douleur causée par un stimulus normalement indolore) et de l'hyperalgésie (douleur exagérée à un stimulus à faible potentiel de douleur car les nocicepteurs deviennent sensibilisés et s'activent spontanément). Cela peut même s'étendre aux tissus sains environnants et causer une douleur secondaire^(2,4,5). L'activation des récepteurs de la NMDA augmente donc la réponse au stimulus douloureux et peut

diminuer la sensibilité aux agonistes opiacés au niveau des récepteurs μ ⁽²⁾.

Le dextrométhorphan

Le DM est commercialisé depuis plus de quarante ans comme agent antitussif. Son innocuité a donc été grandement éprouvée. Cette molécule est l'isomère D du lévorphanol, un analogue de la codéine qui, contrairement à l'isomère L, n'a pas d'effet sur le récepteur opiacé. La molécule possède un métabolite encore plus actif que la substance mère pour bloquer ce récepteur, nommé le dextrophan. La forme orale qui est commercialisée en fait un agent intéressant malgré une biodisponibilité de moins de 10 % par cette voie d'administration^(1,4).

Le médicament a surtout été étudié dans la douleur postopératoire. Il s'est montré efficace pour diminuer l'intensité de la douleur, la quantité d'anti-inflammatoires et d'opiacés nécessaires à un soulagement adéquat après une chirurgie abdominale, une tonsillectomie, une chirurgie dentaire, une mastectomie radicale modifiée et une hystérectomie dans les études cliniques^(4, 6). Une dose préopératoire de 40 mg ou plus semble efficace par voie orale. Les voies intraveineuse et intramusculaire ont également démontré des résultats intéressants dans les chirurgies abdominales, les patients devant être à jeun pour ce type d'intervention. L'évaluation de l'effet d'une dose de DM donnée en période pré ou postopératoire a permis de déterminer que le médicament est plus efficace lorsque administré avant l'intervention chirurgicale mais avec une incidence d'effets indésirables plus élevée^(4, 6).

L'utilisation du DM dans la douleur chronique est beaucoup plus hasardeuse car peu appuyée par des données cliniques présentes dans la littérature. À ce jour, ce médicament s'est montré supérieur au placebo pour soulager la douleur associée à la neuropathie diabétique mais chez seulement 24 % des patients (doses moyennes utilisées jusqu'à 392 mg/jour). Les résultats ont été plus décevants dans les études portant sur les neuropathies postherpétiques. D'autre part, 30 mg TID n'a pas été efficace chez les patients présentant une douleur cancéreuse^(3,4, 7).

Des doses inférieures à 60 mg produisent peu d'effets indésirables (chez moins de 10 % des patients). Ceux-ci sont particulièrement localisés au système nerveux central (SNC) et au tractus gastro-intestinal. Les principaux sont : somnolence, étourdissements, brûlements épigastriques, nausées et vomissements. Cela est probablement relié à une affinité moins grande pour le récepteur NMDA que d'autres antagonistes de la même famille comme la

kétamine. Ceux-ci sont souvent tolérables et réversibles à l'arrêt du traitement. Des effets indésirables moins fréquents mais plus sérieux peuvent aussi survenir à dose plus élevée : perte de mémoire, dépression, diminution de la coordination et engourdissement facial. Le DM est métabolisé au CYP2D6 et il y a possibilité d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine^(1,4). Son coût pour un patient est d'environ 10 \$ pour 250 mL de solution orale à une concentration de 15 mg/5mL (formulation parentérale non disponible).

L'association morphine-dextrométhorphan

Le DM pourrait augmenter l'effet analgésique de la morphine, augmenter sa durée d'action (jusqu'à 8 heures) et prévenir sa tolérance selon certaines considérations théoriques. En effet, les récepteurs μ et NMDA sont situés au même endroit dans la moelle épinière. En se liant au récepteur μ , la morphine active la protéine kinase C, qui est médiée par les récepteurs de la NMDA, ce qui d'une part, augmente la sensibilité à la NMDA et d'autre part libère la protéine G située sur le récepteur μ . Ces deux phénomènes diminuent la réponse aux opiacés, ce que l'on appelle plus communément la tolérance^(5,8).

Jusqu'à maintenant, l'association morphine-DM a démontré que l'effet synergique est dû à une interaction pharmacodynamique et non pharmacocinétique. Le pic d'action de cette association est atteint en une heure environ et la nourriture diminue le pic d'action mais pas la quantité totale absorbée⁽⁹⁾. Pour l'instant, cette combinaison n'est pas disponible sur le marché mais le Morphidex^{MD} est actuellement en investigation et devrait être commercialisé aux États-Unis avec l'indication du traitement de la douleur modérée à sévère d'origine cancéreuse.

Les données actuelles ont permis de déterminer que le ratio optimal de morphine : DM était de 1:1 et c'est sous ce rapport que la commercialisation est envisagée (en comprimés de 15, 30 ou 60 mg). Une dose de morphine 60 : DM 60 était supérieure à la morphine 60 mg seule, au DM 60 mg seul et au placebo avec des résultats statistiquement significatifs dans les chirurgies dentaires et orthopédiques. Par ailleurs, la dose de morphine 60 : DM 60 a été supérieure à 30:30 dans la chirurgie orthopédique⁽⁹⁾.

Son avenir réside davantage dans le traitement de la douleur chronique. Pour l'instant, il n'y a pas d'étude indépendante sur l'efficacité du produit et la méthodologie privilégiée est peu décrite dans les études publiées. L'association morphine-DM a été étudiée dans la douleur cancéreuse et dans d'autres douleurs chroniques de types non précisés. Ces études à double-insu permettaient aux patients d'augmenter la dose de morphine ou de Morphidex^{MD} jusqu'à un soulagement optimal. La combinaison médicamenteuse a permis de diminuer de moitié les besoins en morphine (162 mg vs 80 mg/jour en moyenne). La constipation, les céphalées, le prurit et l'asthénie ont été moins fréquents dans le groupe morphine-DM que dans le groupe morphine seule. Cette observation est probablement en lien avec la diminution des doses de morphine nécessaires à un soulagement adéquat des patients.

Cela semble être le principal avantage du produit. Les autres résultats significatifs au niveau statistique ont été le nombre de doses par jour (3,78 vs 3,58), le temps moyen entre les doses (6,42 vs 6,99 heures) et le temps entre la dernière dose de la veille et la première dose du jour suivant (8,90 vs 9,83 heures). Néanmoins, ces résultats sont moins impressionnants d'un point de vue clinique. D'autre part, la combinaison morphine-DM est toujours comparée à de la morphine à courte action alors que la formulation à longue action permet un soulagement plus soutenu. Une autre étude a également montré que pour un niveau de soulagement similaire, les doses de morphine étaient moindres (217 mg vs 193 mg/jour) chez des patients qui au départ étaient connus pour répondre aux opiacés⁽¹⁰⁾.

Une autre étude a comparé les besoins en morphine-DM selon le type de douleur chronique présenté. Les douleurs musculosquelettiques nécessitaient une dose plus élevée pour atteindre un niveau de soulagement satisfaisant que les douleurs neuropathiques, cancéreuses et autres (dans l'ordre) et les patients atteints de douleur cancéreuse se disaient davantage satisfaits de leur soulagement⁽¹¹⁾. Il a également été observé que les patients métabolisateurs lents prenaient des doses moindres de morphine-DM que les métabolisateurs rapides, ce qui s'explique par le fait que le dextrométhorphan est métabolisé au niveau du CYP2D6^(10,12).

La kétamine

La kétamine est utilisée depuis une trentaine d'années, principalement pour ses propriétés anesthésiques. À petite dose, cette substance pourrait se lier aux récepteurs de la NMDA, ce qui en fait un autre agent intéressant pour soulager la douleur. La norkétamine, son métabolite, possède une activité équivalente à 20-33 % de celle de la substance mère. Plusieurs voies d'administration ont été étudiées (épidurale, intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée, orale) ainsi que son utilisation pour des douleurs d'étiologies multiples (neuropathie glossopharyngée ou postherpétique, douleur reliée à un membre fantôme, douleur ischémique, postopératoire, cancéreuse ou centrale neuropathique)^(1,13,14).

Cependant, plusieurs effets indésirables, particulièrement au niveau du SNC, sont observés lorsque ce médicament est utilisé en anesthésie : état d'ébriété, dissociation, hallucinations et cauchemars en sont des exemples. Ces effets pourraient cependant être minimisés en débutant la kétamine à petite dose, en titrant lentement et en débutant une benzodiazépine (lorazépam ou midazolam) ou de l'halopéridol de façon concomitante. La voie orale causerait moins d'effets indésirables et serait tout aussi efficace que la voie parentérale probablement par une concentration plus importante de métabolite actif. Par contre, les autres effets indésirables observés par voie orale sont les nausées, la diminution de l'appétit, la sédation et la somnolence, qui tendent à diminuer avec le temps. Les doses de départ usuelles en perfusion sous-cutanée sont d'environ 1 mg/kg/jour alors que les doses orales sont d'environ 40-60 mg/jour ou 0,5 mg/kg TID

(malgré une biodisponibilité de 16 %, le produit ayant un premier passage hépatique important au CYP3A)^(1,13-15). Une attention spéciale doit être portée pour les patients coronariens, tachycardes ou psychotiques et l'hypertension intracrânienne est une contre-indication absolue. La formulation orale n'est pas disponible mais une solution peut être préparée à partir de la solution injectable, diluée dans du jus de fruits pour masquer le goût amer. Il en coûte 38,65 \$ pour une fiole de 10 mL à une concentration de 50 mg/mL.

La méthadone

La méthadone est disponible depuis plus de cinquante ans et a surtout été utilisée en toxicomanie. C'est en fait un agoniste synthétique des récepteurs μ et δ avec une activité sur les récepteurs de la NMDA. Elle est donc efficace pour le même spectre de douleur que celui couvert par les opiacés en plus d'être efficace dans les douleurs neuropathiques. Cette molécule est très liposoluble, procurant ainsi un début d'action rapide et une durée d'action relativement longue, avec une pharmacocinétique variable et une possibilité d'accumulation. La molécule n'a pas de métabolite actif (mais est transformée via les CYP3A4, 1A2 et 2D6). Elle peut être utilisée par voie orale ou rectale (disponible sous forme de poudre ou en solution) et des données existent pour son utilisation par voie parentérale. Par voie orale, elle peut être administrée aux 8 à 12 heures environ. Ce n'est pas un traitement de première intention. Les patients reçoivent préalablement un opiacé dans la plupart des cas. La conversion de la dose d'un patient prenant de la morphine (PO) à la méthadone varie de 1:1 à 12:1 selon la dose d'opiacés utilisée. Plusieurs algorithmes existent à cet effet. La méthadone aurait tendance à causer moins de constipation que les autres opiacés. Les autres effets indésirables sont : étourdissements, confusion, nausées, hypotension, myosis, rétention urinaire pour n'en nommer que quelques-uns. Finalement, seuls les médecins ayant reçu une autorisation par le Bureau de la surveillance des médicaments peuvent la prescrire^(16, 18). Vingt-cinq grammes de méthadone coûtent 88,30 \$, ce qui en fait un agent peu dispendieux.

Les antagonistes des récepteurs de la NMDA occupent une place de choix pour l'avenir dans le traitement de la douleur. Peu d'études ont été publiées à l'heure actuelle et elles sont souvent de petite envergure. Par contre, ils peuvent devenir une alternative intéressante dans le cas où les traitements conventionnels ont échoué.

Préparé par : Valérie Côté, B. Pharm., M.Sc. *

Révisé par : Robert Larouche, pharmacien à l'hôpital Saint-François d'Assise du CHUQ et Dr Louis Roy, chef du service de soins palliatifs du CHUQ.

* Mme Côté était résidente au CHUQ au moment de la rédaction.(été 2002)

Références :

1. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-Methyl-D-Aspartate Receptor for Chronic Pain Management: Preclinical Animal Studies, Recent Clinical Experience and Future Research Directions. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 358-73.
2. Bennett GJ. Update on the Neurophysiology of Pain Transmission and Modulation: Focus on the NMDA-Receptor. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (1 Suppl): S2-6.
3. Sang CN. NMDA-Receptor Antagonists in Neuropathic Pain: Experimental Methods to Clinical Trials. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (1 Suppl): S21-5.
4. Weinbroum AA, Rudick V, Paret G, Ben-Abraham R. The Role of Dextromethorphan in Pain Control. *Can J Anesth* 2000; 47 (6): 585-96.
5. Wiesenfeld-Hallin Z. Combined Opioid-NMDA Antagonist Therapies. *Drugs* 1998; 55 (1): 1-4.
6. Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of Preoperative Oral Dextromethorphan on Immediate and Late Postoperative Pain and Hyperalgesia after Total Abdominal Hysterectomy. *Pain* 2000; 86: 19-24.
7. Klepstad P, Borchgrevink PC. Four Years' Treatment with Ketamine and a Trial of Dextromethorphan in a Patient with Severe Post-herpetic Neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 422-6.
8. Price DD, Mayer DJ, Mao J, Caruso FS. NMDA-Receptor Antagonists and Opioid Receptor Interactions as Related to Analgesia and Tolerance. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (1 Suppl): S7-11.
9. Caruso FS. Morphidex^{MD} Pharmacokinetic Studies and Single-Dose Analgesic Efficacy Studies in Patients with Postoperative Pain. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (1 Suppl) : S31-6.
10. Katz NP. Morphidex^{MD} (MS:DM) Double-Blind, Multiple-Dose Studies in Chronic Pain Patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (1 Suppl): S37-41.
11. Chevlen E. Morphine with Dextromethorphan: Conversion from Other Opioid Analgesics. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (1 Suppl) : S42-9.
12. Goldblum R. Long-Term Safety of Morphidex^{MD}. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (1 Suppl) : S50-6.
13. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral Ketamine as an Adjuvant to Oral Morphine for Neuropathic Pain in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23 (1): 60-5.
14. Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R. Low Dose Ketamine as an Analgesic Adjuvant in Difficult Pain Syndromes: A Strategy for Conversion from Parenteral to Oral Ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 165-70.
15. Bell RF. Low-dose Subcutaneous Ketamine Infusion and Morphine Tolerance. *Pain* 1999; 83: 101-3.
16. Turgeon A, Bibeau J, Delorme S. Le soulagement des douleurs chroniques... et si on tentait la méthadone? *Pharmactuel* 1999; 32 (5) : 159-61.
17. Mancini I, Lossignol DA, Body JJ. Opioid Switch to Oral Methadone in Cancer Pain. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 308-13.
18. Plante M. La méthadone (Metadol^{MD}). *Québec Pharmacie* 2001; 48 (9) : 730-6.

VACCINATION ANTIGRIPPALE POUR LA SAISON 2002-2003

L'hiver frappe à nos portes et la campagne de vaccination antigrippale est débutée depuis déjà quelques semaines. Au Canada, la vaccination annuelle des personnes à risque élevé représente actuellement le meilleur moyen de réduire les effets de la grippe. Le Ministère de la Santé et des Services Sociaux recommande de vacciner les personnes suivantes :

- Toutes les personnes âgées de 60 ans ou plus;
- Adultes et enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la fibrose kystique, la dysplasie broncho-pulmonaire et l'asthme) assez graves pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers;
- Résidents des centres d'accueil ou d'établissements de soins de longue durée, peu importe leur âge;
- Adultes et enfants souffrant d'affections chroniques comme le diabète ou autres troubles métaboliques, un cancer, un déficit immunitaire ou une immunosuppression, une néphropathie, une anémie ou une hémoglobinopathie;
- Enfants et adolescents (6 mois à 18 ans) sous traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique;
- Personnes potentiellement susceptibles de transmettre la grippe à des personnes présentant un risque élevé de complications (ex : travailleurs de la santé, personnes qui habitent avec des sujets à risque élevé).

Les seules contre-indications au vaccin antigrippal sont lors d'une maladie fébrile aiguë ou chez les patients ayant fait une allergie de type anaphylactique aux œufs ou lors d'administration précédente du vaccin.

Les principaux effets indésirables de la vaccination sont une douleur au site d'injection et une possibilité de fièvre, de malaises ou de myalgies. Depuis la saison 2000-2001, on note aussi la présence d'un syndrome oculo-respiratoire (SOR) caractérisé par les symptômes suivants : rougeur aux yeux, symptômes respiratoires (toux, mal de gorge, difficulté respiratoire, oppression thoracique) et œdème facial, se manifestant habituellement dans les 24 heures suivant la vaccination et se résorbant en 48 heures. Les gens ayant présenté un SOR l'an dernier devraient consulter un médecin afin de déterminer les risques et les bénéfices à recevoir le vaccin cette année.

Deux vaccins antigrippaux, Fluviral S/F^{MD} et Vaxigrip^{MD}, sont disponibles cette année et peuvent être utilisés indifféremment pour toutes les personnes ciblées. Ce sont des vaccins inactivés à base de virions fragmentés et ne peuvent donc pas transmettre la grippe. Ils doivent être conservés entre 2 et 8°C en tout temps et ne pas être congelés. En raison du manque de données de stabilité, il n'est pas recommandé de préparer des seringues à l'avance.

Les doses recommandées sont présentées dans le tableau suivant :

Groupe d'âge	Dose	Nombre de doses	Administration
6 à 35 mois	0,25 ml	1 ou 2	IM
3 à 8 ans	0,5 ml	1 ou 2	IM
9 ans ou plus	0,5 ml	1	IM

Une deuxième dose, quatre semaines après la première est recommandée chez les enfants de moins de neuf ans n'ayant jamais reçu le vaccin contre la grippe.

Mieux vaut prévenir que guérir! Bon hiver 2002-2003 !

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.