

MORPHINE : TABOUS ET REALITES

Ali Cherif

H. Charles Nicolle Tunis

ali.cherif@rns.tn

Depuis au moins 2500 ans, le *papaver somniferum*, plus exactement le liquide extrait de la graine de ce *pavot*, est utilisé à titre antalgique. En 1806, Serturmer purifie l'un des alcaloïdes du pavot et le dénomme Morphine, de « Morphée », dieu grec des rêves. La Morphine reste aujourd'hui l'opiacé de référence et le plus souvent prescrit.

I- Rappel Pharmacologique :

- L'action antalgique de l'opium fut imputée initialement à la capacité de la résine du pavot d'augmenter la « constance de l'âme », puis à celle de résister à l'écoulement douloureux du « fluide nerveux ».
- Depuis lors, l'explication de l'action antalgique des opiacés a pu être précisée grâce à la mise en évidence **des récepteurs opiacés endogènes** (1) dans les sites anatomiques impliqués dans l'intégration et le contrôle de la douleur (corne postérieure de la moelle épinière, tronc cérébral, thalamus médian, système limbique). Plusieurs types de récepteurs ont été mis en évidence, rendant compte des différents effets pharmacologiques. **Le contrôle de la douleur est sous la dépendance de récepteurs μ , particulièrement abondants dans la corne postérieure de la moelle**, comme en témoigne l'effet antalgique supérieure des opiacés administrés au contact de la moelle par voie intra thécale, avec un risque plus faible de dépression respiratoire.

L'identification des différents récepteurs morphiniques a permis de distinguer 4 groupes de molécules opiacées (Tableau I) dont seuls les 3 premiers possèdent des vertus antalgiques, les antagonistes étant consacrés au traitement des effets indésirables des médicaments des 3 autres groupes :

- Les agonistes purs,
 - Les agonistes partiels,
 - Les agonistes antagonistes,
 - Les antagonistes.
- L'effet antalgique (caractérisé par une élévation du seuil de perception de la douleur) peut s'accompagner d'une euphorie, d'une diminution de l'anxiété, voire d'une excitation. Cependant, à fortes doses, l'effet hypnotique prédomine. Tous les opiacés, y compris les opioïdes faibles, entraînent une somnolence à prendre en compte lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.
 - En outre, les opiacés possèdent des effets :
 - Neurovégétatifs centraux : effet déresseur respiratoire avec réduction de la fréquence et de l'amplitude des

mouvements respiratoires, effet antitussif et émétisant, myosis, hypotension avec bradycardie par action vagale ;

- Périphérique sur la musculature lisse : effet antidiarrhéique et constipation par réduction du tonus et du péristaltisme des fibres intestinales longitudinales, effet spasmogène avec augmentation du tonus des sphincters et facilitation du bronchospasme ;
- Liés à la propriété de franchir le placenta et de passer (à l'état de traces) dans la sécrétion lactée.

II- Médicaments disponibles :

On peut les classer en 3 groupes :

- Les opioïdes forts « agonistes purs » (Morphine et dérivés),
- Les opioïdes forts « agonistes partiels » (Buprénorphine) ou « agonistes antagonistes » (Pentazocine, Nalbuphine).
- Les opioïdes faibles (codéine, dextropropoxyphène)

1- Les opioïdes forts « agonistes purs » : Morphine et dérivés, Niveau III de l' OMS (fig1)

1-1 Morphine

Elle existe sous 2 formes : Le chlorhydrate et le sulfate de Morphine.

- Le Chlorhydrate de Morphine est commercialisé sous forme injectable (sous-cutanée, IM, IV, intrathécale, péridurale).
- Le sulfate de Morphine, disponible en thérapeutique en France depuis janvier 1988, en Tunisie depuis 1998 sous forme de Comprimés (Moscontin*) ou de gélules (Skénan*) tous à libération prolongée (durée d'action 12 heures) autorisant 2 prises quotidiennes seulement. Ceci s'avère très utile dans le traitement des douleurs chroniques, notamment cancéreuses. Ceci permet, sans grand risque, d'aller jusqu'à des posologies très élevées (de 1gr/j et plus) en fin d'évolution d'affections très douloureuses.

Le progrès majeur représenté par l'efficacité, la tolérance (même à très fortes doses) et la maniabilité du sulfate de Morphine a réduit considérablement le nombre des échecs de la thérapeutique antalgique et, de ce fait, contribue à solutionner le difficile problème de l'euthanasie pour douleurs intolérables.

1-2 Dérivés de la Morphine

1-2-1 Dérivés semi synthétiques (2): tels que la codéine employée aussi comme anti tussif.

1-2-2 Dérivés synthétiques :

- Péthidine (Dolosal*) utilisé par voie parentérale. Sa durée d'action est voisine de 4 heures. L'effet antalgique est 2 à 3 fois inférieur à celui de la Morphine.
- Dextromoramide (Palfium*) Existe sous forme de

comprimés Sa puissance antalgique est 6 à 10 fois supérieure à la morphine. Emploi actuellement limité du fait de sa durée d'action courte (environ 2 heures).

- Fentanyl : réservé presque exclusivement à l'anesthésie. Sa puissance antalgique est 50 à 100 fois supérieure à la morphine. Sa mise à disposition sous forme de patchs transdermique a permis son utilisation dans les douleurs cancéreuses.

Agonistes	Agonistes partiels	Agonistes-antagonistes
Codéine* Propoxyphène Dihydrocodéine * Oxycodone Morphine * Péthidine * Dextromoramide * Hydromorphone Héroïne ou Diamorphine Fentanyl * Méthadone * Oxymorphone Lévopharnol Sufentanil * Alfentanil *	buprénorphine *	Pentazone* Nalbuphine * butorphanol

Tableau I : Les 3 groupes principaux de molécules opiacées.

2- Opioides forts « agonistes partiels » ou « agonistes antagonistes » (niveau III de l'OMS) (2) :

Ces médicaments ont en commun un effet plafond surtout connu pour la Buprénorphine (Temgésic*), agoniste partiel : l'augmentation s'accompagne d'une augmentation de l'effet antalgique jusqu'à une certaine dose au-delà de laquelle l'effet antalgique n'augmente plus voire il diminue.

Le Temgésic se présente en ampoules injectable ainsi qu'en glossette sublinguale.

Les « Agonistes antagonistes » (tel que la Nalbuphine ou Nubain*) comme leur nom l'indique, antagonisent la Morphine. Leur association à la Morphine risque de diminuer leur effet antalgique.

Pour les agonistes partiels (Buprénorphine) cet antagonisme n'existe pas

mais comme la Buprénorphine ils se fixent très intensément aux récepteurs μ et κ , au point que si on les associe à un agoniste pur, celui-ci n'agira pas ou peu. Ceci est aussi valable pour les opioides faibles tels que la

codéine et le Dextropoxyphène qui sont aussi agonistes purs .

3- Opiïdes faibles « agonistes purs » : Dextropoxyphène et codéine (niveau II de l’OMS) (2)

Ils sont utilisés surtout en association avec le Paracétamol.

Le Dextropoxyphène : Dérivé de la Méthadone. Son effet antalgique est d’environ 10 fois inférieur à celui de la Morphine.

La codéine autrefois utilisée exclusivement comme antitussif, elle a une puissance analgésique 4 fois moindre que celle de la Morphine. Possédant une affinité très faible pour les récepteurs μ , son action est surtout liée à sa transformation hépatique en Morphine qui est variable d’un individu à l’autre.

Le Tramadol a l’avantage d’exister sous diverses présentations : comprimés, suppositoires et ampoules injectables.

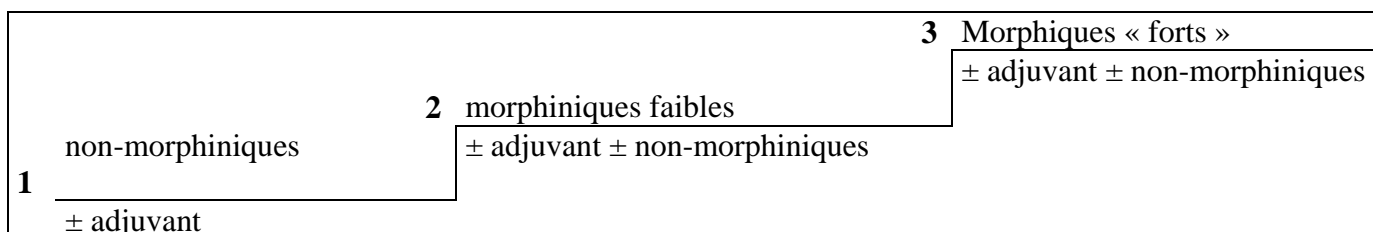


Fig. 1 : Echelle analgésique de l’OMS

III- Utilisation dans les douleurs chroniques.

L'utilisation des morphiniques pour le contrôle de la douleur cancéreuse est actuellement bien connu grâce notamment aux recommandations de l’OMS :

- La voie orale est la base du traitement de la douleur cancéreuse.
- Les produits sont administrés à heure fixe en tenant compte de la durée d'action des produits.
- Le prolongement du traitement ne peut se faire qu'après une évaluation régulière de son efficacité. L'échelle visuelle analogue étant le moins subjectif des moyens d'évaluation.
- Le choix des produit se fait par palier (fig1) en commençant par le plus faible antalgique et la plus faible dose. Une douleur très intense peut nécessiter le recours à un antalgique fort d'emblé. Le passage d'un morphinique à un autre doit tenir compte d'un facteur de conversion équivalant (tableau II).

molécule	Coefficient de conversion	Equivalent en morphine
Morphine	1	
Codéine	1/6	60mg de codéine = 10mg de morphine
d-propoxyphène	1/8	80mg de d-propoxyphène = 10mg de morphine
péthidine	1/5	50mg de péthidine = 10mg de morphine
bupénorphine	30 à 50	0,2mg de bupénorphine = 6 à 10mg de morphine
dextromoramide	2	5mg de dextromoramide = 10mg de morphine
hydromorphone	8	8mg d'hydromorphone = 64 mg de morphine
méthadone	2	5mg de méthadone = 10mg de morphine

Tableau II : MORPHINIQUES PAR VOIE ORALE : COEFFICIENTS DE CONVERSION APROXIMATIFS (11)

IV- Utilisation dans les douleurs aiguës.

La morphine a eu un regain d'intérêt grâce à son utilisation pour la douleur post opératoire. Plusieurs voie et techniques d'administration ont été développés.

- La voie IV essentiellement au cours de la titration au réveil anesthésique. Cette technique consiste à injecter des bolus IV de 3mg environ de Chlorhydrate de Morphine toute les 5 min jusqu'à obtenir une baisse de l'intensité de la douleur caractérisée par un score EVA (échelle visuelle analogue) inférieur à 30mm.
- L'algésie auto contrôlée par le Patient (PCA)
- La voie sous cutanée.
- La voie péridurale
- La voie intrathécale

V- Effets indésirables.

Ils sont très variables d'un individu à l'autre :

- Constipation : lors d'utilisation prolongée (3). Il faut s'assurer que ce sont bien les morphiniques qui en sont responsables. Il faut assurer un traitement d'abord prophylactique (anticiper) de cette complication fréquente.
- Nausées et vomissements dus à une action centrale. Peut se voir surtout en début de traitement (4). Un traitement symptomatique anti émétique en viens à bout généralement.
- Prurit
- Rétention urinaire : plus fréquente chez le sujet âgé, lorsque existe un adénome prostatique et quand la morphine est utilisée par voie spinale

(5,6). Il peut être nécessaire de faire un sondage vésical évacuateur. C'est un incident qui disparaît généralement après un certain temps d'utilisation.

- Sédation : Fréquente en début de traitement mais comme pour les effets précédents, il se produit rapidement une tolérance en quelques jours à quelques semaines. Il faut l'interpréter en fonction du déficit en sommeil, fréquent chez des malades dont la douleur n'était pas contrôlée. Un malade qui ne dormait pas parce que algique va naturellement récupérer sa dette de sommeil une fois soulagé. L'ascension progressive des doses en fonction de l'évaluation de l'efficacité du traitement permet en général d'éviter cet incident.
- Confusion et délires : peut s'observer aussi en début de traitement en particulier chez les personnes âgées. Il est habituellement passager. Ceci dit et devant de tels signes il faut toujours chercher une autre explication telles qu'un sepsis ou un désordre métabolique.
- La dépression respiratoire : C'est l'effet secondaire qui inquiète le plus. Elle est fonction de la dose. Ce sont les malades aux antécédents respiratoires et âgés qui sont les plus exposés. Une tolérance se développe rapidement (7). Tant que la douleur persiste les morphiniques ont peu de chance de provoquer une dépression respiratoire : en effet la douleur agit en tant qu'antagoniste physiologique de la dépression respiratoire.

L'ascension progressive des doses en fonction de l'évaluation de l'efficacité du traitement (en évitant de dépasser le but) permet en général d'éviter cet incident.

VI- La tolérance :

C'est le phénomène responsable de la moindre sensibilité d'un organisme à des doses équivalentes répétées dans le temps d'un même produit. La persistance d'une douleur évite ces phénomènes. Ceci ne doit pas être confondu avec la dépendance psychique (toxicomanie). Chez le cancéreux la nécessité d'augmenter progressivement les doses est plus tôt expliqué par une progression de la maladie que par un phénomène de tolérance.

VII- La Dépendance :

1. La dépendance physique :

C'est une adaptation physiologique de l'organisme à la présence d'un morphinique. Elle se manifeste lors d'un sevrage par l'apparition d'une irritabilité, de sueurs, anxiété, nausées, crampes abdominales, diarrhées... Si un traitement morphinique doit être arrêté, il faut le faire de façon progressive surtout si les doses absorbées sont importantes : diminution initiale à la moitié des doses initiales pendant 2 jours, puis du quart de la dose restante tous les 2 jours jusqu'à arriver à 30 mg/j qui seront maintenus pendant 2 jours avant de les arrêter (8).

2. La dépendance psychique :

Il s'agit d'un besoin impérieux de s'administrer des morphiniques pour bénéficier d'autres effets que l'effet antalgique. C'est un phénomène rare quand il est administré au long cours chez les cancéreux. Sa fréquence est de l'ordre de 1/10 000 (9.10). Le problème ne se pose en fait que chez les malades connus toxicomanes reconnus généralement par un besoin de doses initiales anormalement élevées par rapport à l'intensité de la douleur et l'évolutivité de leur maladie.

VIII- Conclusion :

En 2005 il n'est plus permis de douter de la réalité de la Morphine comme médicament de base dans la gestion de la douleur. Les règles de prescription actuellement bien codifiées doivent faciliter et encourager les médecins, confrontés à la douleur dans toutes ses formes, à l'utiliser.

La grande hantise à la prescription de cette molécule, représentée surtout par les risque de dépression respiratoire, la dépendance physique ou psychique est actuellement contournée grâce à une meilleure connaissance de leur mécanismes physiopathologiques et à une précision de leurs cadres nosologiques.

Références

- 1- Adams JU, Paronis CA, Holtzman SG. Assessment of relative intrinsic activity of μ opioid analgesics in vivo. *J. Pharmacol. Exp Ther* 1990,255: 1027-1032
- 2- Bovill JG. Pharmacokinetics of opioids agonists and antagonists In: PF White. Kinetic of anesthetic drugs in clinical anaesthesiology. London. Baillière Tindall, 1991: 593-613.
- 3- Twycross RG, Lack SA. Symptom control in far advanced cancer. In: Pain relief. Pitman, London, 1984.
- 4- Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *Pain symptom manage*, 1990, 5: 363-367.
- 5- Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*; 1984, 61:276-310.
- 6- Dray A. Epidural opiates and urinary retention: new models provide new insights. *Anesthesiology*, 1988, 68(3):323-324.
- 7- Foley KM. Clinical tolerance to opioids. In: Basbaum AI, Besson JM. (eds) Towards new pharmacotherapy of pain. Chichester, Jhon Wiley, 1991: 181-204.
- 8- American pain society. Principles and analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain: a concise guide to medical practice. IL. American pain society, 1992.
- 9- Porter J, Jick H Addiction rare in patients treated with narcotics. *N. Engl. J. Med*, 1980:302.

10-Portenoy RK, Payne R. Acute and chronic pain. In: Lowinson JH(eds). Substances abuses: a comprehensive textbook (2nd edt). Baltimore. Williams and Wilkins, 1992: 691-721.

11- L Brasseur. Douleur du cancer. Principes du traitement. In : Douleurs, L. Brasseur, M. Chauvin, G. Guilbaud. Maloine, Paris 1997.