

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

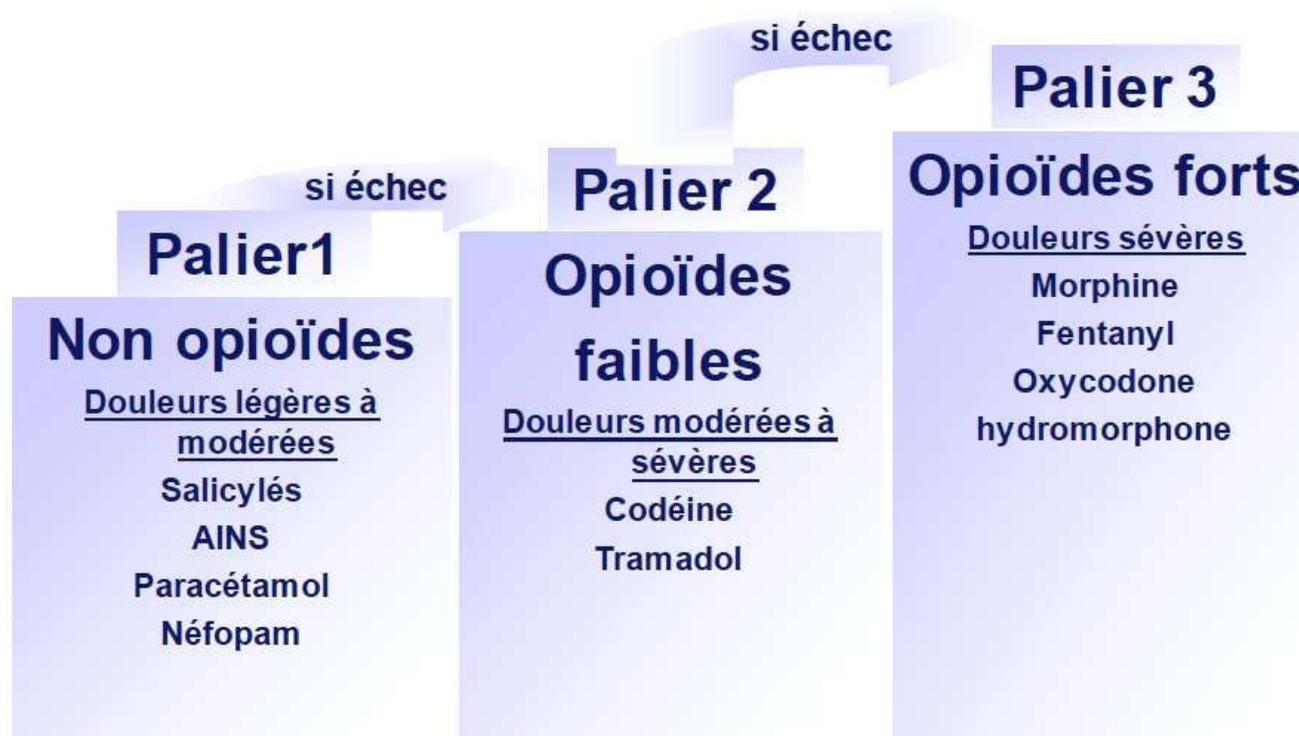
Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs 2012 ; 13(S1) :A31.

Classification

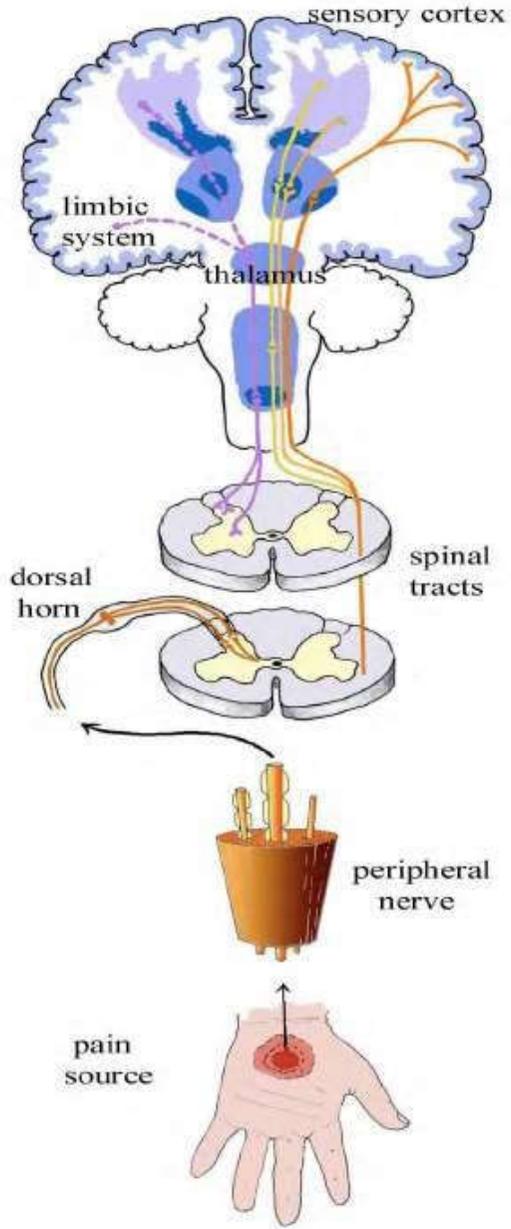
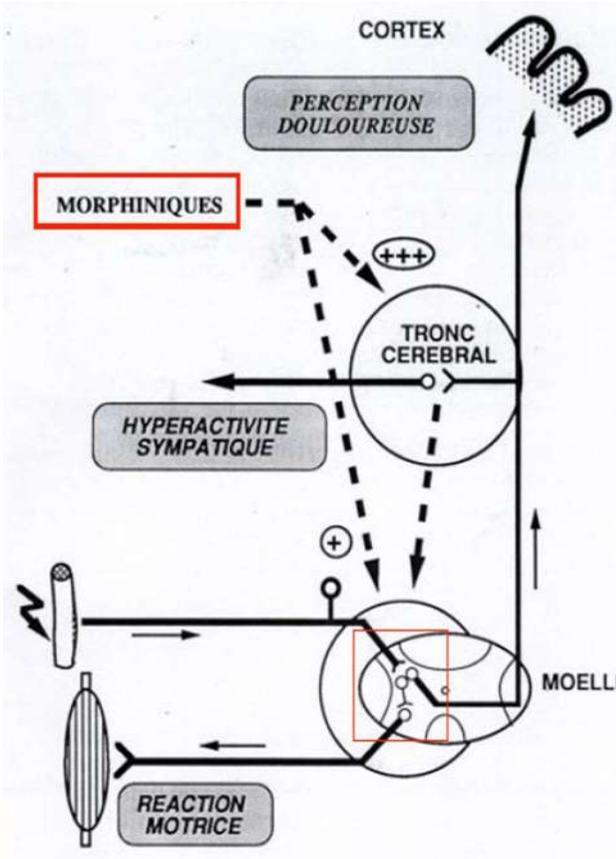
- les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs (douleurs neuropathiques) :
 - antidépresseurs tricycliques
 - inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique (douleurs neuropathiques périphériques) :
 - 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

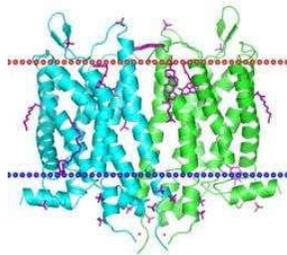
Als

Morphiniques

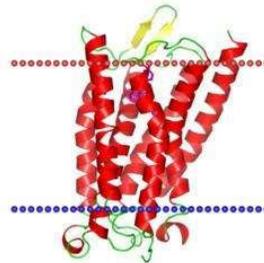
Récepteurs opioïdes

- Trois types principaux:
 - mu (μ) ; delta (δ) ; kappa (κ)
 - mais aussi zêta (ζ), epsilon (ϵ), 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...

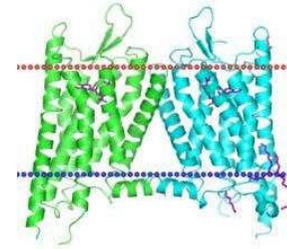
Récepteurs opioïdes



Mu (μ)



Delta (δ)



Kappa (κ)

Récept. μ

Dépression respiratoire
Bradycardie
Myosis
Rétention urinaire

Récept. δ

Euphorie/Dysphorie
Agitation/Hallucination
Dépression respiratoire

Récept. κ

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

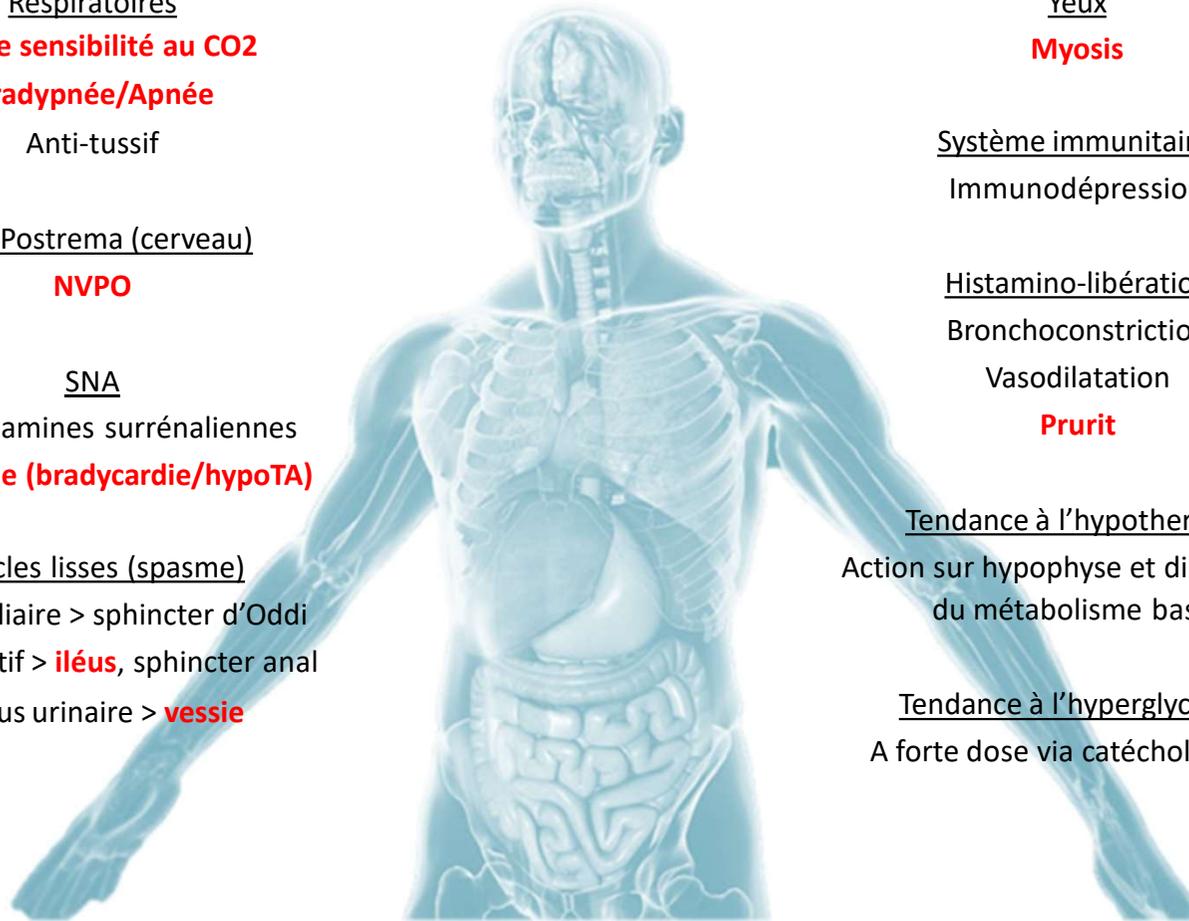
Prurit

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 δ et C
(Douleur)

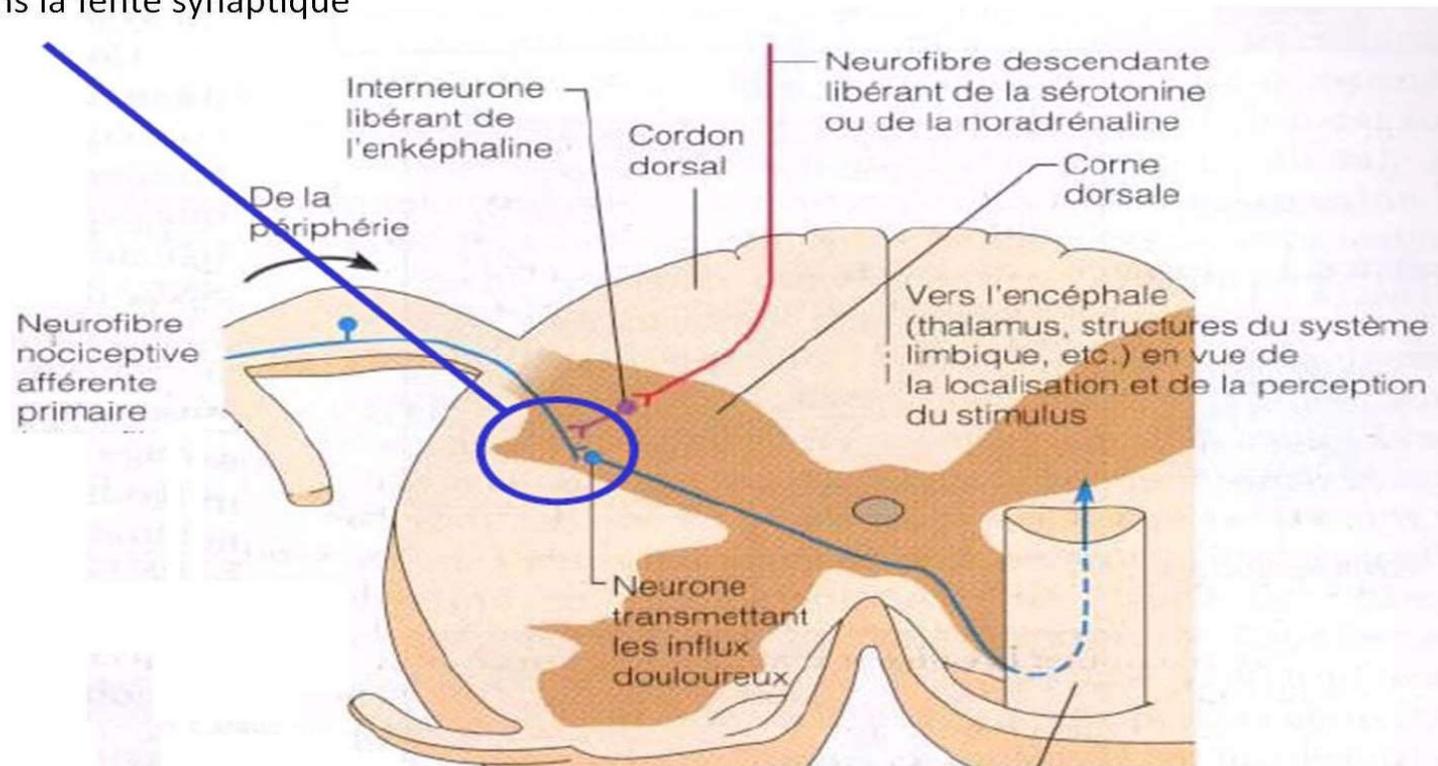


La Morphine

- Inhibe le passage de l'information du 1^{er} au 2^e neurone
- Renforce l'inhibition descendante
- Modifie l'intégration de la douleur au niveau du thalamus

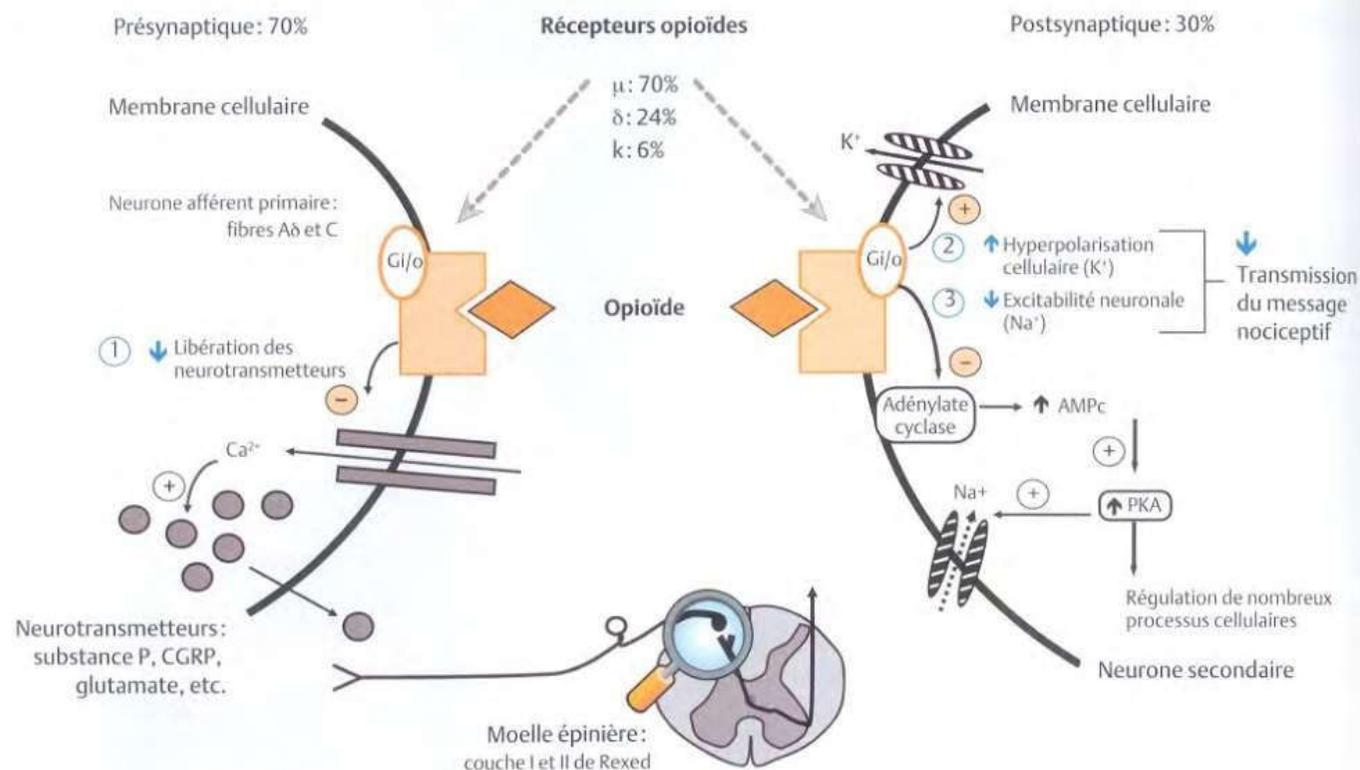
Analgésie par les morphiniques

Libération de substance P
dans la fente synaptique



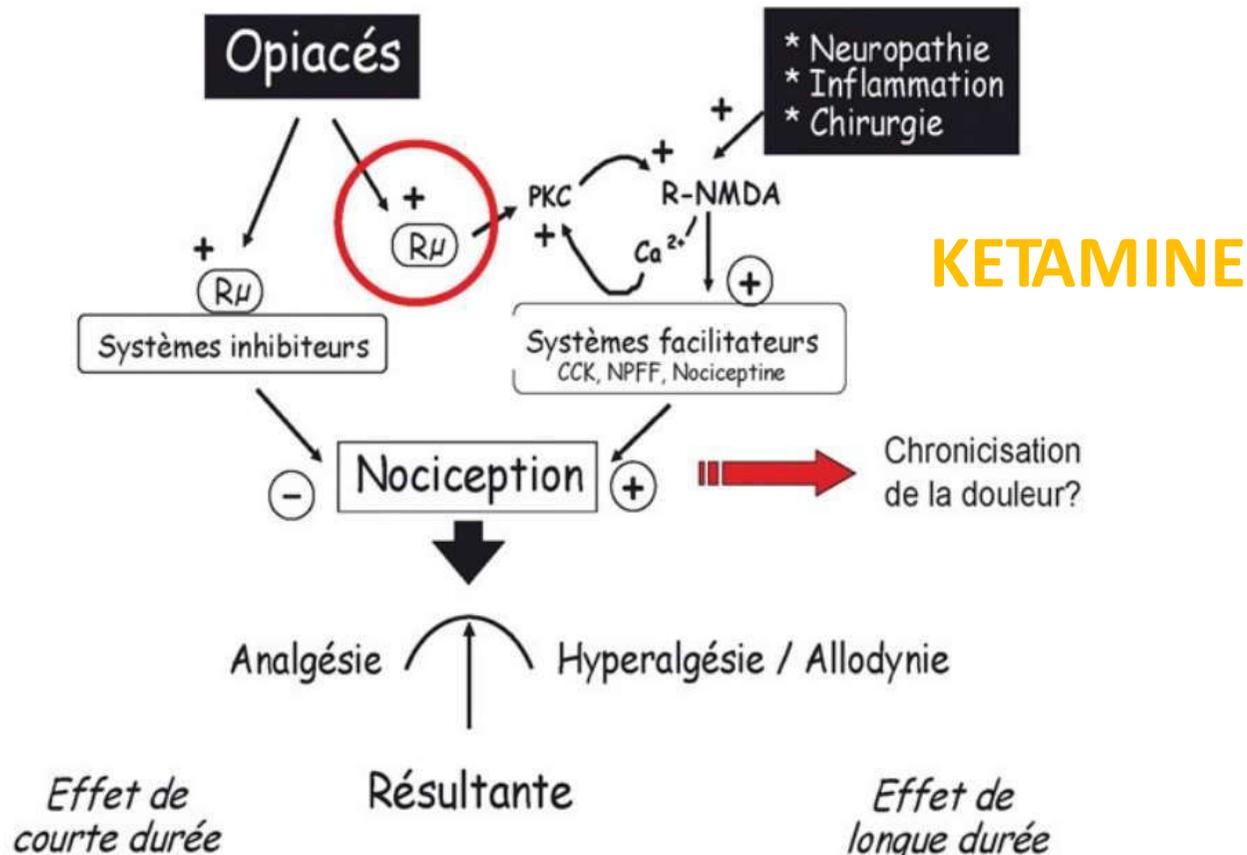
Modes d'action des morphiniques

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



Effet de courte durée **Résultante** *Effet de longue durée*
 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

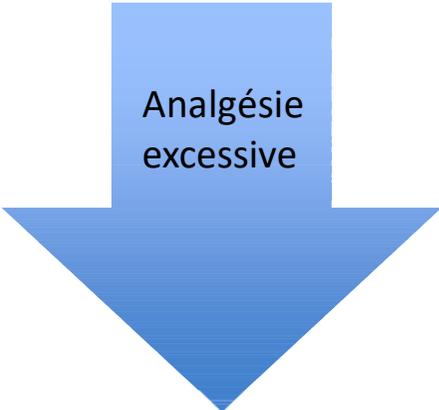
Diminution du seuil douloureux

- 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

Hyalgésie

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

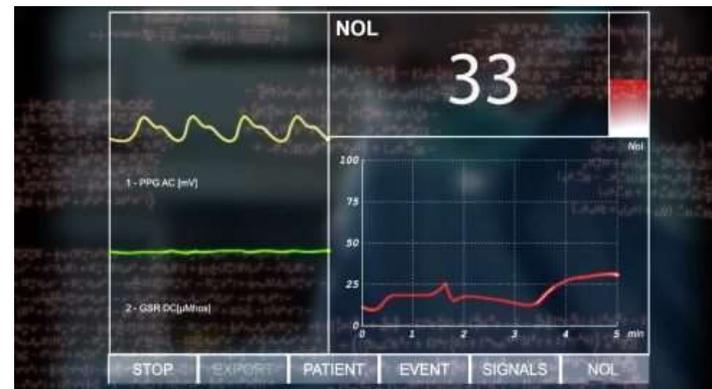
Analgésie
insuffisante

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	90s	6min
Durée d'action	10-20min	A l'arrêt du PSE	40min
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

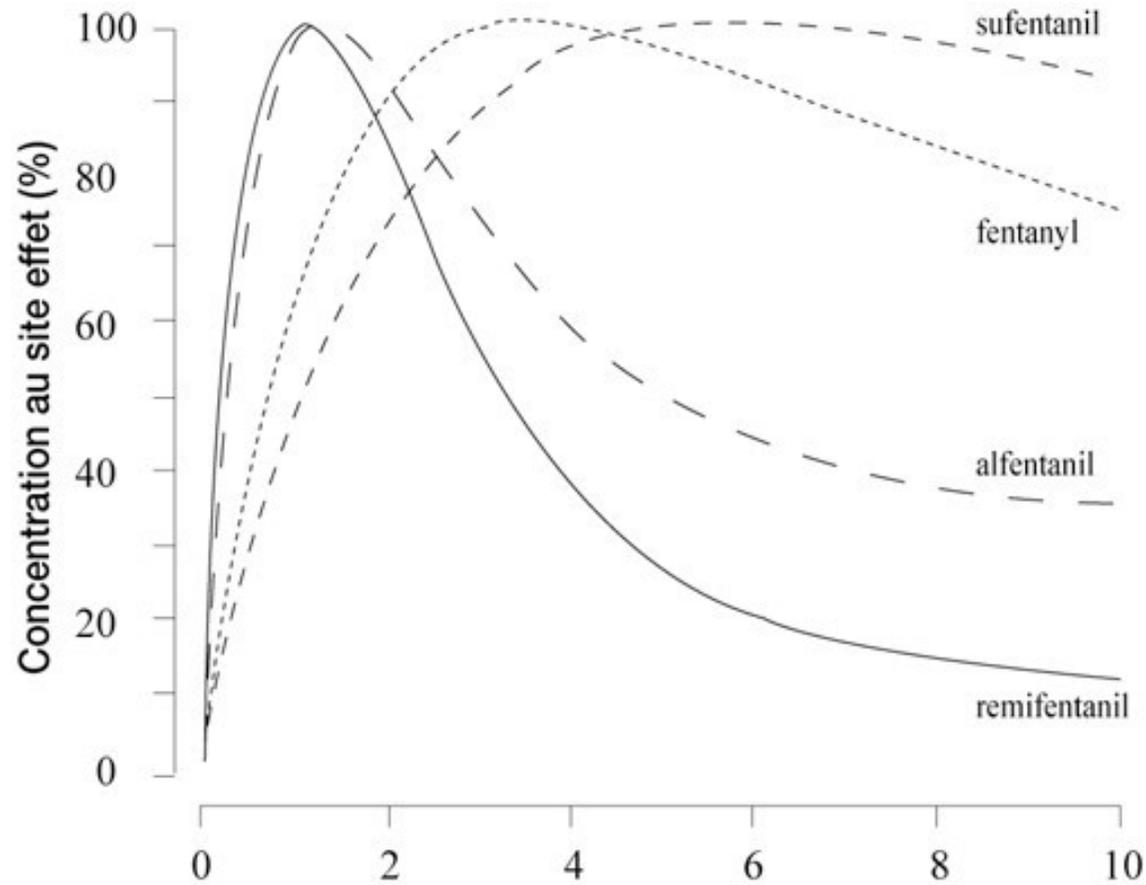
- Puissance

Affinité pour μ , 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

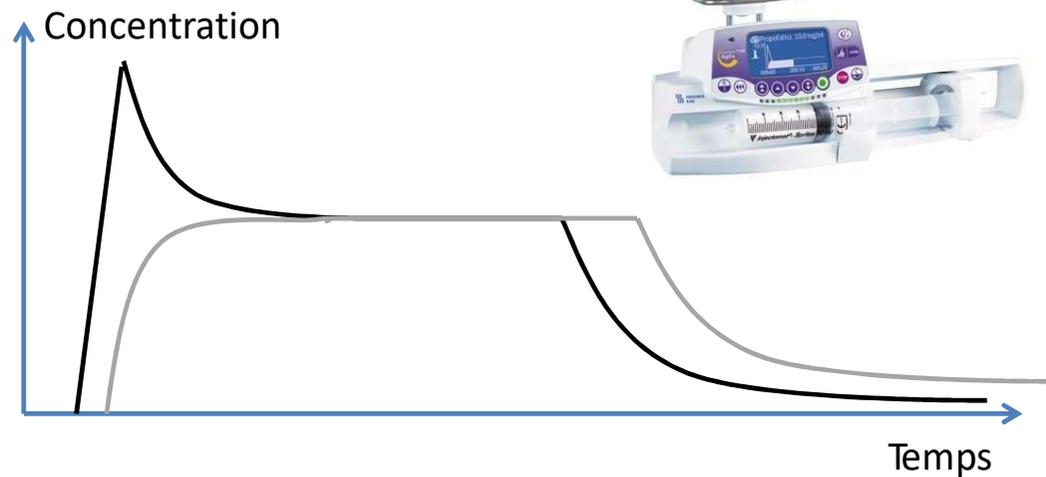


Comment les utiliser ?

- **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 μ (et κ 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

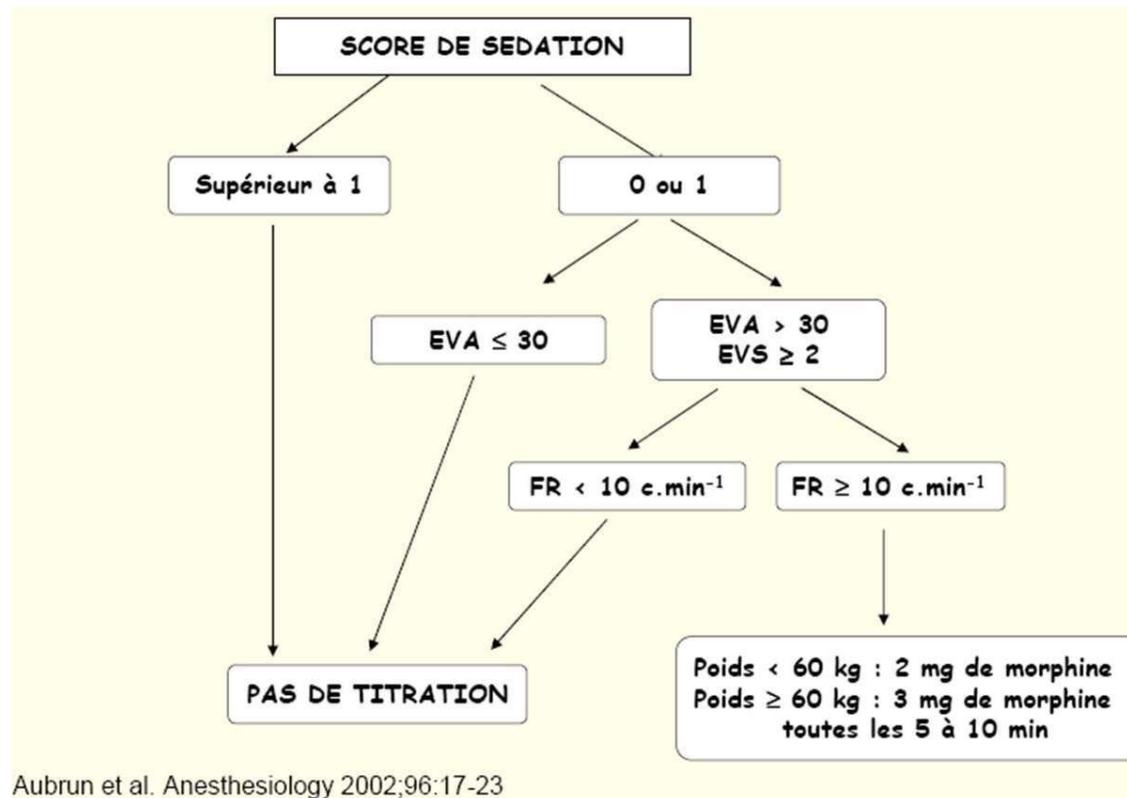
Et la Morphine ?

- **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 μ 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

ECHELLE DE SEDATION
 S0 : Eveillé
 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

FICHE DE SURVEILLANCE DES ENFANTS SOUS PCA

Date 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 :

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

EVA

Sédation												
Fréquence respiratoire												
SAO ₂												
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), SaO₂ < 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 1 ml par ml jusqu'au relèvement de la fréquence respiratoire

université
de BORDEAUX

CHU BDX
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
BORDEAUX

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

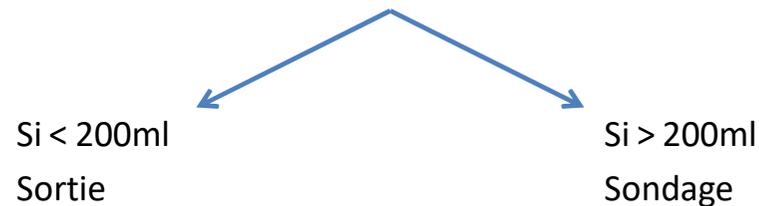
Morphiniques en ALR ?

- **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 μ et κ
 - Biodisponibilité 60 % en per os (contre 30 % pour la Morphine)
 - Ratio d'équivalence 2:1 en per os
 - $/!\backslash$ 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 μ /antagoniste κ
 - 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