1. DEFINITIONS

**OPIUM :** extrait de la plante (pavot) Papaver somniferum

**OPIACÉS :** terme plus ancien, s’applique aux substances morphiniques synthétiques qui ont une structure non peptidique

**OPIOÏDES :** toute substance, endogène ou synthétique, qui produit des effets similaires à la morphine et qui sont bloqués par un antagoniste (naloxone)

1. CLASSIFICATION DES OPIOÏDES

**Naturels**

* Morphine
* Codéine
* Thébaïne
* Papavérine

**Semi-synthétiques**

* Héroïne
* Buprénorphine

**Synthétiques**

* + Fentanyl
  + Méthadone

1. RÉCEPTEURS OPIOÏDES

Types de récepteurs opioïdes :

* 1. Mu : μ
  2. Delta : δ
  3. Kappa : κ
  4. ORL1 (opioid receptor-like 1)

Peptides endogènes : β-endorphines, endomorphines, enképhalines, dynorphines et nociceptine

1. MECANISME D’ACTION

Les morphiniques exercent leur action en se fixant de façon réversible sur des récepteurs spécifiques, saturables : μ mu, δ delta, κ kappa**,** σ sigma

**L’effet pharmacologique obtenu dépend en partie du type de récepteur occupé.**

Ces récepteurs sont localisés principalement dans le système nerveux central, en particulier au niveau de la corne dorsale de la moelle.

1. MECANISME D’ACTION CELLULAIRES DES OPIOÏDES

Récepteurs appartiennent à la famille des **protéines G** (Gi/o)

Inhibent l’adénylate cyclase et donc le contenu intracellulaire en AMPc

Permettent l’ouverture de canaux potassiques (hyperpolarisation)

Inhibent l’ouverture de canaux calciques (Potentiel d’action)

Réduction de l’excitabilité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs

**Effets inhibiteurs au niveau cellulaire**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. **Récepteur μ** | 1. **Récepteur** κ | 1. **Récepteur** δ **(non spécifiques)** |
| 1. Analgésie supra-spinale | 1. Analgésie supra-spinale | 1. Dysphorie |
| Dépression respiratoire | Dépression respiratoire | Hallucination |
| Euphorie | Sédation | Stimulations psychomotrices |
| Dépendance physique | Myosis | Vasoconstriction |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Analgésie | μ | δ | κ |
| Supra-spinale | +++ | - | - |
| spinale | ++ | ++ | + |
| périphérique | ++ | - | ++ |
| Dépression respiratoire | +++ | ++ | - |
| Constriction pupillaire | ++ | - | + |
| Motilité GI réduite | ++ | ++ | + |
| Euphorie | +++ | - | - |
| Dysphorie | - | - | +++ |
| Sédation | ++ | - | ++ |
| Dépendance physique | +++ | - | + |

1. CLASSIFICATION

Les morphiniques se répartissent en deux classes :

* Les agonistes purs ou morphinomimétiques
* Les agonistes antagonistes.

De nombreuses caractéristiques les opposent, qu'il s'agisse de la relation dose-effet ou de l'antagonisation des actions des morphinomimétiques par les agonistes antagonistes.

Ces distinctions déterminent également des utilisations très différentes.

1. AGONISTES ET ANTAGONISTES OPIOÏDES

**Agonistes purs**

* morphine, fentanyl, mépéridine
* agonistes faibles = codéine, méthadone, dextropropoxyphène

**Agonistes partiels et agoniste-antagonistes mixtes**

* nalorphine, pentazocine, buprénorphine, nalbuphine

**Antagonistes**

* naloxone, naltrexone

Les morphiniques agonistes ont les mêmes propriétés pharmacologiques dépendantes de la dose et concernent notamment :

* L’analgésie,
* La dépression respiratoire
* Et les effets digestifs.

Ils diffèrent entre eux principalement par :

* La puissance d'action
* et les durées et délais d'action.
* Ces derniers éléments sont déterminés par :
  + les propriétés au niveau des récepteurs morphiniques
  + et la diffusion tissulaire.

1. ***Relation propriétés physicochimiques et diffusion dans le système nerveux central***

Les chronologies d'action des morphiniques dépendent de leurs diffusions respectives dans le système nerveux central (SNC).

La fraction diffusible est la **fraction libre** (non fixée aux protéines plasmatiques) et **non ionisée**.

Elle dépend du degré de fixation aux protéines plasmatiques et du pKa .

Les morphiniques sont tous des bases faibles.

La diffusion de la base non liée aux protéines (fraction diffusible) dépend de deux facteurs :

* la liposolubilité
* le volume du compartiment central.

La diffusion des morphiniques de part et d'autre de la barrière hémato encéphalique est passive, elle répond au gradient de concentration transmembranaire et s'effectue d'autant plus rapidement que la molécule est plus liposoluble.

Ainsi, quand l'agent est très liposoluble, la diffusion transmembranaire est importante et l'équilibre de concentration est rapidement atteint entre le plasma et le SNC.

En revanche, quand le morphinique est peu liposoluble, l'équilibre ne peut pas être atteint.

**Les morphiniques diffèrent par leur liposolubilité**.

La morphine est la moins liposoluble, les autres morphiniques sont beaucoup plus liposolubles.

Le volume du compartiment central (V1) est également déterminant de la quantité de molécules diffusant dans le SNC puisque cette diffusion est dépendante de la concentration.

Plus V1 est réduit et plus la concentration initiale du médicament dans ce compartiment est élevée.

Exemple :

L'alfentanil a un V1 particulièrement petit, comparé au fentanyl et au sufentanil, si bien que les concentrations initiales équivalentes à une même dose injectée sont 7 fois plus importantes pour l'alfentanil que pour le fentanyl et le sufentanil

1. ***Demi-vie d'élimination, volume de distribution et clairance plasmatique***

Comme pour tous les médicaments, la demi-vie d'élimination est proportionnelle au volume de distribution (Vd) et inversement proportionnelle à la clairance totale (Cl).

Le volume de distribution des morphiniques est principalement constitué par le territoire musculaire du fait de sa vascularisation.

Ces distributions et redistributions du morphinique dans les muscles dépendent également de leur liposolubilité (plus le morphinique est liposoluble et plus grand est le Vd).

1. ***Propriétés pharmacodynamiques***
2. **Actions sur le système nerveux central**

Les morphiniques peuvent soit inhiber, soit stimuler le SNC.

La dépression du SNC :

* l'analgésie,
* la dépression respiratoire,
* la somnolence
* certaines modifications électroencéphalographiques.

Les actions excitatrices :

* myosis,
* les nausées et vomissements
* possibilité d'activation du système limbique (amygdale et hippocampe)
  1. ***Analgésie***

L'analgésie est

* intense,
* constante,
* dépendante de la dose
* se manifeste à l'égard de tous les types de douleurs.

L'action antinociceptive se caractérise expérimentalement par une augmentation des seuils nociceptifs quel que soit le test utilisé :

* thermique,
* chimique,
* électrique,
* à la pression.

Ce qui différencie principalement les analgésiques de cette même classe est la puissance d'action ou autrement dit la dose équiactive.

Les délais d'apparition et les durées de l'analgésie diffèrent également avec le morphinique

* 1. ***Actions psychomotrices***

Les morphiniques peuvent être à l'origine de deux comportements opposés :

* soit un état de sédation, fréquent quand le morphinique est administré chez les patients douloureux ;
* soit un état d'agitation psychomotrice plus particulier à certains terrains : vieillards, enfants jeunes, sujets cachectiques
  1. ***Actions psychoaffectives***

Les réactions psychoaffectives peuvent être également de deux natures différentes :

Le plus souvent, (les sujets algiques++) :

* euphorie,
* impression de bien-être associé à une dépression de l'émotivité et de l'agressivité ;

Plus rarement,

* dysphorie
* impression générale de malaise,
* angoisse
* hallucinations
  1. ***Actions hypnotiques***

Les morphiniques altèrent le niveau de vigilance par une dépression sélective du SNC, exercée probablement sur le système limbique

1. **Actions respiratoires**
   1. ***Dépression respiratoire***

Les morphinomimétiques provoquent une réduction dose-dépendante de la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques.

La perte de sensibilité de ces centres au CO2 apparaît dès les plus faibles doses analgésiques.

Les morphiniques dépriment aussi les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire, qui se traduit par :

* une bradypnée,
* une prolongation de l'expiration
* et une respiration périodique de type Cheynes-Stokes.

Au-delà d'une certaine dose une apnée apparaît.

A la bradypnée s'associe une augmentation compensatrice du volume courant, insuffisante pour éviter une hypercapnie.

Après administration rachidienne chute du volume courant à la suite d'une probable dépression spécifique des neurones de la motricité intercostale. La traduction clinique de la détresse respiratoire est, dans ces cas, une polypnée superficielle.

Cette action dépressive respiratoire évolue parallèlement à l'analgésie morphinique et elle est indissociable d'elle.

Elle est constamment associée à une baisse importante du degré de vigilance.

Certains facteurs peuvent influencer l'intensité et la durée de la dépression respiratoire des morphinomimétiques :

* l'âge : les personnes âgées sont plus sensibles aux effets dépressifs respiratoires et sédatifs que les sujets plus jeunes ;
* la douleur : la douleur antagonise la dépression respiratoire des morphiniques
  1. ***Rigidité thoracique***

***À quel moment ?***

* précède quelquefois la perte de conscience.
* durant la phase de réveil.

***Conséquences ?***

* diminution importante de la compliance thoracique rendant impossible l'insufflation pulmonaire.

***Incidences ?***

* fonction de la rapidité et de la puissance d'action du morphinique,
* et pour un même morphinique avec la dose et la vitesse d'injection.

***Prévention ou antagonistaion?***

* injection d'un curare qui doit toujours être inclus dans le protocole anesthésique des doses fortes de morphiniques.
  1. ***Bronchoconstriction***

Elle est en rapport avec :

* une action directe exercée sur le muscle lisse bronchique,
* associée pour certains morphiniques à l'histaminolibération.

Ainsi, la morphine et la péthidine créent plus souvent des épisodes de dyspnée asthmatiforme que le fentanyl.

En fait, ce qui est habituellement attribué à un bronchospasme sous fentanyl n'est autre qu'une rigidité thoracique.

* 1. ***Dépression de la toux***

Les morphiniques dépriment également les centres de la toux.

Cette action apparaît dès les plus faibles doses.

Pas de relation entre la dépression de la respiration et la diminution de la toux.

Elle permet la bonne tolérance des sondes trachéales mais expose, chez les patients en ventilation spontanée, aux risques d'encombrement bronchique

1. **Actions cardiovasculaires**

Les morphiniques, par comparaison avec les anesthésiques généraux, ont peu d'actions cardiovasculaires

* 1. ***Actions sur la fréquence cardiaque***

Les morphiniques créent habituellement une bradycardie sinusale dont le mécanisme est une stimulation du noyau du X au niveau du plancher du 4e ventricule.

L'atropine supprime la bradycardie des morphiniques

* 1. ***Actions sur les vaisseaux***

Les morphiniques histaminolibérateurs créent une vasodilatation artériolaire et veineuse, dépendante de la dose. Dans ce cas, le blocage des récepteurs H1 et des récepteurs H2 antagonise cet effet hypotenseur.

Les autres morphiniques ne modifient ni la précharge, ni la postcharge quand le système sympathique n'est pas hyperstimulé.

En revanche dans le cas inverse, comme au cours d'une hypovolémie, la dose la plus faible d'un morphinique majore l'hypotension artérielle par diminution centrale de cette hyperéactivité sympathique.

* 1. ***Actions sur la contractilité myocardique***

A l'exception de la péthidine, les morphinomimétiques ne sont pas responsables en clinique d'une dépression de la contraction myocardique même après de fortes doses

1. **Actions sur le tube digestif**

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables fréquemment observés au cours d'un traitement morphinique puisqu'ils surviennent avec une fréquence de 20 à 60 %, aussi bien durant la période postopératoire qu'à l'initiation d'un traitement pour douleur chronique.

Cette incidence est identique avec toutes les voies d'administration. Néanmoins, les morphiniques varient dans leur capacité à produire des nausées et des vomissements chez un individu donné.

Ainsi, il est logique de changer de morphinique à dose équianalgésique quand un patient développe des nausées/vomissements.

Les mécanismes des nausées et des vomissements produits par les morphiniques sont centraux et périphériques.

L'action centrale principale est la stimulation de la zone chémoréceptrice au niveau de l'area postrema.

Toute stimulation supplémentaire de cette zone, - telles les afférences vestibulaires mises en jeu au cours de la déambulation -, majore l'incidence des vomissements des morphiniques ce qui explique que les nausées et vomissements soient très marqués durant la période postopératoire d'anesthésie ambulatoire.

Mécanisme demeure encore inconnu.

Atonie des fibres longitudinales gastriques et l'hypertonie du pylore => **retard à la vidange gastrique** par :

* Présence d'un grand nombre de récepteurs morphiniques au niveau gastro-intestinal (l'antre gastrique+++)
* Production de 5-hydroxytryptamine dans le tissu gastro-intestinal par la morphine sont en faveur d'un mécanisme périphérique.
* TRT : Les neuroleptiques, à doses faibles, (l'halopéridol et le dropéridol)
* Le métoclopramide est + ou - actif.
* L'action d'atonie des fibres longitudinales et d'hypertonie des fibres circulaires et des sphincters sur le reste du tube digestif explique la **constipation**, et **l'hyperpression dans les voies biliaires.**

1. **Actions sur l'appareil urinaire**

Augmente le tonus des fibres circulaires du sphincter vésical.

Diminue la tonicité et l'activité des fibres longitudinales.

Ces actions s'observent le plus fréquemment par voie médullaire, et sont à l'origine de la rétention d'urines.

L'incidence est de 10 à 20 % pour une dose de 4 mg de morphine par voie péridurale.

Prévention : α2 adrénergiques et α1 antagonistes

1. **Actions sur l'œil**

**Effet myotique par stimulation centrale**du noyau parasympathique d'Edinger-Westphal du nerf moteur oculaire commun (III).

A doses fortes, les pupilles deviennent punctiformes.

Le myosis des morphiniques est inhibé par :

* l'atropine,
* les ganglioplégiques
* la naloxone.

1. **Tolérance, dépendance physique et assuétude**

Ces différentes manifestations sont le fait de prises répétées de morphiniques et apparaissent à la suite d'un arrêt brutal de l'administration de morphiniques ou de la prescription d'un antimorphinique, tout facteur pouvant faire apparaître un syndrome de sevrage.

Ces trois termes correspondent à des phénomènes distincts qui peuvent ne pas être associés.

*La tolérance*, ou *accoutumance* : **nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets**.

L'ensemble des actions des morphiniques, y compris la dépression respiratoire, tend à s'atténuer pour une dose donnée.

En fait, il est souvent difficile en cas de douleurs chroniques de distinguer l'accoutumance véritable du renforcement du processus douloureux.

Néanmoins, dans les modèles expérimentaux, il a été montré que la tolérance peut apparaître rapidement, en quelques jours.

La même constatation a été notée chez les malades de réanimation.

Cette tolérance peut apparaître seule, sans dépendance physique et sans assuétude.

*La dépendance physique* : **état physiologique caractérisé par un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de l'administration de morphiniques.**

Les premières manifestations comprennent

Larmoiement, rhinorrhée, sueurs, tachycardie.

Puis se développent progressivement en 12 à 72 heures les éléments suivants : crampes abdominales, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, déshydratation et tendance à l'acidose métabolique, mydriase, torpeurs entrecoupées de phases brutales d'agitation, agressivité, instabilité excessive, hypotension artérielle.

*L'assuétude* ou " addiction " : **dépendance psychique éprouvée comme un état de besoin ou de compulsion qui presse le sujet à répéter indéfiniment l'administration du produit afin d'en percevoir les effets psychiques et quelquefois afin d'éviter l'inconfort du sevrage**.

La tolérance peut être présente ou absente.

Phénomène distinct de la tolérance et de la dépendance physique.

L'assuétude est l'une des craintes classiquement développée par certains médecins, pour ne pas prescrire un traitement antalgique morphinique.

En fait, quand le morphinique est prescrit de manière appropriée, l'assuétude d'origine iatrogène est exceptionnelle (dans une étude 4 cas pour 12 000 patients).

1. **Actions sur le fœtus**

Les morphiniques diffusent au travers de la barrière placentaire.

Le rapport fœto-maternel dépend de la fixation protéique et du pH plasmatique du fœtus. Comment ?

Comme pour toutes les bases faibles, le rapport fœto-maternel est très élevé (proche de 1) en cas de souffrance fœtale

**Évolution des concentrations au niveau du compartiment effet**

**Temps de décroissance des concentrations au niveau du compartiment effet**