

10-Antalgiques opiacés

1 Rappels

La morphine va se lier sur les récepteurs aux opiacés présent dans le SNC :

- **Récepteurs μ** des **endorphines et des enképhalines** (dont le meilleur ligand est la morphine)
- **Récepteurs κ** des endorphines.
- **Récepteurs δ** des enképhalines seules

La morphine va **prendre la place** de ces **peptides opioïdes endogènes** au niveau des récepteurs pré-synaptiques (c'est le mode principal de son effet thérapeutique). Cette liaison va **inhiber la libération de substance P**.

Note : La substance P a pour rôle de **faciliter la transmission de l'influx nociceptif**.

Note : la liaison morphine / récepteur est **saturable** cad qu'il y a un nombre de récepteurs défini.

Effet engendrés par la liaison aux récepteurs aux opiacés			
	Récepteur μ	Récepteur κ	Récepteur δ
Œil	Myosis	myosis	Mydriase
Analgésie	Supraspinal ++	Spinale ++	+/-
Comportement	Euphorie	Sédation	dysphorie
Ventilation	Dépression	Dépression	Stimulation

La morphine fait partie des antalgiques, cad qu'elle est active sur les douleurs **par excès de nociception** (douleur inflammatoire liée à l'agression d'un tissu avec libération de médiateur de la douleur). Elle va atténuer ou abolir la **douleur sans perte de conscience** (ce qui les différencie des anesthésiques).

Le **stimulus douloureux** va être lié à la libération de substances **algogènes** :

En périphérie :

- Prostaglandines
- Leucotriènes
- Bradykinine
- Histamine
- Sérotonine

Au niveau médullaire :

- Substance P libérée au niveau de la fente synaptique des fibres C

2 Classification

Agonistes ou morphinomimétiques

Il entraînent une analgésie intense par fixation sur les **récepteurs μ** .

Les morphiniques majeurs : antalgiques de palier 3

- ⇒ Morphine, en injectable, buvable et orale (**SKENAN®**, **MOSCONTIN®**)
- ⇒ Oxycodone **OXYCONTIN®**
- ⇒ Fentanyl **FENTANYL®**, **DUROGESIC®**, **ACTIQ®**
- ⇒ Chlorhydrate de méthadone **METHADONE®**

Les morphiniques mineurs : antalgiques de palier 2

- ⇒ Codéine **CODOLIPRAN®**
- ⇒ Dihydrocodéine **DICODIN LP®**
- ⇒ Dextropropoxyphène **ANTALVIC®**, **PROPOFAN®**
- ⇒ Tramadol **TOPALGIC®**

Agonistes et antagonistes

Ils sont agonistes pour certaines récepteurs mais antagonistes pour d'autres. Ils ont vis à vis des récepteurs opiacés une **affinité plus forte que celle de la morphine** mais leur **activité est plus faible**.

Ils possèdent un effet **antalgique en l'absence de morphine** mais en présence de celle-ci ils se comporteront comme dans antagonistes.

- On a : Buprénorphine **TEMGESIC®** (agoniste partiel μ et antagoniste κ).

Antagonistes

Ils se fixent sur les récepteurs μ , κ , et δ **sans les activer**. Ils n'auront une action **antagoniste qu'en présence de morphine**.

- ⇒ On a : Naloxone **NARCAN®** et Naltrexone **NALOREX®**.

3 Propriétés pharmacologiques

➤ **Effet analgésique**

- ⇒ Les morphiniques **vont élever le seuil de perception de la douleur** et modifier les réactions à celle-ci.
- ⇒ Ils entraînent un état **d'indifférence à la douleur**.
- ⇒ **L'effet euphorisant** engendrée par celle ci participe aussi à l'amélioration de l'état douloureux.

➤ **Effet neurovégétatif central**

- ⇒ C'est un **effet respiratoire** avec réduction de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires, notamment chez l'insuffisant respiratoire et l'asthmatique.
- ⇒ On note aussi un effet antitussif, émétisant, et une hypotension avec une bradycardie.

- **Effet périphériques sur les muscles lisses**
 - ⇨ **Constipation** importante
 - ⇨ Effet **spasmogène** avec augmentation du tonus des sphincters et facilitation du bronchospasme.

La morphine et les morphinomimétiques

A. La morphine

1 Structure chimique

La morphine est un alcaloïde isoquinoléique caractérisé par une structure pentacyclique comportant un noyau pipéridinique et un noyau isoquinoléique. C'est une **base forte**.

2 Propriétés physico-chimiques de la morphine

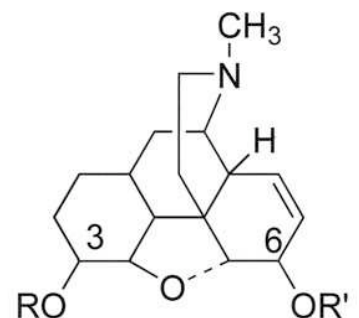
- **Caractères organoleptiques** : poudre microcristalline à l'état d'aiguilles incolores, amères, solubles dans l'eau (sels) et dans l'alcool.
- **Identification** : réaction des chlorures (FeCL) et des alcaloïdes.
- **Dosages** : protométrie en milieu non aqueux en présence d'acétate de Hg et HPLC.

Préparation

La morphine et les morphiniques sont obtenus essentiellement à partir de *Papaver somniferum* (morphine, codéine, papavérine) mais également de *Papaver bracteatum* (thébaïne) et *Papaver nigrum*.

3 Relation structure activité

- **R = R' = H : morphine**
- R = R' = CH₃CO : heroine
- R = CH₃ et R' = H : codéine



L'activité est en partie due à :

• **fonction phénolique libre en 3** : support de l'activité antalgique, dépressive respiratoire, et toxicomanogène

- double liaison 7-8
- fonction amine tertiaire : provoque aussi une dépression respiratoire
- une **chaîne alkyl sur l'amine tertiaire** serait responsable de l'activité antagoniste

4 Propriétés pharmacologiques

1 Action sur le système nerveux central

Action analgésique c'est la seule indication en thérapeutique

La morphine est caractérisée par une action essentiellement centrale par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes à 3 niveaux :

- **Au niveau médullaire :**
 - ⇒ renforcement du rôle physiologique des enképhalines
 - ⇒ inhibition de la libération de la substance P
 - **Au niveau du bulbe rachidien :** activation des systèmes descendants (bloquant l'action des neurones nociceptifs
 - **Au niveau des sites suprabulbaires :** action sur la composante émotionnelle de la douleur
-
- **suppression sélective de la douleur avec :**
 - ⇒ + état d'indifférence à la douleur
 - ⇒ + augmentation du seuil de perception douloureuse

 - **activation de tous les systèmes de contrôle de la sensation douloureuse :**
 - ⇒ action dépressive directe au niveau spinal
 - ⇒ action indirecte par renforcement des contrôles inhibiteurs

Action psychomotrice

On va avoir une phase de stimulation assez courte qui sera ensuite suivie d'une phase sédatrice.

Action psychodysléptique

Le fait de modifier les perceptions douloureuses est un effet psychodysléptique mais c'est surtout au cours **d'administrations répétées** que se manifestent les effets les plus importants :

- euphorie
- dysphorie avec hallucination
- délires
- convulsions à fortes dose

2 Action sur la respiration

Action au niveau des centres respiratoires par diminution de leur sensibilité au taux sanguin de CO₂.

⇒ **déprime toutes les phases de la respiration :**

- amplitude
- rythme
- volume

⇒ effet antitussif puissant

3 Action sur le centre du vomissement

- **à faible dose :** ils **induisent** des vomissements (stimulation du centre)
- **à forte dose :** effet antiémétique (dépression du centre)

4 Action sur le muscle lisse

La morphine **contracte tous les muscles lisses.**

L'effet clinique est surtout observé **au niveau du tractus gastro-intestinal et urinaire** (présence de récepteurs μ) :

- baisse du péristaltisme intestinal
- augmentation du tonus des sphincters (anus, vessie)

Section 5 item 10

5 Autres actions

- ⇒ myosis
- ⇒ diminution de la sécrétion d'hormones hypophysaires : LH, FSH, ACTH
- ⇒ augmentation de la prolactine et de la GH
- ⇒ hypothermie à forte dose

B. Les dérivés de la morphine

Ils ont les principales propriétés de la morphine.

Comparaison de la puissance analgésique des différents morphiniques

Il existe une relation entre la dose administrée et l'effet analgésique obtenu, jusqu'à un plateau au niveau duquel l'antalgie est maximale. Ceci permet de définir la notion de **dose équi-analgésique** entre les morphiniques agonistes. **Ils sont classés en fonction de leur puissance :**

	Puissance analgésique	Dose (IM/IV) équi analgésique (en mg)
Codéine	1/50	500
Dextropropoxyphène	1/10	240
Péthidine	1 /5	100
Pentazocine "	1 /3	60
Méthadone	1	10
MORPHINE	1	10
Nalbuphine	1	10
Dextromoramide	2	5
Buprénorphine	X 25 à 50	0,1
Fentanyl	X 50 à 100	0.1

1 Pharmacocinétique

Absorption : per os elle est irrégulière et incomplète car **EPP hépatique important**

IM, SC : bonne et rapide (30 min)

péridurale : bonne

Distribution :

- périphérie : bonne et rapide
- BHE et BFP : variable selon la **lipophilie**
- => plus la molécule est lipophile et plus elle passe (morphine < fentanyl < buprénorphine)

- Liaison aux protéines plasmatiques variable selon la lipophilie
- **t_{1/2} : 3 à 4 heures** (sauf dextropropoxyphène 14 heures)

Métabolisme :

- rapide au niveau hépatique = conjugaison, déméthylation
- EPP important
- dérivés inactifs

sauf :

- ⇒ péthidine norpéthidine (convulsivante)
- ⇒ morphine 6 glucuronide : action analgésique très puissante

Élimination : **urinaire essentiellement**, sous forme conjuguée (sauf péthidine : élimination biliaire).

B.1 Les morphiniques mineurs (faibles)

Ces dérivés structurellement proches de la morphine possèdent des effets analgésiques plus ou moins intenses et une **activité antitussive puissante**.

Codéine (= méthylmorphine) CODOLIPRAN®

Elle est métabolisée pour une faible partie en morphine (environ 10 %) qui est responsable de son effet analgésique.

C'est pourquoi cette activité ne se manifeste qu'à partir d'une dose suffisante (60 mg chez l'Homme)

L'activité antitussive est antagonisée par la naloxone.

Dihydrocodéine DICODIN LP®

Elle donne également après déméthylation un composé reconnu par les récepteurs opiacés.

L'activité

antitussive est antagonisée par la naloxone.

Codéthylène (= éthylmorphine)

Elle est plus difficilement métabolisée, son action analgésique est très faible. L'activité antitussive est antagonisée par la naloxone.

Dextropropoxyphène ANTALVIC® PROPOFAN®

Analgésique opioïde de structure proche de la méthadone

⇒ agoniste des récepteurs opiacés

Tramadol TOPALGIC®

Analgésique opioïde actif par :

⇒ fixation sur le **récepteur μ**

⇒ **inhibition de la capture de la noradrénaline et de la sérotonine**

Le tramadol a un effet opioïde agoniste associé à un effet monoaminergique central, potentialisant ainsi l'action des systèmes anti-nociceptifs endogènes particulièrement au niveau de la corne dorsale de la moelle.

Ce produit doit donc être utilisé avec précautions en cas d'association avec les antidépresseurs. Sa puissance est équivalente à celle de la codéine. Il est le seul antalgique morphinique de palier II disponible sous forme injectable (perfusions en IV lente sans dépasser 100 mg toutes les 4 heures).

Note : La codéine et ses dérivés sont également indiqués comme **antitussifs**.

Dextrométorphane, pholcodine, noscapine

produits uniquement antitussifs

MAIS action sur des récepteurs différents de ceux mis en oeuvre par les opiacés car cette activité n'est pas antagonisée par la naloxone.

Note : la **noscapine a un effet bronchodilatateur**.

1 Indications

Traitement des **douleurs modérées** à intenses et/ou ne répondant pas aux antalgiques de palier 1.

- codéine **CODOLIPRANE®**
- dihydrocodéine **DICODIN LP®**
- dextropropoxyphène **ANTALVIC®**,
- tramadol **TOPALGIC®**

Section 5 item 10

Traitement symptomatique des **toux non productives** gênantes

- codéine **NEOCODION®**
- codéthyline **CODETHYLINE®**
- noscapine **TUSSISEDAL®**
- dextrométorphane **DRILL®**
- pholcodine **RESPILENE®**

2 Effets secondaires

- constipation
- somnolence
- sensation vertigineuse
- nausées
- dépression respiratoire (modérée aux doses thérapeutiques) ⇒ rare
- aux doses supra thérapeutiques : risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal

3 Précautions d'emploi

- Eviter toute utilisation prolongée à forte dose
- grossesse (1° trimestre, voisinage du terme) et allaitement

4 Interactions médicamenteuses

CI :

Agonistes-antagonistes morphiniques

⇒ risque de syndrome de sevrage et d'inefficacité du morphinique

IMAO sélectifs et non sélectif de type A (dextrométorphane)

AD :

alcool : ↓ vigilance par majoration de l'effet sédatif

fluidifiants bronchiques (pour les produits antitussifs)

A surveiller

autres morphiniques

autres dépresseurs du SNC

5 Contre-indications

- enfant < 30 mois
- insuffisance respiratoire
- toux productive, asthme
- hypersensibilité

B.2 Les morphiniques majeurs (morphiniques purs et agonistes-antagonistes utilisés comme agonistes)

⇒ Ce sont des **stupéfiants**

Cas particuliers

Méthadone

Très bon analgésique ⇒ pourrait remplacer la morphine mais **n'a pas l'AMM en France**
Commercialisée en France uniquement pour le traitement **sustitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.**

Buprénorphine

Ce n'est pas un stupéfiant (*produit inscrit à la liste 1*).

Il a l'AMM pour **2 indications** :

- ⇒ Le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de 2^o pallier
- ⇒ Le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés

1 Indications

- douleurs aiguës intenses (OAP, IDM, coliques, etc) et/ou rebelles aux antalgiques de pallier 1 ou 2
- douleurs chroniques non cancéreuses
- douleurs cancéreuses
- anesthésiologie : induction et entretien des anesthésies générales FENTANYL®, neuroleptanalgie.

Hors AMM (pour la morphine) : syndrome de sevrage du nouveau-né de mère toxicomane aux opiacés
(0,02 à 0,04 mg/kg/dose par voie orale, 6 à 8 fois par jour puis diminuer progressivement).

2 Effets secondaires

dépression respiratoire centrale dose dépendante (↓ sensibilité CO₂) :

- dyspnée
- apnée
- dépression du réflexe de la toux
- bronchoconstriction (par libération des histaminolibérateurs)

effets digestifs

- **dépression du centre du vomissement** à fortes doses (à faibles doses, c'est l'inverse !) => effet antiémétique
- **constipation** (↓ péristaltisme intestinal, ↓ sécrétions digestives)
- nausées à faibles doses
- spasme des voies biliaires

SNC

- euphorie, dysphorie, hallucination, somnolence, confusion mentale, vertiges
- manifestations **hypothalamo-hypophysaires** (↓ FSH, LH, ACTH et ↑ prolactine, ADH)

Dépendance **physique et psychique** d'apparition rapide 1 à 2 semaines avec **syndrome de sevrage** :

- ⇒ sueurs
- ⇒ larmoiement, rhinorrhée, mydriase
- ⇒ diarrhées, vomissements, crampes abdominales
- ⇒ céphalées, asthénie, anxiété, agitation HTA, tachycardie

Section 5 item 10

Accoutumance

La tolérance ou accoutumance est la nécessité d'augmenter les doses pour maintenir l'effet thérapeutique.

Elle peut être prévenue par la **rotation des opioïdes**.

Au niveau cardiaque : dépression cardio-vasculaire (bradychardie, hypotension)

Métabolisme :

- ↑glycémie (↑ des catéchols surrénaliennes)
- rétention urinaire (↑ ADH, blocage des sphincter)

Hypertension intra crânienne

3 Interactions médicamenteuses

CI :

Agonistes-antagonistes morphiniques sont contre-indiqués avec tous les morphinomimétiques

⇒ risque de syndrome de sevrage et d'inefficacité du morphinique

naltrexone

IMAO sélectifs ou non

AD :

Alcool : ↓ vigilance par majoration de l'effet sédatif

Morphiniques (même mineurs et antitussifs) : ↑ dépression respiratoire

Psychotropes (IMAO, tricycliques, dépresseur SNC, neuroleptiques) : somnolence, confusion, convulsions, HTA

β bloquants : hypotension orthostatique

Clonidine, antihistaminiques H1 : ↑ dépression centrale

A surveiller :

- cimétidine (risque de surdosage)
- primidone MYSOLINE®
- miansérine ATHYMIL® (dépression centrale)
- curarisant (blocage neuromusculaire)
- anticholinestérasique (antimyasthéniques) MESTINON®, NEOSTIGMINE®

4 Contre-indications

- Insuffisance respiratoire décompensée, pneumopathies obstructives
- IHC sévère
- syndrome abdominal aigu d'étiologie non connue
- traumatisme crânien, HT intracrânienne convulsions
- intoxication alcoolique et délirium tremens
- hypersensibilité

5 Précautions d'emploi

Les morphiniques doivent être utilisés avec précaution dans les cas suivants :

- **Insuffisance Rénale** : posologie réduite en début de traitement et attention avec la morphine :
métabolite actif
éliminé par voie rénale
- **Insuffisance Respiratoire**
- Personnes fragiles en particulier la personne âgée et l'enfant
- Constipation : s'assurer de l'absence de syndrome occlusif
- Hypertension intracrânienne
- Grossesse et allaitement

Les antagonistes morphiniques

Les Antagonistes purs agissent par **compétition spécifique** au niveau des récepteurs morphiniques.

1 La Nalorphine NALORPHINE®

Antidote morphinique (ou antimorphinique), la Nalorphine est un **agoniste-antagoniste** utilisé comme antagoniste.

Ce produit va **antagoniser de manière spécifique et compétitive les effets déprimeurs des opiacés** (dépression respiratoire, myosis, état comateux), mais sans action sur certains de leurs effets stimulants (excitation, convulsions).

La nalorphine a aussi des **propriétés d'agoniste** : si on l'utilise seule, effet morphinomimétique.

Ces propriétés permettent de combattre les manifestations de l'intoxication aiguë des opiacés .

Le **délai d'action est quasi-immédiat** (20 secondes !) et la durée d'action est de 1 à 4 heures par voie I.V.

Le métabolisme est hépatique et l'élimination urinaire à 90% sous forme de métabolites.

Indications

- dépression respiratoire importante due aux opiacés (*voie IV ou IM*)
- dépression respiratoire néonatale secondaire à l'administration de morphiniques chez la mère :
 - ⇒ **prophylaxie** : injection IV ou IM à la mère 15 mn avant l'accouchement (10 à 15 mg)
 - ⇒ **curatif** : injection dans la veine du cordon ombilical (0.5 à 1 mg)

2 La Naloxone NARCAN®

Antagoniste pur, spécifique et compétitif des morphiniques, n'ayant donc aucun effet chez un sujet non traité par un morphinique. Elle **antagonise** de manière spécifique et compétitive les effets déprimeurs des opiacés (dépression respiratoire, myosis, analgésie).

Pharmacocinétique

- en I.V., délai d'action de 30 secondes à 2 minutes, durée : 20 à 45 minutes.
- en I. M. ou S.C., délai d'action de 3 à 30 minutes, durée 2 à 3 heures.

Métabolisme hépatique rapide avec cycle entéro-hépatique et élimination urinaire (70% en 24 heures).

Attention : risque de déclenchement d'un **syndrome de sevrage** chez les sujets en état de dépendance aux opiacés et de HTA, tachycardie ou oedème pulmonaire en cas de réversion trop rapide des effets des morphiniques chez les sujets atteints d'affections cardiovasculaires graves.

Indications

- **diagnostic différentiel des comas toxiques** (0.4mg voie IV)=> **pas d'intoxication morphinique** si l'état clinique n'est pas modifié.
- **traitement des intoxications aiguës par des opiacés** (0.4 mg voie IV)
- **dépression respiratoire néonatale d'origine morphinique** (0.01 mg voie IV ou M mais délai d'action plus long dans ce cas).
- **anesthésiologie : traitement des dépressions respiratoires dues aux morphiniques en fin d'intervention** (1 à 24g/kg).
- confirmation de la **non-dépendance aux opiacés chez le toxicomane sevré** (0.2 mg voie IV)

3 La Naltrexone NALOREX®

C'est un **antagoniste** spécifique des opiacés, actif par voie orale et qui **n'entraîne pas de dépendance**.

Elle supprime les effets habituels des opiacés (euphorie, dépendance, myosis) recherchés par les toxicomanes (entre autres).

Utilisée **uniquement dans le traitement de soutien en consolidation après cure de sevrage des opiacés et en prévention tertiaire pour éviter les rechutes**.

Ce produit exerce un effet antagoniste prolongé **pendant 48 à 72 heures** ;il faut attendre 48h après arrêt de la naltrexone pour administrer des morphiniques (ex : anesthésie générale).

On l'utilise également en traitement de soutien après sevrage de l'alcool chez les sujets alcoolodépendants (**REVIA®**)