

S. Bullich, E. Grousset, A. Hector

## Pharmacogénétique des opioïdes

### Abstract

*Les antalgiques opioïdes sont utilisés pour le traitement de la douleur modérée à sévère, en particulier dans le contexte de la chirurgie et du cancer. Le métabolisme hépatique représente la principale voie de métabolisation qui, pour certains opioïdes, à savoir la codéine et le tramadol, est nécessaire à leur bioactivation en antalgiques plus puissants. La nature hautement polymorphique des gènes codant pour les enzymes de phase I et de phase II impliqués dans le métabolisme et la bioactivation des opioïdes ainsi que des gènes affectant la pharmacodynamie de ces substances (OPRM1) ou encore leur transport (OCT1 : transporteur de cations organiques 1) suggère une variation inter-individuelle dans les effets des différents opioïdes tels que la codéine, la morphine ou le tramadol. Il existe différentes cibles des opioïdes soumises à un polymorphisme génétique, comme le récepteur  $\mu$  (gène OPRM1). La réponse aux opioïdes a fait l'objet de nombreuses recherches et comme nous le décrivons dans cette revue, la présence de ces polymorphismes génétiques a des conséquences tant au niveau de l'efficacité des médicaments que de leurs effets indésirables. Toutefois, les résultats sont quelques peu contradictoires. Il est donc important de déterminer le rôle des marqueurs pharmacogénétiques en tant que prédicteurs de la réponse aux analgésiques opioïdes et ainsi pouvoir adapter le traitement en fonction des différents polymorphismes pour envisager une médecine personnalisée.*

**Mots clés :** pharmacogénétique, douleur, opioïdes, dose personnalisée, polymorphismes, CYP2D6

### 1. Introduction

Les variabilités inter-individuelles en termes de pharmacocinétique et pharmacodynamie sont des phénomènes assez bien connus. En effet, il est très courant que certains patients, qu'ils répondent de manière efficace (« bons répondeurs ») ou inefficace (« non répondeurs » / « mauvais répondeurs ») aux traitements, présentent des effets indésirables. Différents facteurs environnementaux ou cliniques tels que l'âge, le poids, le mode de vie, les dysfonctions hépatiques ou rénales, les comorbidités ou les interactions médicamenteuses sont associés à la variabilité des effets des opioïdes et doivent être pris en considération. Ces dernières années, les polymorphismes génétiques ont été identifiés comme jouant une grande part dans la variabilité inter-individuelle en réponse aux médicaments. Ces facteurs génétiques sont estimés être entre 12 et 60% responsables des variations de réponses observées chez les patients traités par des antalgiques (Haji et al., 2015). De ce fait, une nouvelle branche de la pharmacologie a vu le jour : la pharmacogénétique, qui est l'étude de l'influence des variants génétiques dans les réponses aux médicaments. Ainsi, grâce aux avancées technologiques en biologie moléculaire, notamment l'apparition des techniques de séquençage à haut débit et l'accessibilité aux tests génétiques, la pharmacogénétique permet une meilleure gestion et adaptation des traitements

pour répondre aux besoins de chaque individu en fonction de leurs caractéristiques génétiques. La pharmacogénétique, largement décrite en cancérologie, commence à s'étendre à d'autres domaines tels que les traitements antalgiques. Effectivement, il est décrit qu'un bon nombre de patients, bien que sous traitement, souffre de douleurs aiguës ou chroniques. Il est donc nécessaire de mieux appréhender la pharmacogénétique des antalgiques afin de répondre au bien être des patients et de pouvoir prescrire le traitement adéquat permettant d'augmenter l'efficacité et de minimiser les effets indésirables du médicament.

#### 1.1. Mécanisme d'action des opioïdes

Les antalgiques opioïdes sont des agonistes des récepteurs couplés aux protéines Gi/o (RCPG) présents à la fois au niveau du système nerveux central (SNC) et des tissus périphériques de l'organisme. Deux types d'opioïdes sont distingués selon leur puissance d'effet, elle-même associée à l'affinité de la molécule mère ou du métabolite produit pour le récepteur : les opioïdes dits faibles tels que la codéine et le tramadol et les opioïdes dits forts tels que la morphine.

Trois classes majeures de récepteurs opioïdes ont été identifiées à ce jour : les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  (Haji et al., 2013). L'activation des récepteurs  $\mu$  conduit à une

analgésie mais est également responsable d'effets indésirables tels que le myosis, les nausées et vomissements, la sédation, la dépression respiratoire ou encore l'euphorie. Le gène codant pour les récepteurs  $\mu$ , OPRM1 est un gène très polymorphe ayant à l'heure actuelle plus de 100 variants identifiés. L'un des SNP (Single-Nucleotid Polymorphism) les plus étudiés est le A118G (prévalence de 2 à 48%) qui conduit à une perte du site de N-glycosylation au niveau de la région extracellulaire du récepteur (Somogyi et al., 2007).

## 1.2. Métabolisme des opioïdes

Les antalgiques opioïdes sont principalement métabolisés au niveau du foie et subissent les réactions médiées par les enzymes de phase I (fonctionnalisation par les cytochromes P450 ou CYP) et de phase II (conjugaison par les uridine diphosphoglucuronosyltransferases ou UGT) (Haji et al., 2013). Les métabolites de phase I peuvent donc être rendus inactifs ou actifs, voire plus actifs que la molécule mère. Les gènes codants pour les CYP sont de nature polymorphe et donnent lieu à un grand nombre de SNP dont les plus courants dans la pharmacogénétique des opioïdes concernent le CYP2D6. Par ailleurs, d'autres variants génétiques touchant les UGT ont également été identifiés, notamment dans la pharmacogénétique de la codéine qui sera explicitée plus tard dans cette revue. Ce travail a pour but de faire l'état des lieux des études pharmacogénétiques de certains antalgiques opioïdes, notamment les polymorphismes influençant les réponses antalgiques de la codéine, de la morphine et du tramadol afin de tendre vers une médecine individualisée et faciliter la prescription des antalgiques opioïdes par les médecins.

## 2. Conséquences des variants génétiques sur la pharmacologie des opioïdes

### 2.1 Codéine

La codéine est une prodrogue métabolisée par le CYP2D6 en morphine possédant des propriétés antalgiques. Comme nous l'avons évoqué plus haut, le CYP2D6 est un gène très polymorphe qui est à l'origine de variabilité inter-individuelle en réponse à la codéine. En effet, associés à différents polymorphismes, nous pouvons distinguer des métaboliseurs dits lents (poor metabolizers, PM), intermédiaires (intermediate metabolizers, IM), normaux (extensive metabolizers, EM) et ultrarapides (ultrarapid metabolizers, UM).

Concernant l'exposition à la codéine, nous distinguons chez les métaboliseurs lents, qui possèdent deux allèles non fonctionnels du CYP2D6, peu de morphine dans le sang après administration ; alors que chez les métaboliseurs ultra-rapides possédant au moins trois

variants fonctionnels (suite à une duplication), nous retrouvons des taux plasmatiques très élevés de morphine. Ces différences de métabolisation de la codéine entraînent donc une sous-exposition dans le cas des PM et une surexposition dans le cas de UM associée à une augmentation de la fréquence d'apparition d'effets indésirables plus graves.

D'autres études comme celle menée par Baber et al. montrent qu'un polymorphisme de l'UGT2B7, l'UGT2B7 C802T, un variant de l'enzyme de conjugaison de la morphine (phase II), permet la conjugaison de la morphine en morphine-3-glucuronide qui est un métabolite plus puissant que la morphine elle-même. Les individus possédant ce variant sont donc plus sensibles à la codéine puisque les femmes homozygotes mutées ayant subi une césarienne consomment en moyenne moins que les femmes homozygotes non mutées ( $0,76 \pm 0,12$  mg/kg contre  $0,86 \pm 0,11$  mg/kg,  $p < 0,05$ ) (Baber et al., 2015).

De manière plus générale, un polymorphisme associé à la pharmacodynamie des opioïdes a été mis en évidence dans cette étude. Au cours de celle-ci, ils ont pu montrer de manière statistiquement significative que le polymorphisme OPRM1 A118G du récepteur aux opioïdes  $\mu$  était en lien avec une réduction de l'expression du récepteur réduisant ainsi l'efficacité du traitement par la codéine chez ces femmes. En effet, les femmes hétérozygotes mutées consomment plus de codéine que les homozygotes non mutées ( $0,87 \pm 0,092$  mg/kg contre  $0,77 \pm 0,13$  mg/kg,  $p < 0,01$ ) (Baber et al., 2015).

### 2.2 Morphine

La morphine est un opioïde couramment utilisé pour traiter la douleur sévère post-opératoire mais également en cas de douleur chronique lors de cancer. Les réponses à la morphine sont variables selon les caractéristiques de métabolisation et d'élimination de chacun. Ainsi de nombreux polymorphismes génétiques sont étudiés tels que les variants OPRM1 ou OCT1.

Comme nous l'avons dit précédemment, la cible essentielle des principaux opioïdes est le récepteur  $\mu$  dont le polymorphisme le plus connu est A118G. Les patients possédant cette mutation nécessitent des doses plus fortes de morphine. Dans une étude réalisée sur 147 patients souffrant de douleurs post-opératoires, les homozygotes mutés pour le variant G nécessitent plus de morphine pour calmer la douleur que les patients non porteurs de la mutation. Il a également été montré, chez 120 patients taïwanais après arthroplastie totale du genou, que les homozygotes GG consommaient significativement plus de morphine ( $40,4 \pm 22$  mg) pendant les 48 premières heures post-opératoires que les patients hétérozygotes ( $25,6 \pm 11,7$  mg). Afin d'exclure les différences liées au sexe dans l'analgésie morphinique, dans une étude similaire, les mêmes auteurs ont analysé une cohorte de 80 femmes

taïwanaises et ont montré que les patientes homozygotes GG consommait significativement plus de morphine ( $33 \pm 10$  mg) dans les 24 heures suivant l'hystérectomie abdominale totale que chez les patientes homozygotes non mutées ( $27 \pm 10$  mg) (Chou et al., 2006a, 2006b). Récemment, une étude sur le traitement palliatif de la douleur chez des patients atteints de cancer a mis en évidence le besoin d'administrer des doses significativement plus élevées chez les patients hétérozygotes AG (51,37 mg) que chez les patients homozygotes AA (29,97 mg) (Hajj et al., 2017). Si nous comparons ces deux études, la dose de morphine à administrer aux patients hétérozygotes mutés est similaire voire supérieure à celle des patients homozygotes mutés. Ceci pourrait s'expliquer par l'origine ethnique qui diffère entre les deux études (Asiatique et Caucasienne). D'autre part, il semblerait que le contexte clinique soit important puisque Janicki et al. ainsi que Coulbault et al. montrent que le variant OPRM1 A118G du récepteur aux opioïdes n'affecte pas la consommation de morphine chez des patients en post-opératoire (Janicki et al., 2006 ; Coulbault et al., 2006). De plus, il existerait un effet de l'âge mais également du sexe dans la perception et le management de la douleur, ce que Baber et al. et Aubrun et al. ont pu respectivement mettre en évidence (Baber et al., 2015 ; Aubrun et al., 2005).

Le transporteur de cations organiques 1 (OCT1), membre de la famille SCL22 (solute carrier family 22) est un transporteur fortement exprimé à la surface des hépatocytes et impliqué dans le transport et l'absorption de substances endogènes, toxines et médicaments au niveau du foie. A l'heure actuelle, cinq polymorphismes ont été identifiés, Arg61Cys, Cys88Arg, Gly401Ser, Met420del et Gly465Arg et conduisent à une réduction (cas de l'allèle OCT1 \* 2) ou une perte totale de l'activité d'OCT1 (cas des allèles OCT1 \* 3 à \* 6). Il est estimé qu'environ 10% des européens sont hétérozygotes ou homozygotes pour ces variants et sont donc qualifiés de « poor transporters ». Dans un criblage à haut débit, Ahlin et al. ont identifié la codéine et la morphine comme étant des inhibiteurs de l'OCT1. Cependant, seule la morphine est un substrat de ce transporteur (Tzvetkov et al., 2013) ce qui suggère qu'OCT1 est important pour l'absorption de la morphine au niveau du foie. L'observation initiale sur les effets des polymorphismes OCT1 sur la pharmacocinétique de la morphine a été rapidement confirmée par Fukuda et al. En effet, chez 146 enfants âgés de 6 à 15 ans qui ont reçu de la morphine pour le traitement de la douleur au cours de l'amygdalectomie, la clairance de la morphine était environ 17% plus faible chez les homozygotes mutés que chez les hétérozygotes (Fukuda et al., 2013). De plus, les auteurs ont montré une variabilité de la clairance de la morphine liée à des différences ethniques chez ces enfants. En effet, les enfants afro-américains présentent une clairance plus importante que les enfants caucasiens.

Néanmoins, ceci peut être nuancé et s'expliquer par l'absence d'homozygotes mutés dans la population.

Cependant, deux études publiées ne montrent pas d'associations entre les variants génétiques OCT1 et la pharmacocinétique de la morphine (Oosten et al., 2016 ; Nielsen et al., 2017). Oosten et al. ont analysé la pharmacocinétique de 49 patients cancéreux recevant de la morphine par voie intraveineuse ou par voie orale et Nielsen et al. ont analysé la pharmacocinétique d'une solution de morphine administrée par voie orale chez 22 individus en bonne santé. Différentes hypothèses expliquant ces résultats contradictoires peuvent donc être émises. En effet, les études réalisées par Fukuda et al. se font chez des enfants entre 6 et 15 ans, alors que les travaux d'Oosten et al. ainsi que de Nielsen et al. sont effectués chez des adultes âgés en moyenne de 30 à 60 ans. De plus, les voies d'administration ne sont pas les mêmes. En effet, Fukuda et al. ont analysé l'administration intraveineuse de morphine, tandis que Nielsen et al. l'ont administrée par voie orale (Fukuda et al., 2013 ; Nielsen et al., 2017 ; Oosten et al., 2017). Ainsi, les effets d'OCT1 peuvent dépendre de la voie d'administration.

Les études cliniques concernant les effets du polymorphisme d'OCT1 sur la pharmacocinétique de la morphine ne sont pas univoques. D'autres études complémentaires sont donc nécessaires pour établir des guidelines concernant l'utilisation de morphine en fonction des variants génétiques concernant le transporteur de cations organiques.

### 2.3 Tramadol

Le tramadol est un antalgique opioïde dit faible utilisé pour traiter les douleurs modérées à sévères. Il est principalement métabolisé au niveau du foie pour donner le métabolite O-desméthyltramadol, plus connu sous le nom de métabolite M1. Le tramadol et le métabolite M1 participent tous deux aux effets analgésiques en inhibant la recapture synaptique de monoamines telles que la sérotonine et la norépinéphrine inhibant ainsi la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière et en agissant au niveau des récepteurs opioïdes pour lesquels M1 est le plus affiné (Gillen et al., 2000). De par la métabolisation du tramadol en M1 par le CYP2D6, connu pour être codé par un gène très polymorphe, d'importantes variations inter-individuelles sont observées dans la population et sont illustrées par la nécessité d'administrer des doses plus élevées de tramadol pour diminuer l'intensité de la douleur de manière optimale. De plus, des effets indésirables tels que des étourdissements, des nausées et des maux de tête ou encore le syndrome sérotoninergique pouvant entraîner le décès (Tanne et al., 2016), sont préférentiellement observés chez des patients présentant un SNP CYP2D6 particulier. Différents groupes d'individus sont donc classés selon leur profil CYP2D6 comme dit précédemment : PM, IM, EM et UM.

Gènes	Variants génétiques	Status fonctionnels	Opioides / guidelines
<b>OPRM1</b>	OPRM1 A118G	Diminution expression récepteur mu	/
<b>UGT2B7</b>	UGT2B7 C802T	Fonction améliorée	/
<b>CYP2D6</b>	*2 (2850C>T, 4180G>C)	Fonction normale	Tramadol : - Patients PM : concentration M1 diminuée ; prescription d'un anti-douleur alternatif - Patients UM : apparition d'événements indésirables ; réduire la dose d'au moins 30% et surveiller la survenue de symptômes  Codéine : - contre-indication pour les patients connus comme <i>ultra-rapid metabolizers</i> (HAS) - UM : éviter la codéine pour éviter toxicité (FDA) - PM : éviter la codéine car très peu d'effet (FDA)
	*3 (2549del A)	Perte de fonction	
	*4 (100C>T, 1846G>C, 4180G>C)	Perte de fonction	
	*5 délétion gène	Perte de fonction	
	*6 (1707delT)	Perte de fonction	
	*10 (100C>T, 4180G>C)	Fonction réduite	
	*17 (1023C>T, 2850C>T, 4180G>C)	Fonction réduite	
<b>OCT1</b>	*41 (2850C>T, 2988G>C, 4180G>C)	Fonction réduite	Tramadol : aucune recommandation    Morphine : aucune recommandation
	*2 (Met420del)	Fonction réduite	
	*3 (Arg61Cys)	Perte de fonction	
	*4 (Gly401Ser)	Fonction réduite	
	*5 (Met420del, Gly465Arg)	Fonction réduite	
*6 (Cys88Arg, Met 420del)	Perte de fonction		

**Tableau 1.** Récapitulatif des variants génétiques des opioides

Alors que les travaux de Sindrup et al. ne montrent pas de corrélation entre la diminution de l'intensité de la douleur, l'apparition d'effets indésirables et la concentration plasmatique de M1, chez des patients atteints de cancer et présentant des polyneuropathies induites par l'oxaliplatine, de nombreuses études montrent que le phénotype lié au polymorphisme génétique du CYP2D6 influence fortement ces différents paramètres (Sindrup et al., 1999). En effet, Enggaard et al. prouvent le contraire et constatent que les métaboliseurs rapides présentent une réduction de l'inconfort lors d'un test de tolérance au froid dans les 90 minutes suivant l'injection intraveineuse de 100 mg de tramadol et mettent en évidence une nette corrélation entre la diminution de l'intensité maximale de la douleur au cours du test de tolérance au froid et l'exposition au M1 (AUC 0 à 90 min) (Enggaard et al., 2006). Toutefois, ces deux études doivent être contextualisées. Les douleurs ressenties lors d'un test de tolérance au froid sont effectivement bien réduites par l'administration de tramadol contrairement aux douleurs neuropathiques pour lesquelles cette substance s'avère être inefficace. Par ailleurs, les travaux de Pedersen et al. montrent, chez 16 patients sains, une exposition au métabolite M1 diminuée d'environ 6 fois chez les sujets PM comparés aux sujets EM (Pedersen et al., 2006). Aussi, Stamer et al. démontrent que la consommation de tramadol 48h après une chirurgie est significativement plus élevée chez des patients PM et que 81% d'entre eux n'atteignent

pas une diminution de l'intensité de la douleur satisfaisante en réponse au tramadol (Stamer et al., 2008). Outre, les réductions des effets analgésiques observés chez les individus PM, d'autres travaux de Stamer et al. mettent en évidence un cas avéré de dépression respiratoire chez des sujets EM et Elkalioubie et al. souligne en 2011 un cas quasi fatal de cardiotoxicité causé par le tramadol chez un sujet UM (Stamer et al., 2007 et Elkalioubie et al., 2011). Les travaux de Kirchheiner et al. ont quant à eux montré que 50% des UM développent des nausées contre seulement 9% des métaboliseurs extensifs (2 variants actifs) après administration de tramadol et suggèrent donc qu'il existe un lien non linéaire entre CYP2D6 et effets indésirables (Kirchheiner et al., 2008).

De récents travaux ont révélé l'existence d'un autre polymorphisme génétique qui influence les effets du tramadol : le transporteur de cations organiques 1 (OCT1) qui comme nous l'avons exposé précédemment, est impliqué dans l'absorption de médicaments au niveau du foie et est source de polymorphisme génétique. Stamer et al. ont en effet, démontré en 2016 que des patients traités pour des douleurs post-opératoires et n'ayant aucun allèle OCT1 fonctionnel consommaient moins de tramadol par rapport aux individus possédant 1 ou 2 allèles actifs (343±235 vs 484±276 mg ; p=0,03). Ceci était associé à une augmentation de la concentration plasmatique de métabolite M1 : 111,8 (IC95 : 63,4-160,1), 80,2 (65,1-95,3), et 64,5 (51,9-77,2) h·ng·mL<sup>-1</sup> pour les transporteurs

ayant 0, 1 ou 2 allèles OCT1 actifs ( $p=0,03$ ). Concernant les effets indésirables, 47,3% des sujets présentant un phénotype « OCT1 poor transporters » font face à des nausées ou vomissements contre seulement 29% pour le groupe « intermediate OCT1 transporters » ou « extensive OCT1 transporters » (Stamer et al., 2016).

## Conclusion

L'idée grandissante d'inégalité face aux médicaments, qu'elle relève d'une différence au niveau pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique, amène la thérapeutique à s'orienter vers une médecine personnalisée. En effet, comme nous avons pu le mettre en avant dans cette revue, dans le cadre de l'utilisation des opioïdes, des études montrent clairement une individualité portée par l'empreinte génétique propre à chacun.

Les études de la pharmacogénétique pourraient permettre de mieux comprendre ces inégalités et d'envisager de les contrôler le mieux possible. Cependant, ces études connaissent certaines limites, et plus particulièrement dans le domaine de la douleur. Effectivement, l'évaluation de la douleur est manifestement connue pour être propre à chacun/subjective accentuant ainsi le faible taux de « répétabilité » qui laisse un doute persistant quant à la validité des résultats comme c'est le cas pour les études divergentes autour d'OPRM1 ainsi que pour OCT1.

Notre étude, faisant brièvement l'état de l'art de la pharmacogénétique des opioïdes (Tableau 1), amène à penser que malgré la perplexité émanant des résultats due à la multitude de polymorphismes pouvant être impliqués, les enjeux que soulèvent les preuves/conclusions des articles sont tellement importantes (pouvant même mettre en danger la vie des consommateurs d'opioïdes) qu'il faut les prendre en considération.

Pour ce faire, certains pays ont mis en place certaines recommandations comme d'éviter fortement d'administrer de la codéine à des UM afin d'éviter une toxicité trop importante, d'utiliser un dosage recommandé basé sur l'âge et le sexe de l'individu pour des EM ou encore d'éviter la codéine chez les patients IM et PM puisque que la codéine est peu efficace dans leurs cas. Ces recommandations ont été adoptées par la FDA (Food and Drug Administration) suite au Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). En France, la Haute Autorité de Santé mentionne seulement une contre-indication pour les patients connus comme UM, en plus de la contre-indication déjà existante chez les enfants UM mise en place suite à l'observation de décès chez ces patients (Niesters et al., 2013). Cependant aucune institution n'a adopté de test génétique obligatoire pour la prescription de certains opioïdes. Le manque d'engouement pour la mise en place de ces tests résulte immanquablement de problèmes économiques liés aux coûts et au remboursement des tests génétiques ainsi

qu'aux problèmes d'éthique que soulève la gestion de potentielles découvertes de prédispositions génétiques non recherchées lors de la réalisation de ces tests.

## REFERENCES

- Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B (2005) Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 103: 156-160.
- Baber, M., Chaudhry, S., Kelly, L., Ross, C., Carleton, B., Berger, H. and Koren, G. (2015). The pharmacogenetics of codeine pain relief in the postpartum period. *The Pharmacogenomics Journal*, 15(5), pp.430-435.
- Campa, D., Gioia, A., Tomei, A., Poli, P. and Barale, R. (2007). Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 Gene Polymorphisms With Morphine Pain Relief. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(4), pp.559-566.
- Chou, W., Wang, C., Liu, P., Liu, C., Tseng, C. and Jawan, B. (2006). Human Opioid Receptor A118G Polymorphism Affects Intravenous Patient-controlled Analgesia Morphine Consumption after Total Abdominal Hysterectomy. *Anesthesiology*, 105(2), pp.334-337.
- Chou, W., Yang, L., Lu, H., Ko, J., Wang, C., Lin, S., Lee, T., Concejero, A. and Hsu, C. (2006). Association of  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50(7), pp.787-792.
- Coubault, L., Beaussier, M., Verstuyft, C., Weickmans, H., Dubert, L., Tregouet, D., Descot, C., Parc, Y., Lienhart, A. and Jaillon, P. (2006). Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(4), pp.316-324.
- Elkalioubie, A., Allorge, D., Robriquet, L., Wiart, J., Garat, A., Broly, F. and Fourrier, F. (2011). Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(8), pp.855-858.
- Enggaard, T., Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Broesen, K., Ossig, J. and Sindrup, S. (2006). The Analgesic Effect of Tramadol After Intravenous Injection in Healthy Volunteers in Relation to CYP2D6. *Anesthesia & Analgesia*, 102(1), pp.146-150.
- Fukuda, T., Chidambaran, V., Mizuno, T., Venkatasubramanian, R., Ngamprasertwong, P., Olbrecht, V., Esslinger, H., Vinks, A. and Sadhasivam, S. (2013). OCT1 genetic variants influence the pharmacokinetics of morphine in children. *Pharmacogenomics*, 14(10), pp.1141-1151.
- Gillen, C., Haurand, M., Kobelt, D. and Wnendt, S. (2000). Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human  $\mu$ -opioid receptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 362(2), pp.116-121.



- Hicks, J., Swen, J. and Gaedigk, A. (2014). Challenges in CYP2D6 Phenotype Assignment from Genotype Data: A Critical Assessment and Call for Standardization. *Current Drug Metabolism*, 15(2), pp.218-232.
- Hajj, A., Khabbaz, L., Laplanche, J. and Peoc'h, K. (2013). Pharmacogenetics of opiates in clinical practice: the visible tip of the iceberg. *Pharmacogenomics*, 14(5), pp.575-585.
- Hajj, A., Peoc'h, K., Laplanche, J., Jabbour, H., Naccache, N., Zeid, H., Yazbeck, P. and Khabbaz, L. (2015). Genotyping Test with Clinical Factors: Better Management of Acute Postoperative Pain?. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), pp.6298-6311.
- Hajj, A., Halepian, L., Osta, N., Chahine, G., Kattan, J., and Rabbaa Khabbaz, L. (2017). OPRM1 c.118A>G Polymorphism and Duration of Morphine Treatment Associated with Morphine Doses and Quality-of-Life in Palliative Cancer Pain Settings. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 669.
- Janicki, P., Schuler, G., Francis, D., Bohr, A., Gordin, V., Jarzembowski, T., Ruiz-Velasco, V. and Mets, B. (2006). A Genetic Association Study of the Functional A118G Polymorphism of the Human  $\mu$ -Opioid Receptor Gene in Patients with Acute and Chronic Pain. *Anesthesia & Analgesia*, 103(4), pp.1011-1017.
- Kirchheiner, J., Keulen, J., Bauer, S., Roots, I. and Brockmüller, J. (2008). Effects of the CYP2D6 Gene Duplication on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tramadol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), pp.78-83.
- Nielsen, L., Sverrisdóttir, E., Stage, T., Feddersen, S., Brøsen, K., Christrup, L., Drewes, A. and Olesen, A. (2017). Lack of genetic association between OCT1, ABCB1, and UGT2B7 variants and morphine pharmacokinetics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, pp.337-342.
- Niesters, M., Overdyk, F., Smith, T., Aarts, L. and Dahan, A. (2013). Opioid-induced respiratory depression in paediatrics: a review of case reports. *British Journal of Anaesthesia*, 110(2), pp.175-182.
- Oosten, A., Abrantes, J., Jönsson, S., Matic, M., van Schaik, R., de Bruijn, P., van der Rijt, C. and Mathijssen, R. (2016). A Prospective Population Pharmacokinetic Study on Morphine Metabolism in Cancer Patients. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(7), pp.733-746.
- Pedersen, R., Damkier, P. and Brøsen, K. (2006). Enantioselective pharmacokinetics of tramadol in CYP2D6 extensive and poor metabolizers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62(7), pp.513-521.
- Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brøsen, K. and Sindrup, S. (1996). The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6\*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 60(6), pp.636-644.
- Sindrup, S., Madsen, C., Brøsen, K. and Jensen, T. (1999). The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 66(6), pp.636-641.
- Somogyi, A., Barratt, D. and Collier, J. (2007). Pharmacogenetics of Opioids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(3), pp.429-444.
- Stamer, U., Musshoff, F., Kobilay, M., Madea, B., Hoeft, A. and Stuber, F. (2007). Concentrations of Tramadol and O-desmethyltramadol Enantiomers in Different CYP2D6 Genotypes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 82(1), pp.41-47.
- Stamer, U., Musshoff, F., Stüber, F., Brockmüller, J., Steffens, M. and Tzvetkov, M. (2016). Loss-of-function polymorphisms in the organic cation transporter OCT1 are associated with reduced postoperative tramadol consumption. *PAIN*, 157(11), pp.2467-2475.
- Stamer, U., Stüber, F., Muders, T. and Musshoff, F. (2008). Respiratory Depression with Tramadol in a Patient with Renal Impairment and CYP2D6 Gene Duplication. *Anesthesia & Analgesia*, 107(3), pp.926-929.
- Subrahmanyam V., Renwick A.B., Walters D.G., Young P.J. (2001). Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 29(8), pp.1146-1155
- Tanne, C., Javouhey, E., Millet, A. and Bordet, F. (2016). Severe Tramadol Overdoses in Children: A Case Series Admitted to Paediatric Intensive Care Unit. *Journal of Clinical Toxicology*, 06(05).
- Tzvetkov, M., dos Santos Pereira, J., Meineke, I., Saadatmand, A., Stingl, J. and Brockmüller, J. (2013). Morphine is a substrate of the organic cation transporter OCT1 and polymorphisms in OCT1 gene affect morphine pharmacokinetics after codeine administration. *Biochemical Pharmacology*, 86(5), pp.666-678.