

# Les Morphiniques

Professeure Karine Nouette-Gaulain

# Histoire



# Histoire

- Les Mésopotamiens -5000 av JC, Les Egyptiens, Les Grecs, Les Romains...
- T. Sydenham (1624-1689): Laudanum
- F. W. Sertürner (1783-1841): Morphine (1805)
- Xxème: récepteurs, ligands, peptides endogènes

# Classification

- **les antalgiques anti-nociceptifs (douleurs nociceptives) :**
  - non-opioïdes (paracétamol, AINS)
  - **opioïdes** (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl)
  - cannabinoïdes
- les anti-hyperalgésiques (douleurs neuropathiques centrales ou autres situations hyperalgiques) :
  - antagonistes des récepteurs NMDA-acide N-méthyl D-aspartique (kétamine)
  - antiépileptiques gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline, lamotrigine)
  - néfopam

*Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs 2012 ; 13(S1) :A31.*

# Classification

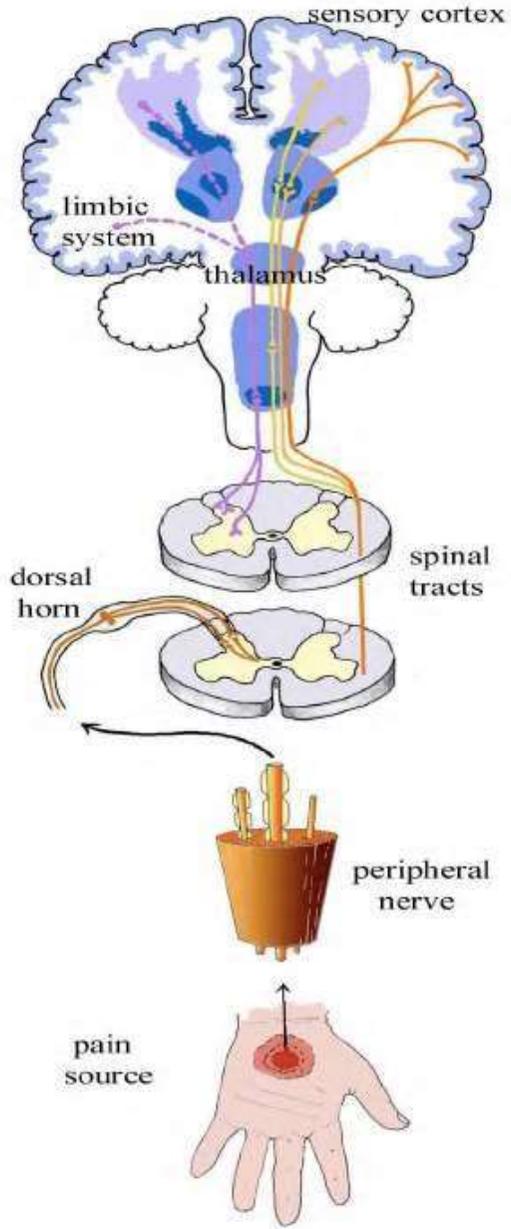
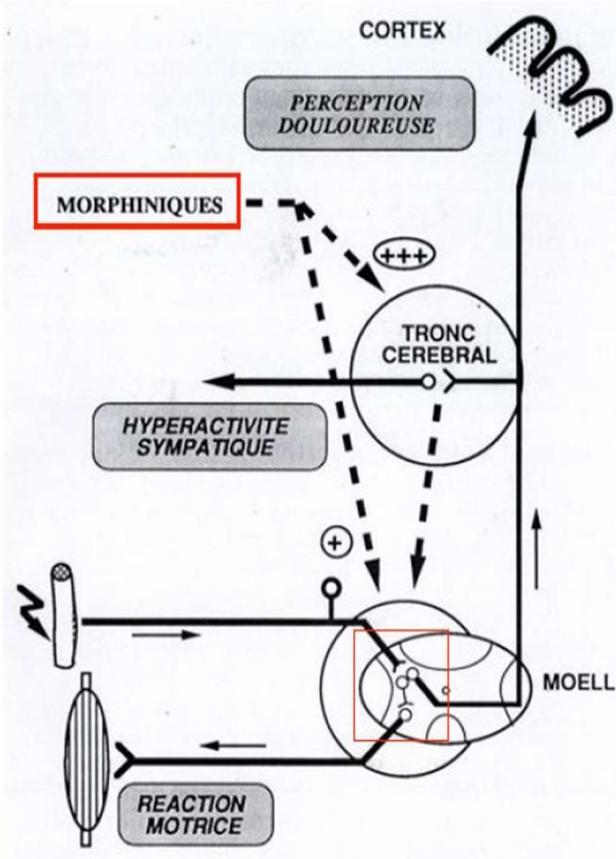
- les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs (douleurs neuropathiques) :
  - antidépresseurs tricycliques
  - inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique (douleurs neuropathiques périphériques) :
  - anesthésiques locaux
  - carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate
  - capsaïcine
- les antalgiques à effets mixtes (antalgique anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants, douleurs mixtes nociceptives et neuropathiques) :
  - tramadol

*Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs 2012 ; 13(S1) :A31.*

# Paliers de l'OMS



# Principaux sites d'action des morphiniques



**Morphiniques**

- Antagoniste NMDA
- Paracétamol
- AINS
- Tramadol
- Néfopam

ALs

**Morphiniques**

- Clonidine
- Antagoniste NMDA
- AINS

Als

**Morphiniques**

Clonidine

AINS

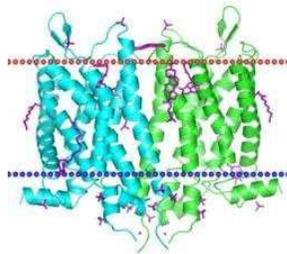
Als

**Morphiniques**

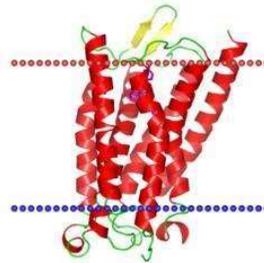
# Récepteurs opioïdes

- Trois types principaux:
  - mu ( $\mu$ ) ; delta ( $\delta$ ) ; kappa ( $\kappa$ )
  - mais aussi zêta ( $\zeta$ ), epsilon ( $\epsilon$ ), Nociceptin receptor (ORL1)...
- Distribution large dans le corps système nerveux et les organes:
  - **SNC** > Cortex, système limbique, Hypothalamus/Hypophyse, ...
  - **En périphérique** > SNP, tube digestif, tractus urinaire, fibres musculaires, yeux, poumons, foie, lymphocytes, etc...

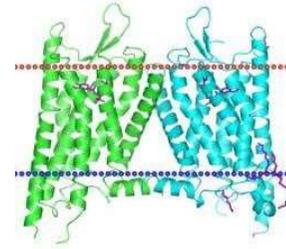
# Récepteurs opioïdes



Mu ( $\mu$ )



Delta ( $\delta$ )



Kappa ( $\kappa$ )

## Récept. $\mu$

Dépression respiratoire  
Bradycardie  
Myosis  
Rétention urinaire

## Récept. $\delta$

Euphorie/Dysphorie  
Agitation/Hallucination  
Dépression respiratoire

## Récept. $\kappa$

Sédation  
Myosis

# Opiïdes endogènes

Opiïdes endogène	Récepteurs stimulés

Relargués aussi notamment via l'hypnose, le sport, la musicothérapie, etc...

# En dehors du SNC

- Très largement répartis:
  - Tube digestif
  - Surrénales
  - Vessie
  - Yeux
  - Poumons
  - Foie
  - Cœur et Vaisseaux
  - Utérus
  - Lymphocytes T



Effets secondaires  
des morphiniques



# Effets secondaires



## Respiratoires

**Baisse sensibilité au CO2**

**Bradypnée/Apnée**

Anti-tussif

## Area Postrema (cerveau)

**NVPO**

## SNA

Catécholamines surrénaliennes

**Nerf vague (bradycardie/hypoTA)**

## Muscles lisses (spasme)

Vésicule biliaire > sphincter d'Oddi

Tube digestif > **iléus**, sphincter anal

Tractus urinaire > **vessie**

## Yeux

**Myosis**

## Système immunitaire

Immunodépression

## Histamino-libération

Bronchoconstriction

Vasodilatation

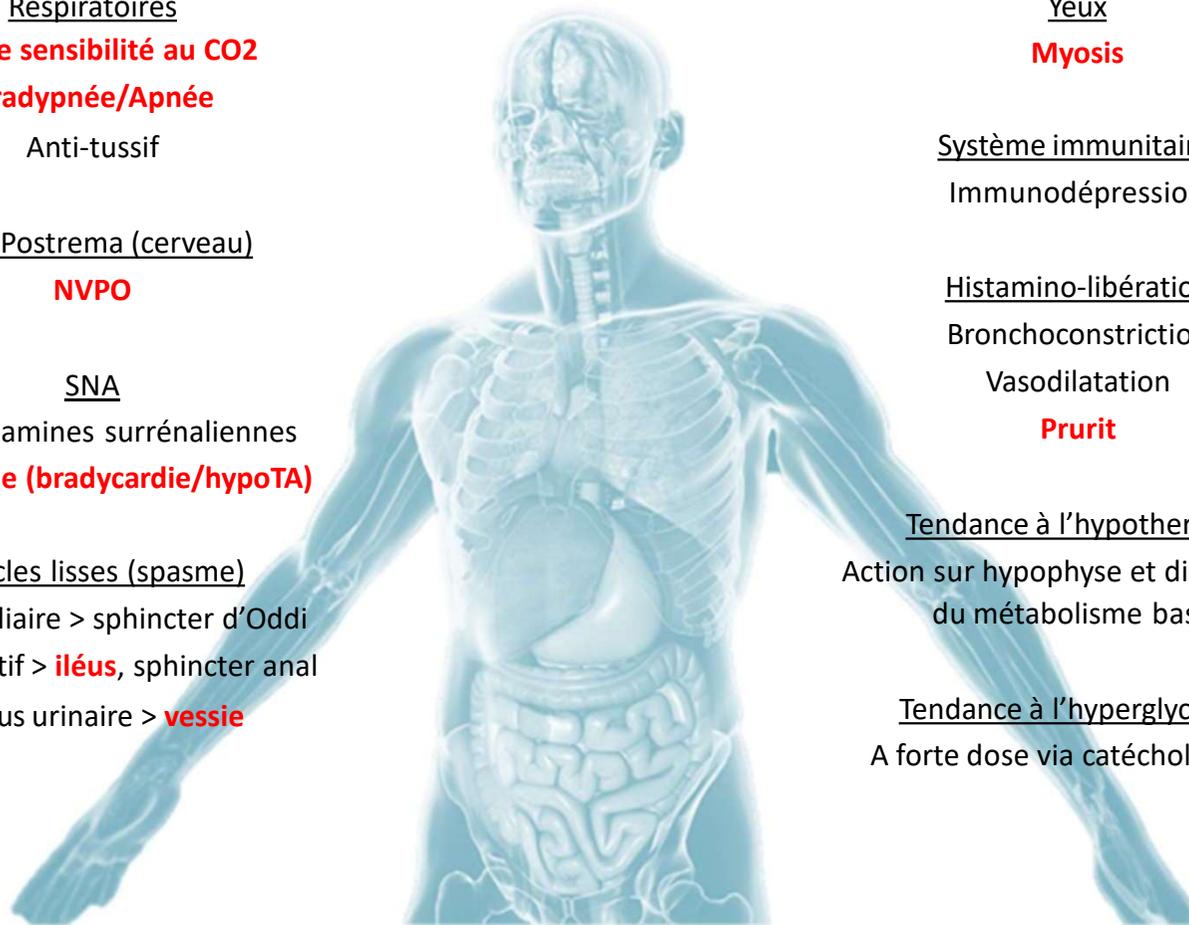
**Prurit**

## Tendance à l'hypothermie

Action sur hypophyse et diminution  
du métabolisme basal

## Tendance à l'hyperglycémie

A forte dose via catécholamines



# Analgésie par les morphiniques

Voie Inhibitrice Descendante  
- Alpha2 (Adrénergique)  
- 5HT (Sérotoninergique)

Influx douloureux  
(vers le cerveau)  
Thalamus > Cortex

Fibres A $\delta$  et C  
(Douleur)

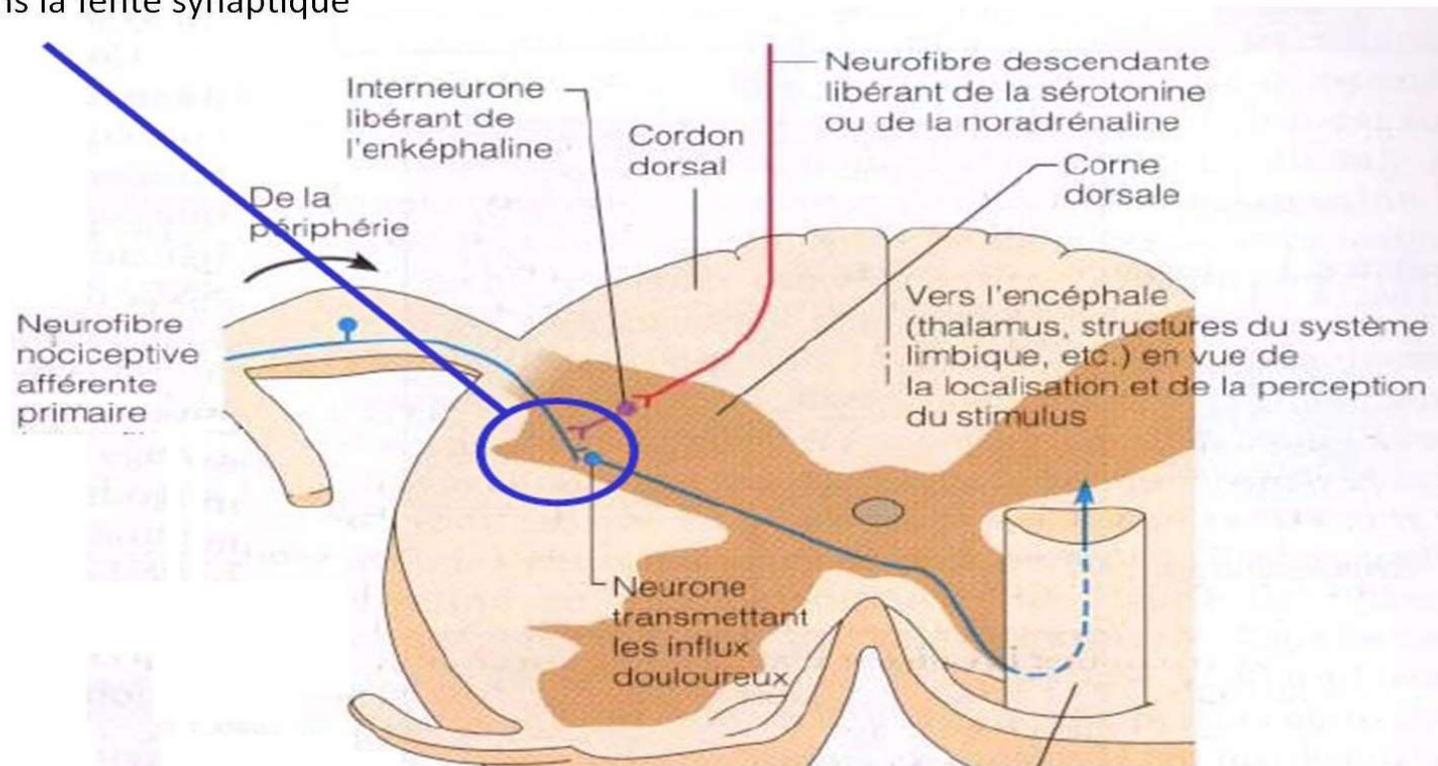


## La Morphine

- Inhibe le passage de l'information du 1<sup>er</sup> au 2<sup>e</sup> neurone
- Renforce l'inhibition descendante
- Modifie l'intégration de la douleur au niveau du thalamus

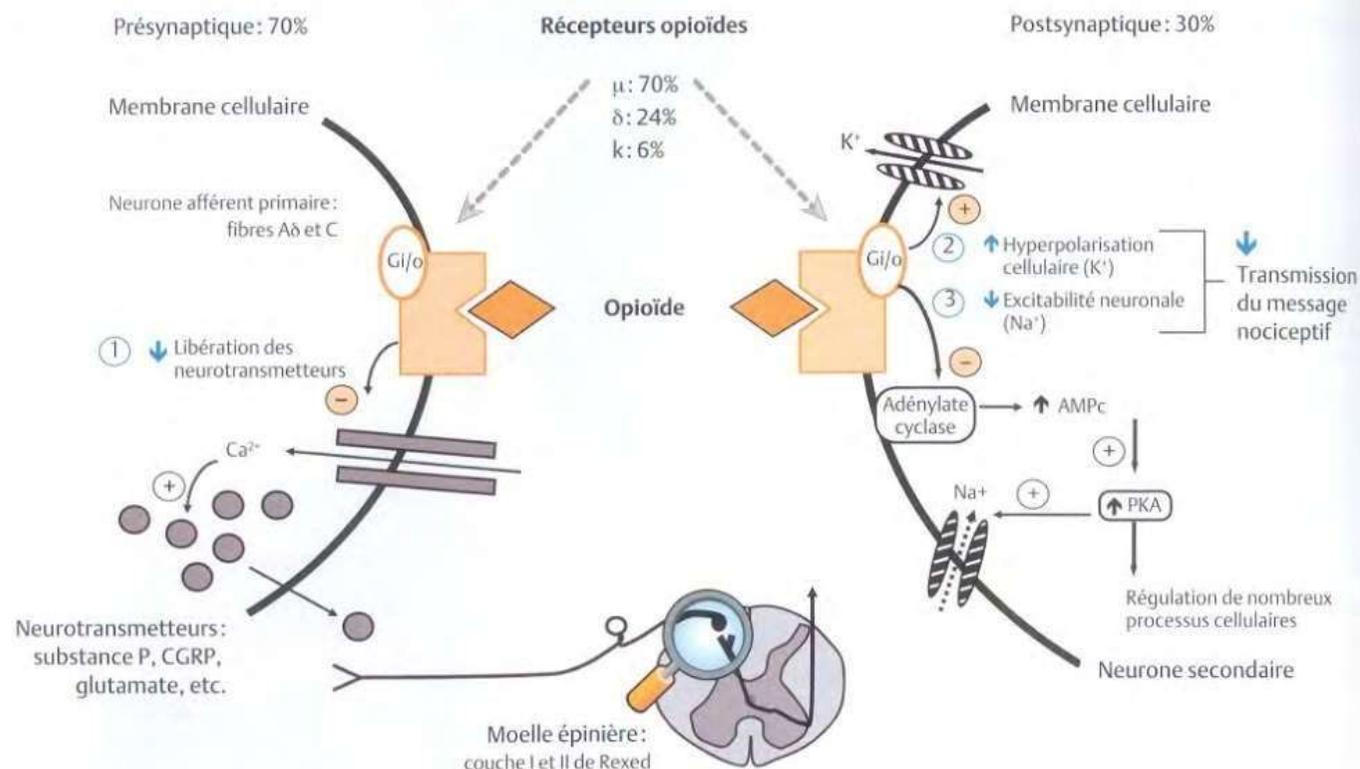
# Analgésie par les morphiniques

Libération de substance P  
dans la fente synaptique



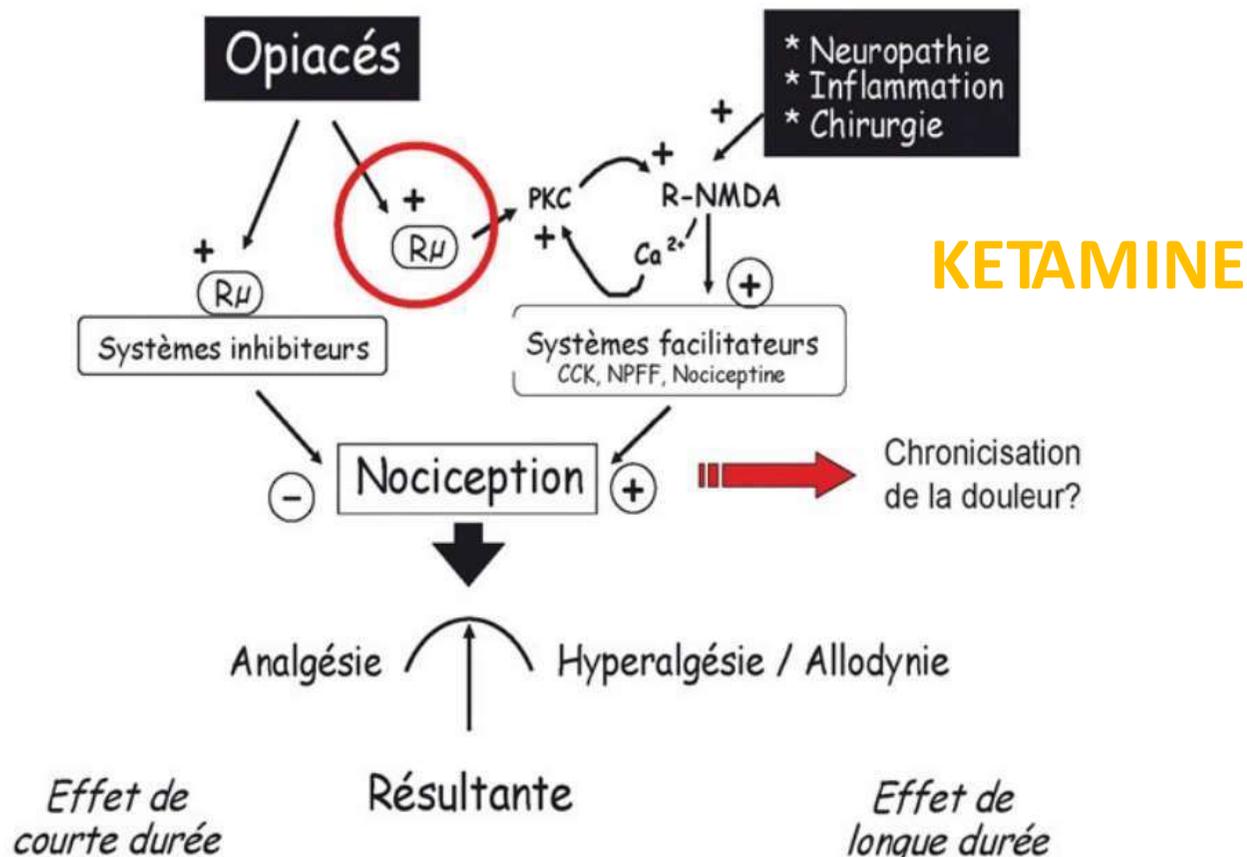
# Modes d'action des morphiniques

**FIGURE 6.2** Mode d'action des opioïdes au niveau de la moelle épinière



AMPc: AMP cyclique; CGRP: calcitonin gene-related peptide; PKA: protéine kinase A.

# Hyperalgésie - Effet paradoxal



Les opiacés activent simultanément les systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la nociception.

(Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia : abnormal or normal pain ? Neuroreport 2003 ;14(1) :1-7.)

# Hyperalgésie - Effet paradoxal

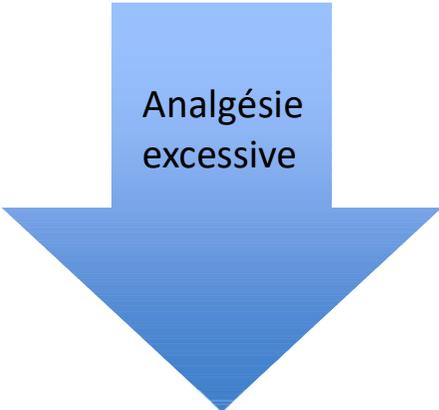
## Diminution du seuil douloureux

- Il faut plus de morphiniques pour calmer la douleur

**MAIS**

## Même sensibilité aux effets indésirables

- Plus de dépressions respiratoires et somnolence



Analgésie  
excessive

NVPO

Depression respiratoire

Hyperalgésie

Constipation

Delirium

=>Récupération post-opératoire retardée

=>Réduction de la satisfaction du patient



Douleur post-opératoire

Hypertension, tachycardie

Ischémie myocardique

Morbidité post-opératoire

=>Récupération post-opératoire retardée

=>Réduction de la satisfaction du patient

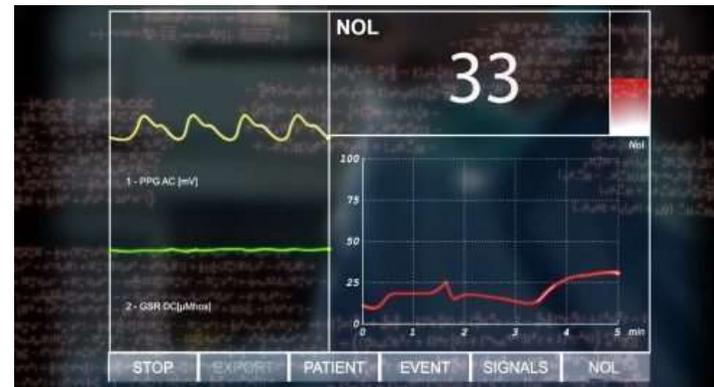
Analgésie  
insuffisante

# Monitoring

- **CLINIQUE**, principalement
  - Tachycardie, hypertension, bradycardie...
  - Scores et échelles (EN, EVA, BPS, FLACC...)



Variabilité Rythme Cardiaque



Multiparamétrique

# Pharmacologie (simplifiée)

	Alfentanil	Rémifentanil	Sufentanil
Index de Diffusion (pH 7,40)	100	49,5	53,5
Délai d'action	30s	30s	1-2min
Pic d'action	90s	<b>90s</b>	<b>6min</b>
Durée d'action	10-20min	<b>A l'arrêt du PSE</b>	<b>40min</b>
Métabolisme	Hépatique	Estérases non-spéc.	Hépatique
Élimination	Rénale	Rénale	Rénale

# Pharmacologie (simplifiée)

- Délai d'action: diffusion dans LCR

Index Diffusion = liposolubilité x fraction diffusible/volume de distribution

+ liposolubilité ↗, + la diffusion est facile

+ liposolubilité ↗, + équilibre plasma/site d'action rapide

Ces 3 paramètres déterminent la  $T_{1/2Ke0} = 1/2$  vie d'équilibre au site d'action

- Durée d'action:

$\frac{1}{2}$  vie = volume de distribution/clearance totale

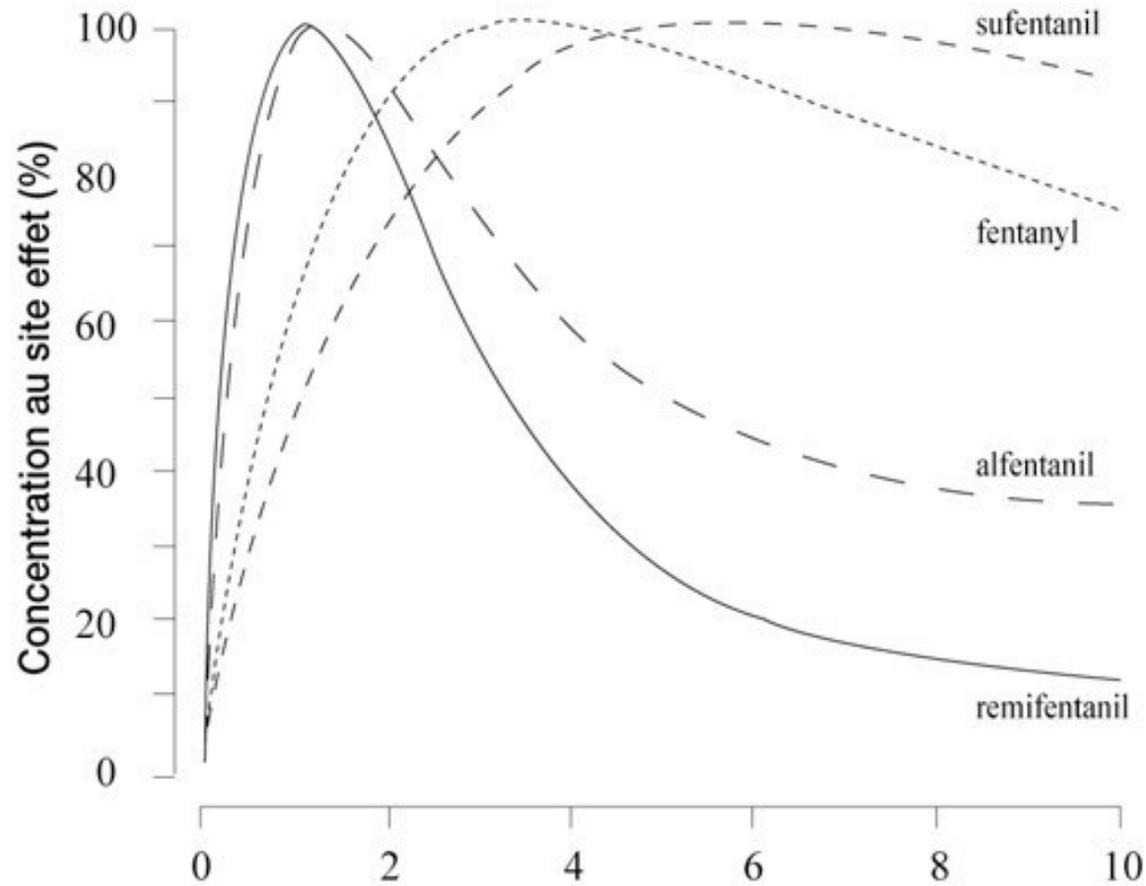
- Puissance

Affinité pour  $\mu$ , inverse de la constante d'inhibition  $K_i$

# Pharmacologie (simplifiée)

Morphine	Alfentanil	Rémifentanil	Sufentanil

# Pharmacologie (simplifiée)



# Comment les utiliser ?

- **ALFENTANIL**

- Induction > 10-40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ; 90sec environ avant l'hypnotique
- Entretien en réinjection > 2,5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  toutes les 5-10min
- Pourrait s'utiliser en IVSE, pas en pratique
- Un modèle d'AIVOC existe, peu fiable, travaux toujours en cours

- **SUFENTANIL**

- Induction > 0,2-0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ; 3min environ avant l'hypnotique
- Entretien en réinjection > 0,1-0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  toutes les 20-40min
- S'utilise en IVSE (sédatations en réanimation) ou en AIVOC (en anesthésie)
- Intérêt de l'analgésie résiduelle

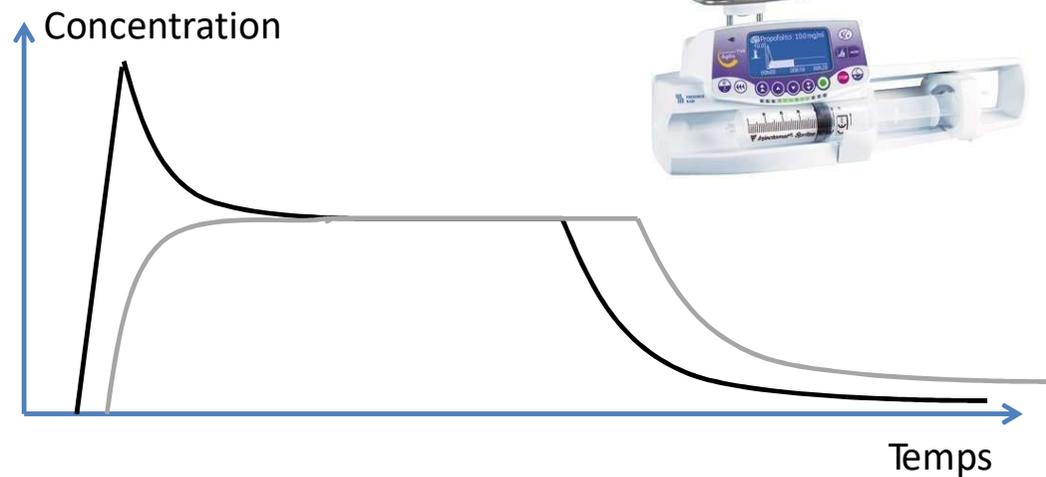


# Comment les utiliser ?

- **REMIFENTANIL**

- Induction  $> 0,5-2\mu\text{g}/\text{kg}$  en IVL sur 30-60sec ; en même temps ou juste après l'hypnotique
- Entretien en IVSE  $> 0,05-2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (surtout sédations en réanimation)
- AIVOC +++ (en anesthésie), fiable +++
- mais nécessite d'anticiper l'analgésie post-op

Cet = Concentration cible au site effet (le cerveau)



# Et la Morphine ?

- **Pharmacologie**
  - Agoniste des récepteurs  $\mu$  (et  $\kappa$  un peu)
  - Biodisponibilité 30 % en per os
- **Métabolisme hépatique**
  - M6-Glucuronide (<10 %, 50x plus puissant que la morphine)
  - M3-Glucuronide (60 %, inactif)
  - D'autres ... Normorphine, codéine, hydromorphone...
- **Elimination**
  - Rénale à 90 %
  - Il faut adapter la posologie et/ou espacer les prises

# Et la Morphine ?

- **Relai d'analgésie en per-opératoire**
  - 0,05 à 0,1 mg/kg 30-45min avant l'arrêt du Rémifentanyl
  - **ANALGESIE MULTIMODALE**
- **En titration IV**
  - 1-3mg toutes les 5 à 10min en IV (Effet max à 5-20min, durée 4h)
  - Dose et intervalle adaptés **en fonction du terrain** (âge, insuffisance rénale, etc...)
  - Pas de dose max en théorie mais en général décidée par le Médecin (terrain, efficacité attendue etc...)
  - Si dose atteinte de 15mg, une réévaluation Médicale est nécessaire
  - Pic de dépression respiratoire à 1h d'où la durée de surveillance en SSPI
  - Avoir de la **NALOXONE** à disposition

# Et la Morphine ?

- **En SC**
  - Pic d'action à 60-90min
  - 5-10mg toutes les 4-6h (réévaluation efficacité à 1h de l'injection)
  - Titration > 2,5mg par heure (même surveillance qu'en titration IV)
  - Surveillance toutes les 4h
- **En PCA**
  - Bolus de 0,75-1,5mg    Période réfractaire de 7-10min    Pas de dose max sur 4h
  - PAS DE DEBIT CONTINU
    - augmente le risque de dépression respiratoire
    - augmente la sédation
    - augmente les NVPO
  - Surveillance toutes les 4-6h si ASA 1-2 (toutes les 1-2h si ASA 3-4)
  - **VALVE ANTI-REFLUX**

# Surveillance de la titration

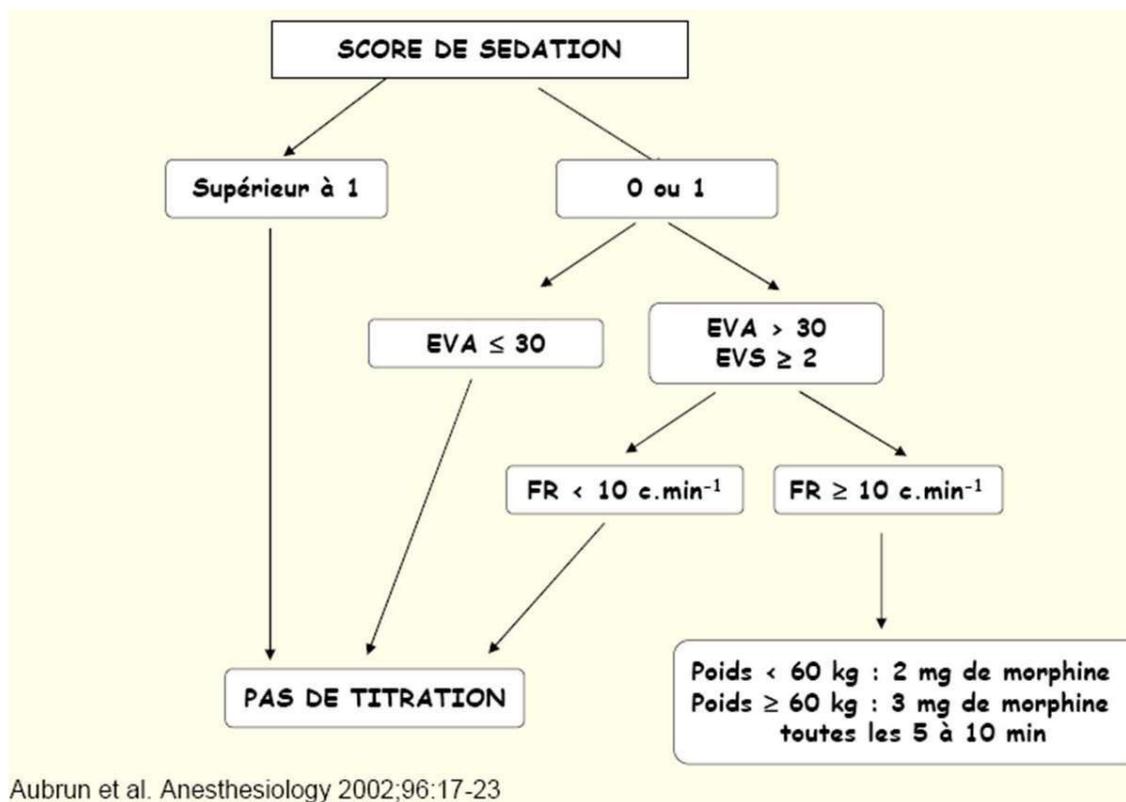
- **SCORE DE SEDATION**

- 0 = pas de sédation
- 1 = patient somnolent, stimuable verbalement
- 2 = patient somnolent, stimuable tactilement
- 3 = patient non réveillable, comateux

- **FREQUENCE RESPIRATOIRE**

- Elle doit rester > 10/min, sans tirage et régulière
- Si < 10/min >>> bradypnée, avec risque d'hypoxie et d'hypercapnie

# Surveillance de la titration



Aubrun et al. Anesthesiology 2002;96:17-23

# Surdosage en Morphine

- **CLINIQUE**

- Respiration ample, bradypnée avec pause
- Myosis serré, bradycardie, hypotension
- Hypovigilance voire coma calme hypotonique et hyporéflexique



- **CONDUITE A TENIR**

- Arrêt de la Morphine, mettre sous Oxygène, stimuler le patient et appel du Médecin
- Préparer la NALOXONE **POSOLOGIE**
- (Narcan) : 0,4mg (1 ampoule) ramené à 10ml avec NaCl 0,9% (0,5 à 2  $\mu$ g/kg)  
Titration 1ml toutes les 3min jusqu'à FR > 10/min
  - Relai IVSE par NALOXONE 5 ampoules/50ml à 5 ml/h (0,2mg/h) puis adapter le débit pour FR > 10/min

# Naloxone - Effets Indésirables

- Rebond de la douleur
- Frissons, sueurs
- Erythème
- Nausées, vomissements
- Excitation, anxiété
- Tachycardie, HTA voire OAP, SCA

# Surveillance de la titration

**Etiquette patient**

**FICHE DE SURVEILLANCE DES ENFANTS SOUS PCA**

Date:  heures

Surveillance : toutes les  heures

**EVALUER LA DOULEUR :** EVA 0-10 ou ENS 0-10 (chez l'enfant de + 5ans)  
Echelle d'hétéro évaluation avant 5 ans

Nom de l'IDE  
Matin :  
A-M :  
Nuit :

**ECHELLE DE SEDATION**  
S0 : Eveillée  
S1 : Somnolence intermittente, éveillable facilement  
S2 : Somnolence la plupart du temps, réveillable par stimulation verbale  
S3 : Somnolence la plupart du temps, réveillable par stimulation tactile

**FREQUENCE RESPIRATOIRE**  
Doit rester >10 après 5 ans  
>15 entre 1 à 5 ans  
>20 avant 1 an

**PROFIL DE SEDATION**  
Sédation  
Fréquence respiratoire  
SAO<sub>2</sub>  
Nombre de bolus demandés cumulés  
Nombre de bolus reçus cumulés  
Dose cumulée de morphine en mg

**EFFETS INDESTRABLES**  
Nausées Vomissements : N/V  
Miction Selles : M/S  
Hallucinations Cauchemars : H/C  
Prurit : P  
Autre :

**APPEL DU MEDECIN SI :**  
1) Douleur persistante (EVA >3/10)  
2) Signes de surdosage : sédation (S3), fréquence respiratoire (>10 après 5 ans >15 entre 1 à 5 ans >20 avant 1 an ), SaO<sub>2</sub> < 94%

**PROTOCOLE SURDOSAGE :**  
1) Stimuler l'enfant, lui dire de respirer l'oxygène  
2) Arrêt PCA  
3) Antidote : Narcan 1 amp de 0,4 mg (400 gammas) dans 9 ml sérum physio injecté ml par ml jusqu'au relèvement de la fréquence respiratoire

Heure	6	10	12	14	16	18	20	22	24	2	4	6
10												
9												
8												
7												
6												
5												
4												
3												
2												
1												
0												

# Patients à risque respiratoire

- Syndrome d'Apnée du Sommeil
- Obésité
- Insuffisance Respiratoire Chronique
- Insuffisance Rénale pour la morphine
- Hypovolémie
- Traumatisés crâniens
- Patients somnolents en postopératoire
- Administration de benzodiazépines
- Grand âge
- Existence d'une tolérance aux morphiniques en préopératoire

# Morphiniques en ALR ?

- **En Rachianesthésie**

- Morphine 0,1 mg à 0,2 mg>>> Action 8-24h **NVPO et prurit**
- Sufentanil > 2,5-5 µg >>> Action 4-6h  
(Remifentanil contre-indiqué car neurotoxique)
  
- Action locale sur les récepteurs de la moelle épinière et diffusion +++ dans tout le LCR
- Légère action systémique par résorption
- Sectorisation possible si < 100 µg de Morphine et jeune sans antécédent, sinon Soins-Continus

- **En Périurale**

- Morphine > 1-3 mg >>> Action 6-24h
- Sufentanil > 10-20 µg >>> Action 2-4h +/- entretien continu ou PCEA
  
- Action locale idem, moindre diffusion, Soins-continus si en continu

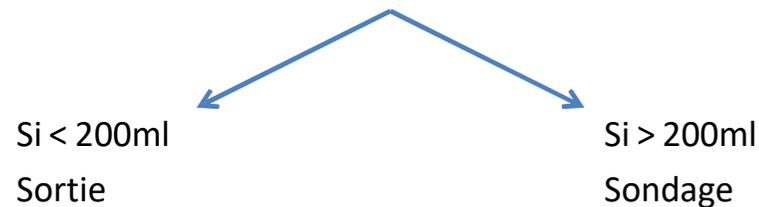
# Morphiniques en ALR ?

- **En ALR périphérique**
  - Tout a été testé : Morphine, Nubain, Tramadol, Sufentanil ...
  - Augmente les effets indésirables sans améliorer l'analgésie

**AUCUN INTERET POUR L'ANALGESIE**

# En Ambulatoire

- La titration de Morphine en SSPI est autorisée
  - même surveillance qu'un hospitalisé
- Risque de globe vésical
  - Faible risque >> pas besoin d'attendre la miction avant sortie
  - Risque élevé >> miction + évaluer le résidu post-mictionnel



- Morphiniques per os sont possibles mais prescription rare car plus compliquée

# Oxycodone

- **Pharmacologie**
  - Agoniste des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$
  - Biodisponibilité 60 % en per os (contre 30 % pour la Morphine)
  - Ratio d'équivalence 2:1 en per os
  - $! \setminus$  contre 1:1 en IV
- **Métabolisme hépatique**
  - Noroxycodone (70%, inactif)
  - Oxymorphone (5%, 10 fois plus puissant que la Morphine)
  - Noroxymorphone
- **Elimination**
  - Rénale à 80%
  - Il faut adapter la posologie et/ou espacer les prises
  - A peu près comme la Morphine

# Oxycodone

- **Tolérance**
  - Même EI que la Morphine
  - Etudes contradictoires sur leur fréquence, l'Oxycodone est réputée moins confusiogène (mieux tolérée par les personnes âgées) mais encore sujet à débat tout comme NVPO
  - **+ de dépendance ?**
- **Gestion**
  - Globalement identique à la Morphine
  - Titration IV ou PCA avec les mêmes protocoles
- **Prix**
  - Oxynorm plus cher que la morphine

# Nalbuphine

- **Pharmacologie**
  - Agoniste  $\mu$  /antagoniste  $\kappa$
  - Ratio d'équivalence 0,5/1
  - Délai action 3min, durée 3 à 6h
- **Tolérance**
  - Moins d'apnée, de RAU ou d'ileus
  - Effet plafond à 0,3mg/kg
- **Gestion**
  - Chez l'enfant 0,2mg à 0,3mg/kg
- **Métabolisme : hépatique**
- **Elimination**
  - Rénale à 70%

# Equianalgésie

DCI	Ratio	Équivalence de dose de morphine PO
Codéine	1/6	60 mg codéine PO = 10 mg morphine PO
Tramadol	1/5	50mg tramadol = 10 mg morphine PO
Morphine PO	1	OPIOÏDE DE REFERENCE
Morphine SC ou IM	2	5 mg morphine SC = 10 mg morphine PO
Oxycodone IV / PO	3 / 2	5 mg Oxycodone PO = 10 mg morphine PO
Morphine IV	3	3 mg morphine IV = 9 mg morphine PO
Fentanyl patch	100	25µg/h Fentanyl = 600µg/24h = 60 mg morphine PO

# Conclusion

- Les morphiniques agissent sur le SNC/SNP mais aussi sur d'autres structures et organes
- Connaître les EI: Respiratoires, Sédation, NVPO, RAU, Myosis Prurit
- Les grandes catégories et leurs types d'utilisation
  - Perop = Sufentanil, Rémifentanil, Alfentanil
  - Postop = Morphine, Oxycodone, Nalbuphine
- Titration Morphine/Oxycodone IV
  - Echelle et algorithme de sédation et de FR pour la titration
- Ambulatoire possible avec les Morphiniques

# Conclusion

- PERSPECTIVES: OFA (opioid free anesthesia)
  - Etudes contradictoires pour le moment
  - Pas de données sur la douleur chronique