

(i) Veuillez agréer notre reconnaissance et notre profond respect

Article XVII.A notre maître et co-directeur de thèse

Monsieur le professeur Benider Abdelatif

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en témoignant de l'intérêt pour ce travail que vous nous avez dirigé en y consacrant une partie de votre temps précieux malgré les responsabilités et les charges de vos fonctions.

Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre haute estime

RESUMÉ

Article XVIII. SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE :

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES MORPHINIQUES

INTRODUCTION	1
Chapitre I: BOTANIQUE	2
A- Introduction.....	2
B- Le Papaver somniferum.....	2
1- Description.....	2
2- Origines géographiques.....	3
Chapitre II: <u>LA DOULEUR</u>.....	4
A- Bases neuro-physiologiques de la douleur.....	4
1. Voies et centres nerveux de la nociception.....	4
1-1 Voies anatomiques.....	5

1-2 Mécanisme neurophysiologique et neurochimique

de	la
douleur.....	9
1-3 Mécanisme de contrôle.....	10
B- Classification pathogénique des douleurs.....	12
C- Les récepteurs morphiniques et leurs rôles dans l'analgésie.....	13
1- Distribution des récepteurs morphiniques.....	16
1-1 localisation spinale.....	16
1-2 localisation supra spinale.....	16
2- Action des morphiniques sur les courants transmembranaires.....	17
Chapitre III: <u>LA MORPHINE ET SES DERIVES</u>	19
1- Définition.....	19
2- Classifications chimiques des analgésiques morphiniques et des antagonistes correspondants.....	19
2-1.Morphine et dérivés d'hémisynthèses.....	19
a- La morphine.....	19
b- La codéine.....	20
c- Dérivés d'hémisynthèse de la morphine ou de la codéine.....	20
2-2. Autres modifications importantes de la structure de base de la morphine.....	21
2-3. Groupe des morphinanes: Structure à 4 noyaux.....	22
2-4. Groupes des benzomorphanes: Structure à 3 noyaux.....	23
2-5 Groupe des phényle- 4 pipéridine: Structure à 2 noyaux.....	24
2-6 Groupe des diphenyl propylamines.....	24
a- Diphenylpropylamines cétoniques: groupe de la méthadone.....	25
b- Diphenylpropylamine alcoolique: groupe de la méthadol.....	25
c- Diphenylpropylamine amidique : groupe du dextromoramide ou Palfium®.....	26
2-7. Phényl-3 acétoxy-3 butylamines et dérivés : groupe du propoxyphène.....	27
2-8. Les morphiniques dérivés de diamines.....	27
a- Les dérivés de l'anilino-4 pipéridine : groupe de Fentanyl.....	27
b- Autres dérivés diamines : Anilides basiques.....	27
3- Antagonistes des morphiniques ou Antimorphiniques :	27
3-1- Groupe de la morphine.....	28
3-2- Groupe des morphinanes.....	28
3-3- Groupe des benzomorphanes.....	28
3-4- Autres séries d'analgésiques morphinomimétiques.....	29
a- Dans le groupe des oripavines.....	29
b- Dans le groupe des phényl-3 alcoyl-3 pipéridines.....	29
B-Classification pharmacologique des morphiniques.....	29
1-La morphine et les analgésiques morphinomimétiques.....	29
2-Les analgésiques possédant des propriétés antagonistes.....	31

CHAPITRE IV: <u>PHARMACOLOGIE DE LA MORPHINE</u>	33
A- <i>Mécanisme d'action des morphiniques</i>	33
B- Pharmacologie des morphiniques	35
1- Système nerveux central	36
1-1 Action analgésique	36
1-2 Action psychomotrice	37
1-3 Action psychodisléptique	37
1-4 Action respiratoire	38
1-5 Action émétisante	39
2- Système nerveux Autonome	39
2-1 Effet sur l'œil	39
2-2 Effet sur la musculature lisse	40
2-3 Effet sur l'appareil cardiovasculaire	40
3- Autres actions	42
3-1 Somnolence	42
3-2 Hypothermie	42
3-3 Hormonale	42
B- Pharmacocinétique des morphiniques :	42
1- Résorption	42
2- Distribution	43
3- Métabolisation	44
4- Elimination	45
CHAPITRE V : <u>MODALITES DE PRESCRIPTION DE LA MORPHINE</u>	46
A- Indications	47
1. Traitement de la douleur	47
1-1 Douleurs aiguës	47
a- Douleur post-opératoire	47
b- Douleur aiguë d'origines diverses	48
1-2 Douleurs chroniques	48
b- Douleur d'origine cancéreuse	48
b- Douleur d'origine non cancéreuse	50
2- En cardiologie	51
3- En milieu chirurgical	51
B- Contre-indications	54
C- Précautions d'emplois	55
D- Interactions médicamenteuses	56
E- Effets secondaires	57
F- Utilisation de la morphine	58
Posologies initiales	58
1-1 Posologie habituelle	58
1-2 Chez un patient mal équilibré par un autre opioïde	58
a- Notion de coefficient de conversion	58
b- Sujet âgé	59

c- Ajustement des doses.	60
Utilisations d'autres opioïdes.	60
Aspects réglementaires de la prescription de la morphine et d'autres opioïdes forts.	60
G- Voies d'administrations de la morphine.	62
1-Voie orale.	62
2-Voie parentérale.	63
3-Autres voies d'administrations.	67
Chapitre VI : <u>LES INTOXICATIONS</u>	68
A- Intoxications.	68
1- Intoxications aiguës :	68
1-1 Conditions d'apparition de l'intoxication aiguë par les morphinomimétiques.	68
1-2 Physiopathologies de l'overdose.	68
2- Intoxications chroniques :	70
2-1 Accoutumance et dépendance.	70
a- La tolérance ou accoutumance.	70
b- La dépendance.	71
3- Intoxications spécifiques.	72
B- Traitements :	73
1- Traitement de l'intoxication aiguë.	74
1-1 Traitement de la forme non compliquée de l'overdose.	74
a- La naloxone (NARCAN®).....	74
b- La naltrexone (NALOREX®).....	75
c- La nalorphine (NALORPHINE®).....	75
1-2 Traitement des formes compliquées d'intoxications aiguës.....	76
a- Traitement de l'œdème pulmonaire.	76
b- Traitement de l'overdose comateuse.	76
c- Traitement du collapsus cardiovasculaire.	76

(i) DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

I- LIEU D'ETUDE.....77

1) II- PATIENTS ET METHODES.....77

A- Patients:.....	77
1-Nombres de malades.....	77
2-Critères d'inclusion.....	77
3-Critères d'exclusion.....	77
B- Méthodes d'études.....	78
1-Types d'étude.....	78
2-Analyse des fiches d'exploitations.....	78
2-1 Fiche d'exploitation.....	78

2-2 Evaluation de la douleur.....	78
a- EVS : Echelle Verbale Simple.....	78
b- EVA : Echelle Visuelle Analogique.....	78
2-3 Quand évaluer ?	79
2-4 Facteurs modulant l'intensité de la douleur.....	79
III- RESULTATS :	80
A- Répartition de la population.....	80
1-L'âge des malades.....	80
2-Le sexe.....	80
3-Niveau socio-économique.....	81
4-Niveau d'étude.....	81
B- Description de la douleur.....	82
1-Siège de la douleur.....	82
2-Etiologie de la douleur.....	83
3-Types de douleurs.....	83
C- Analyse de l'intensité de la douleur.....	84
1-Intensité de la douleur.....	84
2-L'intensité de la douleur à l'EVS selon l'âge.....	85
3-L'intensité de la douleur à l'EVS selon le sexe.....	85
4-L'intensité de la douleur à l'EVS selon le niveau socio-économique...	86
5-L'intensité de la douleur à l'EVS selon le niveau d'étude.....	86
D- Traitement de la douleur	87
1- Utilisation des antalgiques morphinomimétiques des paliers II et III de l'OMS.....	87
2- Utilisation des co- analgésiques.....	88
E- Résultats thérapeutiques.....	89
1- Soulagement des malades.....	89
2- Les raisons de non soulagement.....	89
3- L'intensité de la douleur en cas de non soulagement.....	90
4- La satisfaction globale des malades.....	91
i)IV- DISCUSSION.....	92
b) CONCLUSION ET RECOMMANDATION.....	95
c) ANNEXE 1.....	98
ANNEXE 2.....	102
REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	103

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :

- i. **D'Honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'Exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Le traitement de la douleur passe avant tout par le traitement de sa cause.

Lorsque la douleur est devenue rebelle et intolérable le recours aux opiacés est systématique.

La morphine reste de nos jours la pièce maîtresse de traitement de la douleurs à caractère nociceptive chroniques cancéreuse ou non cancéreuse.

La morphine peut s'associer à d'autres analgésiques et aussi à d'autres psychotropes.

Notre étude prospective a été réalisée au centre d'oncologie Ibn Rochd à propos de 202 patients aux prés des quelles on a pus réalisés l'évaluation de la douleur cancéreuse et pouvoir faire un suivie thérapeutique morphiniques.

INTRODUCTION

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini la douleur comme une **«expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une destruction tissulaire réelle ou virtuelle, ou décrite comme tel »**.

Cette définition parait être la plus satisfaisante car elle intègre la dimension affective et émotionnelle à la dimension sensorielle. Elle rend compte de l'ensemble des mécanismes générateurs qui peuvent être d'origine physique ou psychologique.

La douleur est un phénomène subjectif dont l'évaluation peut être faite à l'aide d'échelle mais dépendra beaucoup de l'attention que le médecin portera au récit douloureux fait par le patient (22).

La médecine dispose actuellement de moyens pour combattre la souffrance, notamment la morphine qui, malheureusement est encore peu ou mal utilisée. La morphine n'est pas un médicament de la fin de vie, mais le traitement le plus efficace contre la majorité des douleurs importantes.

Au CHU Ibn Rochd un travail récent a montré que 41,6% des patients souffrant de douleurs cancéreuses ont reçus un traitement antalgique symptomatique mais son efficacité était insuffisante.

Le but de ce travail est de rappeler les bases botaniques et pharmacologiques des opioïdes, de mettre l'accent sur l'importance de l'utilisation de la morphine dans le traitement de la douleur cancéreuse et le rôle primordiale du praticien dans ce chaînon thérapeutique.

Chapitre I

BOTANIQUE

A – INTRODUCTION :

Le pavot, *Papaver somniferum* est utilisé depuis l'antiquité pour soulager et calmer la douleur. L'opium en a été extrait; son action analgésique est essentiellement due à des alcaloïdes constitutifs.

La morphine, isolée en 1802 sous le nom de «sel narcotique» par le pharmacien français Charles Dersone. Elle fut séparée et identifiée en 1806 en Westphalie comme le principe actif principale de l'opium par Friedrich Wilhelm Setürner qui lui donna en 1817 son nom («morphium», de Morphée, dieu des songes dans la mythologie grecque) (47).

La codéine et la codéthyline en dérivent par substitution de la fonction phénol, l'héroïne par la double substitution aux fonctions phénol et alcool secondaires.

B –Le PAPAVER SOMNIFERUM:

1. Description :

Le pavot à opium est une plante herbacée annuelle, de 0,5 à 1,5 mètres.

La tige dressée est plus ou moins velue. Les feuilles alternes, oblongues et découpées sont de couleur allant du blanc rosé au violet rouge.



Photo 1: *Papaver somniferum*

Le fruit est une capsule sphérique ou ovoïde renferme de nombreuses graines de coloration variable.

Un latex blanc s'écoule par incision des différentes parties de la plante, c'est l'opium (photo.1) (47).

2. Origines géographiques :

Originaire d'Anatolie, et connu depuis la haute antiquité, le pavot à opium fut introduit en Europe au XIV^e siècle, puis en Extrême-Orient au XVIII^e siècle, particulièrement en Chine.

Actuellement, il est cultivé en Asie mineure, en Perse, en Extrême-orient et en région Méditerranée Orientale (70).

Chapitre II

LA DOULEUR

La douleur est un phénomène perceptif pluridimensionnel qui signale une perte de l'intégrité physiologique. Elle résulte de plusieurs mécanismes:

- D'une part de l'intégration dans le système nerveux central d'un message afférent nociceptif modulé par des systèmes de contrôles inhibiteurs, selon une organisation anatomo-biologique formée d'un système neuronal et de substances neuro-excitatrices et neuro-inhibitrices qui peuvent subir des modifications fonctionnelles et structurelles.

- D'autre part, de phénomènes centraux d'ordre émotionnels plus difficiles à appréhender.

Cette organisation complexe explique l'absence de parallélisme entre les lésions observées et l'importance des manifestations douloureuses (46).

A- BASES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA DOULEUR

1-Voies et centres nerveux de la nociception:

La sensibilité douloureuse ou nociception met en jeu des structures anatomiques permettant de détecter, percevoir et de réagir à des stimulations potentiellement nocives. Ces dernières créent un «message nociceptif» qui est transmis par des récepteurs périphériques aux centres nerveux supérieurs sous la forme d'un influx nerveux franchissant plusieurs relais

Des systèmes de régulation inhibiteurs et facilitateurs modulent ce message nociceptif en permanence (51).

La notion de douleur comporte 3 composantes: sensorio-discriminative, affective émotionnelle et cognitivo-comportementale liées à l'arrivée du message nociceptif dans le cortex somesthésique, préfrontal et limbique (51).

1-1. Voies anatomiques:

Elles sont décrites successivement de la périphérie jusqu'aux centres supérieurs.

a- Nocicepteurs :

Ils sont retrouvés aux niveaux cutanés, musculaires, articulaires et viscéraux. Ce sont des terminaisons libres de fibres nerveuses sensibles à une stimulation nociceptive, c'est-à-dire de forte intensité. Les nocicepteurs sont de deux types:

- Les mécano-nocicépteurs sont des terminaisons qui répondent à des stimulations mécaniques intenses.
- Les nocicepteurs polymodaux sont des terminaisons qui répondent à des stimulus mécaniques intenses, thermiques et ou chimiques (de substances «algogènes»).

Ils assurent la transduction qui est la transformation du message nociceptif en influx nerveux (51, 32, 85).

b- Fibres périphériques :

L'influx nerveux nociceptif emprunte dans les nerfs sensitifs 2 types de fibres: *Les fibres myélinisées A delta*, de faible calibre, assurent une conduction nerveuse de 4 à 30 m/s responsable d'une douleur rapide, précise à valeur localisatrice. *Les fibres C*, non myélinisées, assurent une conduction nerveuse inférieure à 2m/s responsable d'une douleur retardée, sourde et moins localisée (51, 32).

c- Corne dorsale spinale :

L'influx nerveux nociceptif transite par les cellules bipolaires du ganglion rachidien (protoneurone), situé au niveau de la racine dorsale du nerf spinal qui se connecte dans la corne dorsale de la moelle avec le deutoneurone (neurone situé dans les couches I à V de Rexed) (51, 72).

Au niveau de la zone d'entrée de la racine dorsale dans la moelle il existe une organisation spatiale des fibres sensibles:

- Les fibres fines nociceptives se placent dans la région ventro-latérale de cette zone pour se rendre à travers le tractus de Lissauer aux couches superficielles de la corne dorsale. Ces fibres sont vectrices de la sensibilité extéroceptive de type protopathique tactile, elles pénètrent dans la corne postérieure et trouvent leur relais dans les cellules de la tête de la corne postérieure. Il y a convergence de plusieurs protoneurones vers un deutoneurone commun, cette convergence a pour conséquence de nuire à la précision topographique du stimulus (Figure 1) (51, 72).
- Les fibres à destinée cordonale dorsale se disposent dans la région dorso-médiane vectrice de la sensibilité proprioceptive et extéroceptive de type tactile épicrotique (Figure 1) (51, 72).

Figure 1 : Les voies extéroceptives et proprioceptives dans la moelle (32).

d- Voies ascendantes :

Les axones des neurones nociceptifs de la corne dorsale croisent la ligne médiane (décussation) et se dirigent vers le cordon ventrolatéral controlatéral de la moelle pour former le faisceau spino-réticulo-thalamique.

Ce dernier se divise en 2 contingents:

- *Dans le contingent superficiel et latéral*, le faisceau néospino-thalamique à conduction rapide, paucisynaptique (peu de synapses) et à organisation somatotopique se projette sur le noyau somesthésique ventro-latéral du thalamus (Figure 2) (51,85).
- *Dans le contingent profond et médial*, le faisceau paléo spino-réticulo-thalamique, à conduction lente, avec de nombreux relais synaptiques et sans organisation somatotopique se projette largement et bilatéralement au niveau de la réticolé du tronc cérébral (Figure 2) (51,85, 44).

Figure 2 : Schéma des principales voies ascendantes impliquées dans la transmission des messages nociceptifs. (42)

D'autres voies transmettant le message nociceptif en dehors du faisceau spino-réticulo-thalamique ont été mises en évidence mais seulement chez l'animal : faisceau spino-cervico-thalamique, conduction post-synaptique du cordon dorsal, faisceau spino-hypothalamique (32).

e- Centres supérieurs :

Au niveau thalamique: Le faisceau néospino-thalamique se projette dans le noyau ventro-postéro-latéral, rejoignant la voie lemniscale.

Le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique se projette dans les noyaux médians intra laminaires qui constituent un prolongement de la substance réticulée (51, 32, 85).

Les projections cérébrales sont les suivantes: Les projections de la voie néo-spinothalamique se font dans le cortex sensitif du gyrus pariétal post-central assurant la composante sensorio-discriminative correspondant aux mécanismes neurophysiologiques qui permettent le décodage (intensité, localisation, nature, durée) (51, 85).

Le contingent paléo spino-réticulo-thalamique se projette au niveau de la réticulée de façon diffuse générant une réaction d'éveil. A ce niveau, se font des synapses avec les noyaux des nerfs crâniens et les centres végétatifs du tronc.

Par la suite, les projections se font vers les noyaux médians du thalamus pour gagner ensuite:

- L'hypothalamus une voie directe spino-hypothalamique est envisagée (réaction végétative de la douleur) (51, 85).
- Le striatum (réactions motrices automatiques et semi-automatiques à la douleur) (51, 85).
- Le cortex préfrontal (sensation de souffrance soutenant la composante affective émotionnelle qui englobe la prise conscience de la douleur dans son aspect affectif et les états émotionnels) (51, 85).

- Le cortex limbique (mémorisation et genèse de comportement de protection assurant la composante cognitivo-comportementale) (85):

-La composante cognitive recouvre les divers processus mentaux susceptibles de moduler la perception douloureuse (processus d'attention ou de distraction) (51).

-La composante comportementale inclut l'ensemble des manifestations verbales (plaintes, gémissement) et motrices (agitation, prostration) traduit une tentative de lutte contre l'agression (51, 32).

1-2. Mécanismes neurophysiologiques et neurochimiques de la nociception :

Naissance du message douloureux: La transduction est la transformation d'un stimulus à caractère nociceptif en influx nerveux par les nocicepteurs périphériques dont l'activation se fait de deux façons: direct par les stimulus et indirect par des facteurs chimiques appelés aussi substances algogènes (51, 46). Ces derniers constituent la «soupe périphérique». Elles sont de trois types : **excitatrices** (sérotonine, histamine, interleukine, potassium, ...); **sensibilisatrices** rendant les nociceptrices plus excitables (substances P, prostaglandine, leucotriènes...) ; **mixtes** (bradykinine...) (Figure 3) (51).

Leur origine est multiple : tissus périphériques, plasma et fibres nerveuses.

Figure 3: Mécanisme neurochimique de la douleur (51).

Cette multiplicité rend compte de la difficulté à trouver un seul médicament qui soit capable de bloquer complètement la transduction.

Ces nocicepteurs possèdent plusieurs propriétés: seuil d'activation élevé, décharge proportionnelle à l'intensité du stimulus et phénomène de sensibilisation (51). Ce dernier phénomène, résultant de l'action de la «soupe périphérique» sur les nocicepteurs aboutit à une diminution de leur seuil d'activation, une augmentation de la fréquence de leur décharge et une apparition de décharge spontanée (sans stimulus) (85).

Des nocicepteurs silencieux peuvent être activés par une stimulation nociceptive prolongée. Donc une douleur entretenue aboutit à une modification dès la périphérie de la transmission nociceptive dans le sens d'une facilitation et d'une exagération, d'où l'intérêt pratique d'un traitement précoce de la douleur pour éviter ces phénomènes (85).

1-3. Mécanisme de contrôle:

Le message nociceptif est constamment modulé, de telle façon qu'un même stimulus nociceptif est perçu différemment chez le même sujet en fonction de l'état de modulation à un moment donné. Ces systèmes de contrôle et de régulation sont, dans l'état actuel des connaissances, les suivants (51, 32, 85).

a- *Dans le système de porte (gate control) spinal*, les fibres myélinisées de gros calibres A bêta exercent une action inhibitrice sur les informations nociceptives par l'intermédiaire des collatérales nées aussitôt après leur entrée dans la moelle et destinée à la corne dorsale (Figure 4) (51).

Figure 4 : Théorie de la porte (51)

b- Le système endorphinique spinal est constitué de petits interneurons endorphiniques dont la mise en jeu provoque une inhibition puissante de la nociception dans la corne dorsale (51, 85).

c- Des voies descendantes inhibitrices prennent naissance essentiellement dans la partie rostroventrale du bulbe et descendante en direction de la corne dorsale ou elles exercent leurs actions inhibitrices par l'intermédiaire d'une libération de sérotonine ou de noradrénaline dans la corne dorsale (51).

d- Dans le système inhibiteur thalamique le noyau réticulaire thalamique semble inhiber les voies nociceptives.

Face à cette conception de 2 grands systèmes anatomiques, l'un véhiculant les influx douloureux, l'autre chargé de leur contrôle, il est facile de comprendre qu'il existe deux principales types de douleurs par excès de nociception par hyperstimulation du système nociceptif et douleurs neuropathiques par atteinte du système nerveux (51).

B- CLASSIFICATION PATHOGÉNIQUE DES DOULEURS

Douleur nociceptive: (62, 22)

La douleur nociceptive se base sur une stimulation du système d'élaboration de la douleur, déclenchée par des stimulus chimiques, mécaniques, ou thermiques, avec lésion tissulaire, libération de substances algogènes (histamine, bradykinine, etc.) et synthèse de prostaglandines E_2 , suivie d'une sensibilisation des nocicepteurs, constitués de fibres nerveuses sensibles de petit diamètre A delta et C ou en cas d'inflammation tissulaire primitive par la libération de médiateurs (interleukines, leukotriènes, etc..) suivie d'une excitation et d'une sensibilisation des nocicepteurs.

Exemples typiques (62):

- Arthropathies
- Fractures et contusions
- Pathologies rhumatismales abarticulaires
- Ulcérations cutanées et muqueuses
- Infarctus du myocarde et autres douleurs ischémiques
- Douleurs viscérales

Douleurs neuropathiques (neurogènes): (62, 22)

La douleur neuropathique provient d'une fonction neuronale aberrante, résultant notamment de la genèse ectopique d'une activité d'impulsions dans différents neurones nociceptifs après lésions de leur axone.

Le neurone efférent primitif est lésé (traumatisme, infection ou problème métabolique), et il en résulte des altérations structurelles et fonctionnelles, périphérie et centrales irréversibles.

Ce qui est pathognomonique des douleurs neuropathiques, ce sont des troubles de la sensibilité (hypoesthésie, hyperesthésie, hypoalgésie, hyperalgésie).

Les douleurs ont souvent un caractère de brûlure, coupure électrisant et s'installent typiquement après un certain temps de latence après la lésion.

Exemples typiques (62):

- Névralgie post herpétique
- Névralgie du trijumeau
- Poly neuropathie diabétique
- Douleurs fantômes
- SDRC 1 (Syndrome douloureux régional complexe)
- SDRC 2
- Algies faciales atypiques
- Douleurs myélopathiques ou radiculaires
- Douleurs postapoplectiques (douleurs centrales).

La pathogenèse de ces douleurs neuropathiques est très hétérogène et les options du traitement analgésique doivent en conséquence être différenciées.

C- LES RÉCEPTEURS MORPHINIQUES ET LEUR RÔLE DANS L'ANALGÉSIE

Les analgésiques morphiniques agissent sur des récepteurs spécifiques (Figure 5) dont trois sont classiques, clonés et séquencés, les récepteurs (μ), (Delta) et (Kappa).

Ces récepteurs, sont couplés aux protéines G, partagent une même structure générale une région extracellulaire possèdent un N-terminal, sept domaines transmembranaires, une région intracellulaire possédant un C-terminal.

Pour chacun de ces récepteurs, il a été démontré l'existence de plusieurs sous-types.

Plus récemment un nouveau type de récepteur a été identifié et appelé récepteur-orphelin aux opiacés, ORL₁ (*opioid receptor-like*) (15).

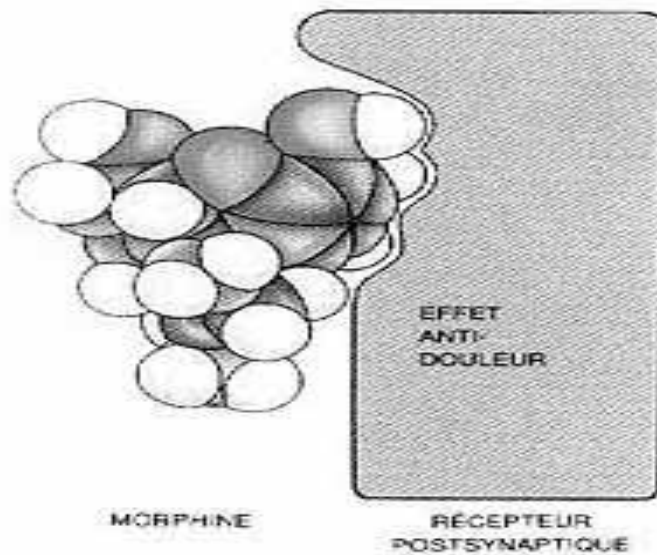


Figure 5: Fixation de la morphine sur son récepteur

Les récepteurs μ_1 sont à haute affinité pour la morphine, ils sont responsables de l'analgésie et ils sont bloqués par la naloxone.

Les récepteurs μ_2 à basse affinité, nécessitent de fortes doses de morphine pour être activés. Ils ne sont pas bloqués par la naloxone et sont responsables de dépression respiratoire.

Ces récepteurs sont normalement stimulés par des peptides opioïdes *endogènes* appelés endomorphines (Figure (6)). Ces peptides au nombre d'une vingtaine, se répartissent en trois familles issues de 3 précurseurs: (29)

- **Pro-opiomélanocortine** à l'origine des bêta-endorphine ligands des récepteurs **mu**.

- **Pro-enképhaline A**, à l'origine des enképhalines, agonistes des récepteurs **delta**.

○ **Pro-enképhaline B**, à l'origine des dynorphines, agonistes des récepteurs **kappa**.

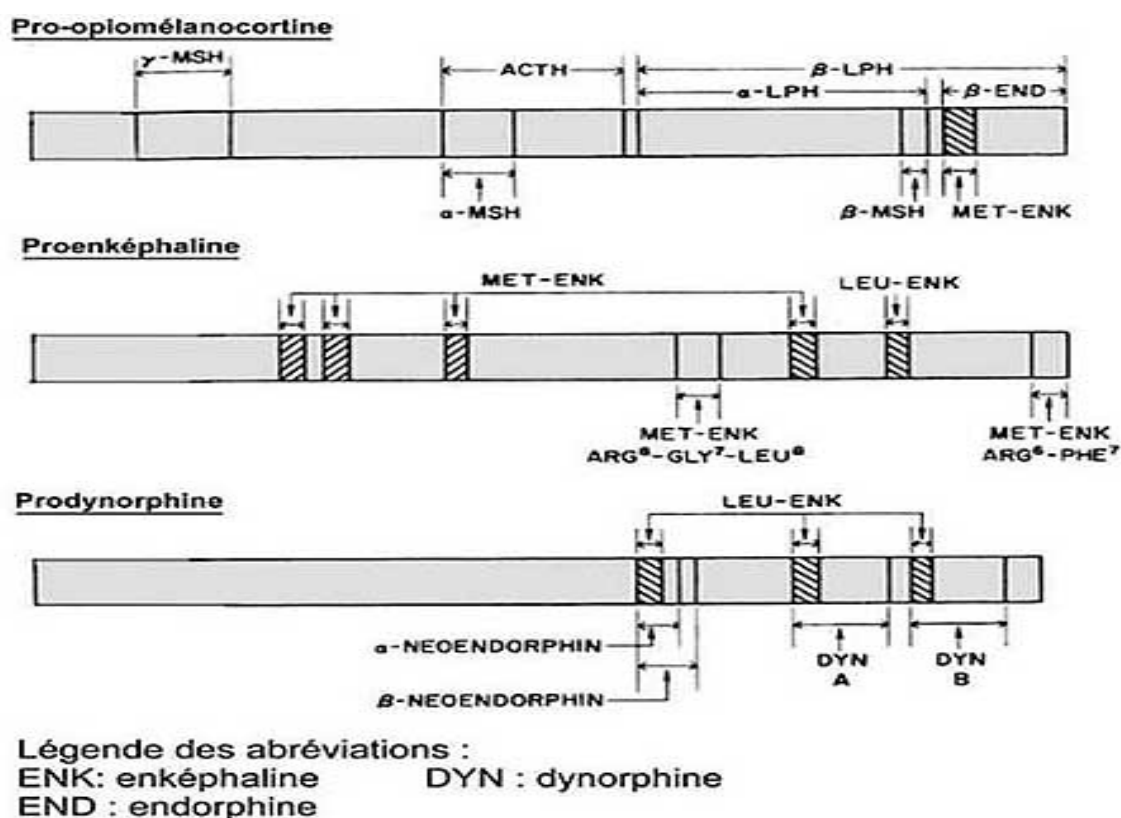


Figure 6 : Précurseurs des opiacés

Tableau 1 : les divers types de récepteurs opioïdes. Principales conséquences de leur activation. (7)

	Mu ₁ (μ_1)	Mu ₂ (μ_2)	Delta	Kappa
Analgésique	+++		++	++
Dépression respiratoire		++ (1)	++ (2)	+
Myosis	++			+
Température	↗			0
Bradycardie	+			0
Nausées vomissement	++		++	+
Diminution du péristaltisme	++			

gastro-intestinal				
Hypothermie	+			
Prurit	+		+	0
Diurèse	↗			↗
Dépendance	Physique type «morphinique»			Physique type«nalorphinique»
Psychisme	Indifférence	Sédation	Dysphorie et excitation comportementale	Sédation forte
Tolérance	+++ (3)		++ (4)	+ (4)

(1): Dépression de l'amplitude (3): Tolérance croisée avec les récepteurs «μ»

(2): Dépression du rythme (4) : Pas de tolérance croisée avec les récepteurs «μ»

1- Distributions des récepteurs morphiniques

1-1. Localisations spinales :

La morphine déprime par exemple les réflexes spinaux induits par stimulation nociceptive. Elle est agoniste préférentielle des récepteurs μ, présent avec les récepteurs delta et kappa (sur les quelles elle se fixe avec une moindre affinité) dans les couches I et II de la corne postérieure de la moelle épinière

Les récepteurs μ sont localisés dans les fibres afférentes primaires, leur activation par la morphine aboutit à la diminution de la libération de neurotransmetteurs comme la substance P au niveau post synaptique, l'activation de ces récepteurs conduit à une hyperpolarisation des neurones de deuxième ordre spinal (72).

1-2. Localisations supra spinales :

La présence des récepteurs opioïdes dans différentes structures supra spinale : (substance grise périaqueducale, thalamus, système limbique,

cortex...) suggèrent que la morphine puisse exercer son action en agissant sur ces cibles. Des injections de morphine dans certaines de ces structures ont été suivies d'un effet antinociceptif (71).

Toutefois, les peptides opioïdes et leurs récepteurs sont présents non seulement dans les zones du système nerveux central qui participent directement au transfert des messages nociceptifs, mais également dans celles qui jouent un rôle essentiel dans le contrôle des fonctions respiratoires, cardio-vasculaires et gastro-intestinales (32).

En outre, de nombreuses données, d'ordre pharmacologique suggèrent que les endorphines soient impliquées dans la régulation des sécrétions hormonales hypophysaires, dans le contrôle de l'activité motrice, voire dans l'étiologie de certaines pathologies comme l'épilepsie et les psychoses.

La participation des peptides opioïdes endogènes à d'autres processus physiologiques (inhibition de différentes fonctions) constitue sur le plan clinique un inconvénient majeur de leur prescription. Bien plus, un des facteurs limitant l'utilisation prolongée de ces peptides est celui de l'accoutumance et de la dépendance, sauf dans les cas où l'indication médicale est raisonnablement posée (7)).

2- Actions des morphiniques endogènes sur les courants transmembranaires :

Le mécanisme biochimique cellulaire implique généralement l'interaction entre le récepteur et une protéine G inhibitrice entraînant une diminution du taux d'AMPc (acide adénosine mono phosphorique cyclique) intracellulaire. Le récepteur peut aussi être couplé à un canal ionique calcique ou potassique et modifier les conductions dans le sens d'une baisse de la fréquence de décharge des neurones.

L'ensemble de ces processus traduit un rôle neuro-modulateur des opioïdes et aboutit le plus souvent à une diminution de la sécrétion de neurotransmetteurs excitateurs (72, 12).

Sur le plan fonctionnel, la plupart des récepteurs aux opiacés sont localisés sur les terminaisons synaptiques de nombreux systèmes à neurotransmission. La stimulation aiguë ou chronique de ces récepteurs, module le relargage des neurotransmetteurs.

Un bon exemple réside dans la substance grise périaqueducale, voie opioïde inhibitrice descendante vers la moelle épinière. Les opiacés en fait, désinhibent ces voies descendantes en inhibant le relargage spontané du GABA des interneurones. Cette inhibition du relargage du GABA est due à une activation de la conductance de canaux potassiques voltages dépendants. Cette activation de la conductance elle-même lié à l'activation de la phospholipase A_2 (PLA_2) et subséquemment du métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie 12'-lipo oxygénase. Ce mécanisme, à titre d'exemple, explique totalement la synergie d'action de la morphine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (7).

Chapitre III

LES MORPHINIQUES

ET LEURS DÉRIVÉS

A- CLASSIFICATION CHIMIQUE DES ANALGÉSQUES MORPHINIQUES ET DES ANTAGONISTES CORRESPONDANTS

1-Définition :

Les effets analgésiques et sédatifs de l'opium sont connus depuis très longtemps.

A partir de l'opium (exudat sec du pavot), il a été possible d'extraire d'autres alcaloïdes doués de même propriétés, comme la codéine. A partir de ces substances naturelles, un certain nombre de dérivés hémi synthétiques ont été mis au point. Puis sont apparus des produits de synthèse, à structure chimique plus simple mais possédant tous en commun les propriétés pharmacologiques de la morphine (47).

2- Classification chimique :

2-1. Morphine et dérivés d'hémisynthèses :

a-La morphine, qui présente dans une proportion de 3 à 23% dans l'opium selon l'origine de ce dernier, possède une formule pentacyclique dans

laquelle on retrouve simultanément les structures phénantrénique et isoquinoléinique (83) (Voir ANNEXE 1).

La morphine est une base forte qui comporte un cycle benzénique porteur d'une fonction alcool secondaire, une double liaison en C₇-C₈, un pont oxydique et une fonction amine tertiaire. Son pouvoir rotatoire est lévogyre. Elle possède des propriétés analgésiques, s'administre en général par voie sous-cutanée et par voie orale présente de puissants effets toxicomanogènes. On peut citer comme spécialité **MOSCONTIN®** (sulfate de morphine) (83).

b- La codéine (0,3 à 1% environ de l'opium). Ether méthylique de la fonction phénol de la morphine, la codéine est aussi lévogyre.

▪ **Relation structure activité:**

L'estérification de la fonction phénol en C₃ de la morphine diminue l'activité analgésique et l'effet toxicomanogène, mais renforce l'effet antitussif.

Les autres alcaloïdes principaux de l'opium, **la thébaine** (0,4%) et la **papavérine** (0,8%) (Voir ANNEXE 1) (Qui ne possède dans sa formule que la structure isoquinoléine), ne présentent pas ou fort peu de propriétés analgésiques (83).

c- Dérivés d'hémisynthèse de la morphine ou de la codéine ont été préparés, le plus souvent en vue de tenter de dissocier activité analgésique et pouvoir toxicomanogène. Les principales modifications apportées à la morphine ou à la codéine sont les suivantes: **codéthylène**, **héroïne**, **hétérocodéine**, **dihydromorphine** (83) (Voir ANNEXE 1).

▪ **Relation structure activité:**

➤ Ethérification de la fonction phénol de la morphine donne la **codéthylène**, et diminue l'activité antalgique.

➤ Acétylation des deux fonctions alcool et phénol conduit à **l'héroïne**, et augmente l'activité antalgique et également les effets toxicomanogènes.

➤ Ethérification de la fonction alcool de la morphine donne l'**hétérocodéine** et augmente l'activité antalgique.

➤ Hydrogénation de la double liaison C₇-C₈ de la codéine et de la morphine : **dihydrocodéine** et **dihydromorphine** (83).

On a pour spécialité le **DICODIN®** (dihydromorphine tartrate) est un analgésique mineur, ayant un effet analgésique 10 fois plus faible que celui de la morphine, un effet dépressur respiratoire, un effet antitussif, peu toxicomanogène aux doses thérapeutiques (de rares cas de dépendances ont été décrit).

➤ D'autres dérivés sont obtenus par modifications portées sur la dihydromorphine; **dihydrodéoxymorphine**, **méthyl-6 dihydromorphine**, **dihydromorphinone**, **dihydrocodéinone** (Voir ANNEXE 1).

▪ **Relation structure activité:**

La suppression de la fonction alcool, donne le **dihydrodéoxymorphine** et augmente l'activité antalgique.

Le remplacement de la fonction alcool par un groupement méthyle donne le **méthyl-6dihydromorphine**, qui est trois fois plus actif que la morphine; L'oxydation de l'hydroxyde en C₆, résulte une augmentation de l'action analgésique (83).

➤ Enfin, diverses modifications de la dihydromorphinone et de la dihydrocodéinone ont fourni des molécules intéressantes. Citons: **métopon**, **oxymorphone**, **oxycodon**.

▪ **Relation structure-activité;**

L'adjonction d'un hydroxyde en C₁₄ donne l'**oxycodone** et d'une méthylation en C₅ donne le **métopon** et l'**oxymorphone**, (Voir ANNEXE 1).Ce dernier est 2 à 3 fois plus actif que la morphine, tout en étant proportionnellement moins toxicomanogène (83).

2-2. Autres modifications importantes de la structure de base de la morphine: (61)

Elle comporte en effet la structure endoéthéno-6, 14 tétrahydrothébainique, appelée aussi **oripavine, L'étorphine** (61) (Voir ANNEXE 1).

▪ Relation structure activité:

Cette série chimique comprend des molécules exerçant une activité analgésique de l'ordre de 5000 à 80000 fois plus supérieure de la morphine, parmi les plus forte connues, cependant, elles possèdent des effets cataleptiques et toxicomanogènes important (83).

Le **TEMGESIC®** (buprénorphine); analgésique morphinomimétique de synthèse, dérivé N-cyclopropylméthyl de l'origine de l'oripavine, ayant des effets qualitativement identiques à ceux de la morphine, mais une durée de vie plus longue.

2-3. Groupe des morphinanes: structure à 4 noyaux (83)

Les morphinanes constituent la classe d'analgésiques morphiniques obtenus par synthèse totale, la plus proche de la morphine. Ils possèdent une structure tétracyclique et dérivent tous de la morphine et comportent toujours de la structure phénantrénique partiellement hydrogénée et la structure isoquinoléinique. Ils diffèrent par contre essentiellement de la morphine par l'absence du pont oxydique reliant le C4 et le C5 donc par l'absence du cycle lactonique (Voir ANNEXE 1) (83).

Il s'agit de produits de synthèse pure: l'hydroxy-3 N- méthyl-morphinane lévogyre ou **levorphanol** dérivé, $R=CH_3$.

▪ Relation structure activité: (83)

La saturation du radical aryle, allongement ou le raccourcissement du chaînon $-CH_2-CH_2$ diminuent l'activité analgésique.

Le levorphanol est 5 fois plus actif que la morphine tout en étant qu'une fois et demie moins toxicomanogène.

2-4. Groupe des Benzomorphanes: structure à 3 noyaux:

C'est une nouvelle simplification du noyau de la morphine, elle ne comporte que 3 cycles et ne dérive plus ni du phénanthrène ni de l'isoquinoléine (Voir ANNEXE 1).

Tous les benzomorphanes ont été préparés par synthèse totale (BALTROF, 1947) (83).

Lorsque: $R = -CH_2-CH=C-CH_3$; on obtient la Pentazocine



$R = -CH_2-CH_2-C_6H_5$; on obtient la phénazocine ou L'hydroxy-2'-alpha-diméthyl-5, 9N-phénéthylbenzomorphan racémique, dont la forme lévogyre est porteuse de l'activité analgésique, est la molécule la plus connue du groupe des benzomorphanes.

▪ Relation structure activité:

L'activité analgésique et le pouvoir toxicomanogène sont liés aux isomères lévogyres tandis que les isomères dextrogyres sont souvent beaucoup plus toxiques (83).

Les substituants sur C_5 et C_9 peuvent se juxtaposer, soit en positions Cis (isomère alpha) soit en positions Trans. (Isomère bêta). Ces derniers sont considérés plus puissants comme analgésiques que les isomères alpha (83).

La présence d'un hydroxyde sur le C_9 abolit presque totalement l'activité analgésique, de même le remplacement du méthyle par un autre radical sur l'azote diminue considérablement l'activité.

La forme lévogyre du phénazocine est porteuse de l'activité analgésique (83) elle est 10 fois plus active que la morphine et elle n'est que deux fois plus toxique et peut entraîner un syndrome d'abstinence après une intoxication suivie du retrait.

FORTAL® (pentazocine); agoniste-antagoniste morphinique est un analgésique moins puissante que celle de la morphine, un effet hypertenseur et tachycardisant après injection parentérale.

2-5. Groupe des phényl-4 pipéridine: structure à 2 noyaux

Les phényl-4 pipéridines constituent le premier groupe découvert d'analgésiques morphinomimétiques de synthèse. Ils ne possèdent que deux cycles dans leur structure. (27) (Voir ANNEXE 1).

Toutes ces molécules présentent une analogie avec la morphine.

Cette série se divise en plusieurs groupes dont celui des méthy-1 carbéthoxy-4 phényl-4 pipéridine.

Ses propriétés analgésiques ayant été rapidement connues (1/5 de la morphine environ), la péthidine a servi de point de départ à la synthèse de nombreuses autres molécules (83) (Voir ANNEXE 1).

La péthidine ou **DOLOSAL®** est le produit de référence de cette famille, sans relation structurale directe avec la morphine puisqu'il s'agissait au départ d'une recherche de produits anticholinergiques. Le **Fentanyl®**, L'alfentanil sont dérivés de la Péthidine (27).

2-6. Groupe des diphényl propylamines:

Les diphényl propylamines constituent le second groupe d'analgésiques morphinomimétiques de synthèse ne possédant que deux cycles dans leur structure. Elles ont pour structure générale (Voir ANNEXE 1) (83).

Le dextropropoxyphène ou **ANTALVIC®** est un analgésique morphinique mineur ayant un effet inférieur de celui de la codéine, utilisé de façon

optimale en association avec les antalgiques périphériques, considéré comme peu toxicomanogène aux doses thérapeutiques.

On distingue plusieurs groupes de diphénopropylamines

a- Diphénylpropylamines cétoniques: groupe de la méthadone.

La diméthylamino-2 diphényl-4, 4 heptanone-3 ou méthadone ou amidone a été la première molécule découverte et décrite dans ce groupe (Voir ANNEXE 1) (83.).

▪ **Relation structure activité:**

Seul l'isomère lévogyre porte l'activité analgésique et le pouvoir toxicomanogène.

Chez l'animal comme chez l'homme, la méthadone est cinq à six fois plus active que la péthidine et légèrement plus que celle de la morphine.

Un nombre considérable de dérivés de la méthadone a été synthétisé, et dans certain cas ayant une activité analgésique équivalent à près de deux milles fois celle de la morphine a pu être obtenue (Voir ANNEXE 1) (83).

b- Diphénylpropylamines alcooliques: groupe du méthadol.

La réduction de la fonction cétone des dérivés de la méthadone puis l'acétylation (ou la monochloracétylation) de la fonction alcool secondaire ainsi créé augmente souvent l'activité analgésique des molécules.

Les dérivés les plus puissants sont obtenus à partir de la molécule ci-dessous. Ils sont représentés dans le tableau suivant (activité de référence: méthadone = 1) (83).

Figure 7 : Structure de la méthadol

Tableau 2 : les plus puissants dérivés du méthadol (83)

Dénomination	Activité	R ₁	R ₂	R ₃	N (R ₄) ₂
α et bêta acétylméthadol	1,5 et 2,3	C ₂ H ₅ -CH- OCOCH ₃	H	CH ₃	-N-CH ₃ CH ₃
Noraciméthadol	3	C ₂ H ₅ -CH- OCOCH ₃	H	CH ₃	-NHCH ₃

c- Diphenylpropylamines amidiques, groupe du dextromoramide ou PALFIUM

La principale molécule de ce groupe est l'isomère dextrogyre de la N (diphényl-2, 2 méthyl-3 morpholino-4butyryl) ou dextromoramide dont les propriétés analgésiques expérimentales équivalent à dix-sept fois celle de la méthadone et dont la posologie clinique est de l'ordre de la moitié de celle de la morphine (83).

Cette molécule est active *per os* mais présente un fort pouvoir toxicomanogène (Voir ANNEXE 1).

2-7. Phényl-3 acyloxy-3 butylamines et dérivés: groupe du propoxyphène. (Voir ANNEXE 1)

L'activité analgésique du propoxyphène est en moyenne cinq à dix fois inférieure à celle de la morphine, elle est active *per os* et presque totalement dépourvue de pouvoir toxicomanogène (83). C'est le dérivé dextrogyre qui est actif.

Diverses modifications de la structure du propoxyphène ont parfois conduit à des composés plus puissants, mais alors, le pouvoir toxicomanogène apparaît (83).

2-8. Les morphiniques dérivés de diamines:

a- Les dérivés de l'anilino-4 pipéridine: *groupe du Fentanyl*

Dans cette série, on trouve des substances très actives. Elles sont cent mille fois plus actives que la morphine, avec un index thérapeutique élevé, ce qui permet de les utiliser en anesthésiologie (Voir ANNEXE 1).

Tableau 3 : Groupe du Fentanyl (83)

b- Autres dérivés diamines: *Anilides basique*

Ce groupe, décrit comporte essentiellement le phénampromide et le diampromide, dont les activités analgésiques sont respectivement celles de la péthidine et celles de la morphine et qui sont toxicomanogènes (83) (Voir ANNEXE 1).

3- Antagonistes morphiniques ou antimorphiniques

La substitution au groupement N-méthyl de la morphine d'un radical N-allyl ($\text{N-CH}_2\text{-CH=CH}_2$) conduit à l'obtention de N-allylnormorphine ou nalorphine (**NALORPHINE®**). Cette molécule, primitivement connue et utilisée dans les cas d'intoxications aiguës, comme antagoniste des effets de la morphine et des morphinomimétiques, s'est vue reconnaître plus récemment chez l'homme des propriétés analgésiques propres qui contrastent avec son absence d'activité vis-à-vis des tests expérimentaux d'analgésie que l'on pratiquait de sa découverte (83).

3-1. Groupe de la morphine: Un certain nombre d'antagonistes des morphiniques ont été synthétisés dans la série de la morphine en modifiant le substituant porté par l'atome de l'azote: c'est ainsi que les N-propyl, N-méthallyl et N-isobutyl-norphines sont des antagonistes des morphiniques (83).

Un autre puissant antagoniste des morphiniques est le naloxone (**NARCAN®**) dont l'activité est environ vingt fois plus forte que celle de la nalorphine (Voir ANNEXE 1).

3-2 Groupe des morphinanes, elle a donné naissance en particulier au levallorphan et à l'hydroxy-3 N-cyclopropylméthylmorphinane.

De même que le lévorphanol est un plus puissant analgésique que la morphine.

Le levallorphan est un plus puissant antimorphinique que la nalorphine. Il est en outre dépourvu de propriétés toxicomanogènes, mais son pouvoir analgésique chez l'homme est faible. Par contre l'hydroxy-3N-cyclopropylméthylmorphinane est un puissant analgésique chez l'homme (Voir ANNEXE 1).

3-3. Groupe des benzomorphanes, deux de ces antagonistes dérivés du benzomorphone, la cyclazocine et la pentazocine, présentent de bonnes propriétés analgésiques chez l'homme.

Si la pentazocine se révèle seulement deux fois moins active que la morphine, elle par contre pratiquement dépourvue de pouvoir toxicomane.

La cyclazocine quant à elle est quarante fois plus active que la morphine mais son administration répétée entraîne le développement d'accoutumance et d'assuétude chez l'homme limitant son utilisation (83) (Voir ANNEXE 1).

3-4. Autres séries d'analgésiques morphinomimétiques, des antagonistes ont également été découverts:

a- Dans le groupe des oripavines, la substitution d'un radical cyclopropylméthyl $R' = CH_3$, $R = CH_2-CH-CH_2$ sur l'azote fournit



un antimorphinique dont la puissance est trente-cinq fois supérieure à celle de la morphine

b- Dans le groupe des phényl-3 alcoyl-3piperidines :

La N-allyl *m*-hydroxyphényl-3 diméthyl-2,3 pipéridine est un antagoniste des morphinomimétiques. Toutefois, aucune de ces antagonistes ne possède d'action analgésique chez l'homme.

Enfin il faut noter que dans la série de la péthidine, aucun antimorphinique n'a pu être découvert à ce jour

B- CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE **DES MORPHINIQUES**

Les analgésiques morphiniques diffèrent par leur affinité au niveau des récepteurs opioïdes.

Deux grandes classes peuvent être distinguées.

1. la morphine et les analgésiques

morphinimimétiques :

La morphine et ses dérivés immédiats; dextromoramide (**PALFIUM®**), Péthidine (**DOLOSAL®**), Fentanyl (**FENTANYL®**), Alfentanil (**RAPIFEN®**), Sufentanil (**SUFENTA®**), Rémifentanil, sont des agonistes des récepteurs mu et delta, et sont dépourvus d'affinités pour les récepteurs kappa (8, 18).

L'affinité pour les récepteurs morphiniques μ conditionne en partie la puissance d'action des morphinomimétiques. Le classement des morphiniques de moins affines vers les plus affines à ces récepteurs μ est le suivant: péthidine, alfentanil, morphine, dextromoramide, fentanyl, sufentanil.

Tous ces agonistes sont aujourd'hui classés en pharmacologie clinique en fonction de leur puissance relative analgésiante (par rapport à la morphine), leur degré d'induction de dépression respiratoire et de leur pouvoir psychomimétique ou psychodysléptique (18, 27).

Les agonistes des récepteurs kappa, les dérivés 6,7-benzomorphanes telles que la Kétazocine et analogues se sont révélés à la fois antalgiques et sélectifs récepteurs kappa. Ces produits, hélas, ne pouvaient se substituer à la morphine chez les animaux dépendants.

Pour cette raison les agonistes kappa ne franchissant pas la barrière hémocéphalique sont en développement comme futurs antalgiques périphériques (18, 27).

Puisque l'effet pharmacologique résulte de la fixation du morphinique sur les récepteurs μ , il est évident que plus le morphinique est affine pour les récepteurs μ et plus faible est la dose efficace (Tableau 4).

Tableau 4 : Affinité relative (comparée à la morphine) des principaux morphinomimétiques pour les récepteurs μ (2)

	Morphine	Péthidine	Alfentanil	Fentanyl	Sufentanil
Affinité	1	0,3	1	17	159

2- les analgésiques possédant des propriétés antagonistes

2-1 les analgésiques antagonistes de type «nalorphinique»:

La pentazocine (**FORTAL®**) et la nalbuphine (**NUBAIN®**) se comportent comme des antagonistes compétitifs au niveau des récepteurs μ et des agonistes partiels au niveau des récepteurs kappa, responsables de leur activité analgésique.

Ils possèdent aussi des propriétés agonistes vis-à-vis des récepteurs non opioïdes sigma dont l'activation déclenche un état d'anxiété, des manifestations dysphoriques (nausées, sudation) et même psychotiques (hallucinations) à dose élevée (8, 18).

2-2 Les analgésiques agonistes partiels de type «morphinique»:

Ils sont représentés en thérapeutique par la buprénorphine (**TEMGESIC®**), sont des agonistes partiels des récepteurs μ .

La buprénorphine a une très forte affinité pour ces sites de liaison et une activité intrinsèque modérée, et se comporte isolément en agoniste μ classique, et antagoniste μ présence de morphine. Elle est aussi agoniste des récepteurs sigma, ses effets subjectifs sont semblables à ceux de la morphine, habituellement sans manifestations psychotiques de type nalorphinique. (Tableau 5) (8)

Tableau 5: Effets des morphiniques sur les récepteurs opioïdes et les récepteurs sigma (8)

	Récepteurs opioïdes			Récepteurs Sigma
	Mu	Delta	Kappa	
Morphinomimétiques	++	+	0	0
Agonistes- antagonistes				
1. <u>Nalorphiniques</u>				
• Nalorphine	-		+	++
• Pentazocine	-		P	P
• Nalbuphine				
2. <u>Buprénorphine</u>	P	P		0

+: Agoniste

-: Antagoniste

P: Agoniste partiel

Chapitre IV

PHARMACOLOGIE DE LA **MORPHINE**

A- MÉCANISME D’ACTION DES **MORPHINIQUES:**

La morphine semble pouvoir agir au niveau spinal par deux modes d’action complémentaires et distincts:

- Une action directe proprement spinale ;
- Une action indirecte qui fait intervenir la notion de contrôle descendant à partir de structures supra spinales.

L’action spinale directe de la morphine a été bien établie; cette action dépressive directe a été mise en évidence lors d’enregistrements de neurones de la corne postérieure de la moelle chez des animaux spinaux (absence de contrôle supra spinal).

L’administration systémique de morphine déprime très fortement l’activité des neurones convergents, déclenchée par des stimulations nociceptives et n’affecte pas les réponses à des stimulations non nociceptives.

Ces effets dépresseurs agissent préférentiellement sur les fibres A delta et C, la réponse évoquée des fibres C est diminuée de 70%, des fibres A delta de 40%, et celle des fibres alpha et bêta de 0% (75).

Comme il s'agit de neurones nociceptifs, il n'est pas surprenant de constater une diminution de l'activité enregistrée au niveau de la corne postérieure aux stimuli thermiques et mécaniques (66).

Les études d'enregistrement d'activité cellulaire montrent que l'effet analgésique et dépresseur de la morphine est plus important quand la moelle est intacte, ce qui laisse supposer que la morphine n'agit pas uniquement au niveau spinal, mais qu'à cette action s'ajouterait un effet supra spinal par ce qu'on obtient un système de transmission qui serait également affecté.

Au niveau spinal, l'approche micro-iontophorétique montre que la morphine agit au niveau de la substance gélatineuse de Rolando (Figure 8), qui est donc le site d'action probable, où se terminent les fibres A delta et C qui établissent un contact avec des neurones plus profonds (75).

Figure 8 : Actions des opiacés sur les sites récepteurs spécifiques du système nerveux.

De plus cette région est très riche en récepteurs opioïdes μ , delta, kappa et des substances opioïdes naturelles tel que l'enképhaline et la dynorphine, elle est également riche en terminaisons contenant de la substance P qui pourrait être libérée par les terminaisons des fibres afférentes fines. Or, la morphine déprime la libération de la substance P.

Tous ces éléments étant en place au niveau de la substance gélatineuse de Rolande ont permis à la théorie de Jessel Iversen de voir le jour : «la morphine bloque la libération de la substance P». La libération de la substance P par les fibres afférentes primaires A delta et C est bloquée de façon dose dépendante par la morphine et l'enképhaline ; cet effet est stéréospécifique, calcium dépendant et entièrement reversé par la naloxone (66, 74) (Figure 9).

Figure 9 : L'hypothèse de Jessel et Iversen.

Outre son action directe au niveau spinal, la morphine agit au niveau de certaines structures du tronc cérébral pour renforcer les contrôles inhibiteurs

descendants s'exerçant sur la transmission du message nociceptif au niveau spinal.

B - PHARMACOLOGIE DES MORPHINIQUES

Les morphiniques sont répartis en deux grandes classes: les morphinomimétiques et les morphiniques agonistes-antagonistes.

Les morphinomimétiques dits aussi agonistes purs ont pour chef de file la morphine, sont inclus dans cette classe la phénopéridine, le dextromoramide, la péthidine, la méthadone, le fentanyl et ses deux dérivés alfentanil, sulfentanil (27).

❖ Les propriétés pharmacologiques communes sont (19):

- L'analgésie intense, constante et dose dépendante;
- La dépression respiratoire indissociable de l'analgésie et identique pour tous les morphinomimétiques à dose équipotente;
- Les troubles digestifs: nausées, vomissements, actions sur la musculature lisse du tube digestif avec diminution du vidange gastrique, hyperpression dans les voies biliaires et diminution du transit intestinal;
- Les actions psychomimétiques: dysphonie ou euphorie agitation ou sédation;
- l'action toxicomanogène, responsable de leur inscription au tableau B.

❖ Les caractéristiques qui les différencient sont essentiellement:

- Les délais, durées et puissances d'action ;
- La pharmacocinétique;
- Les actions cardiovasculaires. (19)

1- Système Nerveux Central

1-1 Action analgésique:

La morphine et ses dérivés atténuent ou abolissent les douleurs provenant d'un excès de nociception c'est-à-dire de l'accroissement de l'information portée par les fibres afférentes fines A delta et C secondaire à une agression somatique ou viscérale (7).

Au contraire, ces produits sont peu efficaces contre les douleurs par désafférentations, plus rares, qui résultent d'une lésion des voies afférentes périphériques et ou centrales se traduisent par un défaut des systèmes inhibiteurs de la transmission nociceptive (7).

L'analgésie obtenue est sélective, cette action analgésique s'accompagne d'un état d'indifférence à la douleur, témoin de l'effet psychodysléptique, la durée et l'intensité de l'action analgésique sont fonction de la voie d'administration, de la dose et de la sensibilité individuelle (27).

1-2 Action psychomotrice

Les effets psychomoteurs de la morphine varient avec la personnalité de l'individu, son âge, la présence ou l'absence de la douleur. La morphine peut provoquer chez l'homme sain des effets déplaisants, en particulier lors des premières administrations (nausées, vomissements, excitation, anxiété), alors qu'elle est euphorisante chez le sujet souffrant. Les facultés d'idéation, d'attention et de mémoire peuvent être diminuées, mais de façon très variable (7).

1-3 Action psychodysléptique

Outre la modification de la perception douloureuse qui est en soi une action psychodysléptique, la morphine induit un état d'euphorie, suivi parfois de dysphorie (labilité émotionnelle) avec tendance à l'introspection et au désintérêt du monde extérieur.

A dose très élevée, les morphinomimétiques peuvent entraîner des phénomènes d'excitations motrices avec hallucinations, délires, et convulsions.

De plus ils potentialisent les effets de tous les convulsivants (cocaïne, caféine, strychnine...). En tant que substances toxicomanogènes, les morphinomimétiques entraînent au long cours : un état de tolérance et de dépendance psychique et physique (7, 1).

1-4 Action respiratoire

La morphine entraîne une dépression respiratoire dose dépendante et responsable de la mort en cas d'intoxication aiguë.

Cette dépression concerne à la fois la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires.

Aux doses thérapeutiques, elle est compensée par la stimulation respiratoire que provoque la douleur. Pour des doses élevées, il est possible d'observer des rythmes irréguliers et périodiques comme celui de la dyspnée de Cheyne-stokes.

La dépression respiratoire atteint son maximum 7 minutes après injection intraveineuse, 30 minutes après injection intramusculaire et environ 90 minutes après injection sous-cutanée (7, 27).

Le mécanisme principal de la dépression respiratoire est la diminution de sensibilité des centres respiratoires à leur stimulus, en particulier au taux sanguin de CO₂. L'augmentation de la PCO₂ entraîne également une vasodilatation cérébrale avec augmentation de la tension du liquide céphalo-rachidien (cet effet est peu marqué mais doit être pris en considération en cas d'hypertension intracrânienne préexistante) (7, 27)

La dépression des centres de la toux apparaît dès les plus faibles doses avec inhibition du réflexe de la toux et diminution de la sensibilité des récepteurs trachéobronchiques Elle justifie une attention particulière en cas

d'insuffisance respiratoire chronique, risque d'encombrement bronchique et de syndrome d'apnée du sommeil, risque d'apnée obstructive

Le risque de dépression respiratoire est moindre chez le patient cancéreux que chez le patient en période postopératoire. Plusieurs raisons peuvent être invoquées: Le choix de la voie orale (pic plasmatique moins élevé), l'adaptation plus progressive de la posologie et l'existence d'un certain degré de tolérance si le patient a été antérieurement traité par des analgésiques morphiniques faibles (niveau II de l'échelle de l'OMS).

1-5 Action émétisante :

Les morphinomimétiques stimulent à faibles doses la «chemoreceptor trigger zone» qui commande le centre de vomissement. A plus forte dose, ils dépriment ce centre (27).

Les nausées et vomissements surviennent chez un tiers des malades au début d'un traitement morphinique, plus fréquemment chez le patient ambulatoire que chez le patient alité (7).

Ces actions émétisantes ne sont pas supprimées par les parasympholytiques et les antihistaminiques, elles sont par contre atténuées par les antagonistes dopaminergiques:

- Neuroleptiques butyrophénones: dompéridone (**MOTILIUM®**, **PERIDYS®**),
- Neuroleptiques benzamides: métoclopramide (**PRIMPERAN®**) permet de prévenir ou de supprimer l'effet émétique.

Le recours à la voie parentérale ou rectale pour assurer la résorption en cas de vomissement fréquente (27, 1, 7).

2- Système Nerveux Autonome:

La morphine inhibe la sécrétion d'acétylcholine et de la noradrénaline. En fait, l'action est complexe (effets centraux et périphériques ; action sur les

récepteurs pré et post-synaptiques) et varie selon les organes et leur innervation (7)

2-1. Effet sur l'œil:

La morphine a un effet myotique par stimulation centrale du noyau de la IIIème paire crânienne chez l'homme. Cet effet est peu sensible à l'accoutumance.

A dose thérapeutique, la tension intraoculaire est peu modifiée ou diminuée. A fortes doses, l'accroissement de la pression partielle en CO₂ et la vasodilatation qui en résulte peuvent entraîner une hypertension oculaire.

2-2. Effets sur la musculature lisse :

- **Sur l'estomac:** la morphine renforce la contraction gastrique avec spasme du pylore. Il y a retard du vidage gastrique de 10 à 12 heures et donc de l'absorption alimentaire et médicamenteuse.

- **Sur l'intestin:** il y a des actions combinées contracturantes et relaxantes.

Les ondes péristaltiques sont diminuées, mais des ondes rythmiques n'intervenant pas dans la progression du bol alimentaire persistent et peuvent même être renforcées. Les fibres lisses circulaires se contractent en particuliers au niveau de la valvule iléo-caecale. Le résultat de ces effets est une constipation à laquelle participe également une réduction des sécrétions digestives. Cette constipation est durable et non sujette à accoutumance et justifie la prescription systématique d'un laxatif (lactulose (**DUPHALAC®**), lactilol (**IMPORTAL®**),...). Le régime ne doit pas comporter de mucilages (ex: **NORMACOL®**) qui peuvent déclencher des accidents occlusifs du fait de la diminution du péristaltisme intestinale (61, 1, 7).

Un antidote de la constipation, la méthyl-naltrexone permet de restaurer un transit normal en bloquant les effets de la morphine au niveau des récepteurs intestinaux (38).

En pratique la constipation représente la gêne la plus fréquente et la plus «agaçante». Elle doit être prévenue en début du traitement et surtout il ne faut pas la négliger (61).

- **Sur les voies biliaires:** l'augmentation du tonus des fibres circulaires des voies biliaires avec possibilité de spasme du sphincter d'Oddi a été à l'origine d'exceptionnelles crises hépatiques. L'atropine diminue cette hypertonie (23, 1).

- **Sur les voies urinaires:** il y a augmentation du tonus et l'amplitude des contractions de l'uretère, augmentation du tonus du muscle de trusor, du trigone et du sphincter vésical. Le résultat global est une tendance à la rétention urinaire qui justifie rarement un sondage vésical (23, 1).

- **Sur l'utérus:** l'allongement de la durée du travail par un mécanisme mal expliqué, associé à la possibilité de détresse respiratoire néo-natale, contre-indique en règle générale l'utilisation des opiacés lors d'un accouchement (44).

2-3 -Effets sur l'appareil cardio-vasculaire:

Les morphinomimétiques entraînent de façon peu marquée une hypotension et une bradycardie, avec baisse des résistances périphériques, réduction du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène du myocarde, augmentation plus au moins marquée du volume systolique et du débit cardiaque.

La chute tensionnelle est due à la réduction du tonus sympathique, la bradycardie relève à la fois d'une inhibition sympathique et d'une stimulation vagale.

Ces effets résultent de l'action sur le système nerveux autonome, principalement au niveau des structures centrales (action nettement majorée par de faibles doses injectées directement dans le 4^{ème} ventricule ou les artères vertébrales).

Ces effets sont reproduits expérimentalement par des substances libérant des enképhalines ou inhibant leur dégradation (di-phénylalanine...) introduites *in situ*. Les enképhalines pourraient ainsi jouer un rôle dans la régulation centrale de la fréquence cardiaque.

En pratique, les effets cardio-vasculaires font de la morphine une thérapeutique d'appoint lors de l'œdème aigu du poumon et de l'infarctus à tension conservée (23, 7).

3- Autres actions :

3-1. Somnolence:

Au cours d'un traitement chronique, la somnolence initiale disparaît rapidement. Elle provient surtout de la dette de sommeil liée à la souffrance antérieure du traitement et ne nécessite pas de thérapeutique particulière (23,7).

3-2 Hypothermie:

A forte dose, la morphine peut être responsable d'hypothermie par action sur le centre thermorégulateur hypothalamique (1, 44).

3-3 Hormonale:

Différentes actions hormonales ont pu être mises en évidence chez l'homme et chez l'animal (ACTH, PRL, FSH, TRH...).

La libération d'hormone anti-diurétique (ADH) est pour l'instant la mieux connue et responsable d'une réduction de la diurèse par action au niveau hypothalamique. Cet effet est majoré par une diminution de la filtration glomérulaire et la tendance à la rétention urinaire (1,44).

C- PHARMACOCINÉTIQUE DES MORPHINIQUES:

1- Résorption:

➤ **Voie orale:** L'administration orale de la morphine est souvent utilisée pour traiter les algies terminales soit sous formes de solutés (potions de Brampton, de St Christopher), soit sous formes de comprimés enrobés à libération prolongée (sulfate de morphine: **MOSCONTIN®**) (49).

Mais beaucoup de produits subissent un important effet de premier passage hépatique et ont une biodisponibilité absolue très réduite inférieure de 20% pour la buprénorphine, de 20 à 30% pour la morphine, et de 30 à 70% pour le dextropropoxyphène après administration orale.

L'administration perlinguale améliore la biodisponibilité (55%), cette voie pourrait avoir un intérêt pour les produits dégradés au niveau hépatiques.

La codéine, l'oxycodone, le lévorphanol subissent également une dégradation hépatique précoce (27).

L'antalgique doit être administré régulièrement, à heure fixe, à posologie suffisante; il importe de prévenir l'apparition de la douleur sans attendre son retour (49).

➤ **Voie parentérale:** L'injection sous cutané ou intramusculaire de chlorhydrate de morphine, à dose fixe, a longtemps été le mode d'administration le plus utilisé. Cependant la résorption est irrégulière et peut entraîner une réponse antalgique inconstante.

Des techniques de perfusion programmables ont été récemment proposées. (49)

➤ **Voie intra-thécale et péridurale:** L'injection au niveau de la moelle lombaire de chlorhydrate de morphine (1 à 2mg) sature les récepteurs opioïdes localisés dans la substance gélatineuse de Rolando et entraîne une analgésie durable (12 à 24h) de la partie inférieure du corps (49).

2- Distribution:

La fixation protéique des morphiniques varie de 35% pour la morphine à 95% pour l'alfentanil et la buprénorphine. La distribution systémique est rapide et relativement importante, avec diffusion dans le système nerveux central.

Elle est variable en fonction de la lipophilie (importante pour le fentanyl, la buprénorphine, la méthadone, la codéine bien moindre pour la morphine qui passe peu) (27).

La diffusion des morphiniques se réalise principalement et en quantité importante dans les territoires musculaires; ainsi leur longue demi-vie d'élimination est consécutive à lente défixation de ce territoire si bien que le facteur limitant dans l'élimination est le volume de distribution (Tableau 6) (7).

Tableau 6 : Paramètre pharmacocinétiques des principaux morphinomimétiques

T_{1/2} vie : demi-vie d'élimination V_d: volume de distribution à l'état d'équilibre

Cl : clairance plasmatique

	T 1/2 vie (h)	Vd (l/kg)	Cl (ml/min/kg)
Morphine	3	3,2	15
Péthidine	3,2	4,2	18
Fentanyl	4,4	5,9	15
Alfentanil	1,5	0,9	6,4
Sufentanil	2,7	1,7	12,7

3- Métabolisation:

Les morphiniques sont métabolisés au niveau hépatique et les métabolites sont éliminés dans les urines. Ces métabolites s'accumulent en cas d'insuffisance rénale.

Or, certain morphiniques ont des métabolites actifs. C'est le cas de la morphine, la péthidine, la phénopéridine.

Les métabolites de la morphine, le dérivé 3 et surtout le 6-glucuroconjugué ont une activité morphinomimétique.

Le dérivé 6-glucuroconjugué est plus puissant que la morphine. Il semble participer à l'administration de la morphine en cas d'utilisation prolongée par voie orale. Il s'accumule en cas d'insuffisance rénale sévère et peut créer des dépressions respiratoires très prolongées si les doses de la morphine étaient trop fortes.

La norpéthidine est un des métabolites de la péthidine et également de la phénopéridine. Elle crée une excitation du système nerveux central et des convulsions, contre-indiquant leur utilisation chez le patient insuffisant rénal.

Par contre le fentanyl, l'alfentanil et probablement le sufentanil ont des métabolites inactifs qui ne créent pas de problèmes particuliers en cas d'insuffisance rénale (8).

4- Élimination :

L'excrétion est essentiellement urinaire ou biliaire (buprénorphine), sudorale, salivaire et lactée, sous formes inchangées ou de métabolites.

Les demie-vies d'élimination, après administrations aiguës, oscillent entre 3 et 4 heures, sauf pour la dextropropoxyphène et la méthadone (environ 14 heures) (8).

La forme de morphine à action prolongée (**MOSCONTIN®**) assure des taux maximaux (C_{max}) moins élevés qu'une dose équivalente de solution orale de morphine, mais le temps d'apparition du pic (t_{max}) est retardé (2 à 3 heures au lieu de 30 minutes), et la décroissance des taux, plus progressive, autorise des administrations plus espacées (2 par jours) tout en assurant, après prise répétée une stabilité des concentrations (27).

Chapitre V

MODALITÉS DE PRÉSCRIPTION **DE LA MORPHINE**

La morphine est la pièce maîtresse du traitement de la douleur intense.

C'est l'intensité de la douleur et non le stade de la maladie qui fait prescrire la morphine : la prescription doit être précoce (54,1).

L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) ainsi que l'ensemble des spécialistes du traitement de la douleur préconisent trois paliers de prescription des médicaments antalgiques (Figure 10) (61).

Figure 10: Les paliers de l'O.M.S. (61)

Un changement de palier est nécessaire lorsque les médicaments du palier précédant correctement prescrits sont insuffisants. Cependant, des douleurs intenses peuvent justifier d'emblée l'utilisation d'antalgiques opioïdes forts.

Dans tous les cas, il ne faut pas s'attarder plus de 24 à 48 heures sur un palier qui s'avère inefficace. Le patient doit être vu de manière rapprochée tant que la douleur n'est pas contrôlée.

L'association de médicament non opioïdes à des opioïdes faibles ou forts potentialise l'effet antalgique. Les associations les plus utiles sont: paracétamol et codéine, Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et codéine, AINS et morphine. Il est recommandé d'utiliser les spécialités associant 500 mg de paracétamol et de 30 mg de codéine par unité de prise.

A – INDICATIONS:

1-Traitement de la douleur:

La prescription des analgésiques morphiniques pour le traitement des douleurs aiguës et chroniques a fortement augmenté au cours de ces dernières dizaines années, selon une étude réalisée par l'OMS (73,27).

1.1 -Douleurs aiguës :

La douleur aiguë est le plus souvent associée à une hyperactivité sympathique avec sensation d'angoisse extrême. Elle accompagne habituellement le début clinique de la situation pathologique (22).

La morphine ne sera utilisée qu'après s'être assuré du diagnostic de la douleur (65).

a- Douleurs postopératoires:

Les douleurs postopératoires sont la forme la plus fréquente des douleurs aiguës. Après interventions chirurgicales, environ 50 à 70% des patients ressentent une douleur sévère, 20 à 40% une douleur modérée.

Les analgésiques possédants des propriétés antagonistes nalbuphine (**NUBAIN®**) et surtout buprénorphine (**TEMGESIC®**) étaient prescrits en première intention, cette préférence est attribuée au risque plus faible de dépression respiratoire, à la facilité de prescription (liste I) et, dans le cas de la buprénorphine, à sa longue durée d'action (73).

b- Douleurs aiguës d'origines diverses:

- Dans le cas de douleurs aiguës associé à un spasme de fibre lisse (colique hépatique ou néphrétique), la prescription des morphiniques est illogique en raison de leur effet spasmogène. Seul la péthidine (**DOLOSAL®**) spasmolytique est quelque fois utilisée.

L'administration de formes injectables des AINS ou de spasmolytiques est très généralement préférée (73, 23).

- **La douleur de l'infarctus du myocarde**, est une indication de la morphine, de la nalbuphine ou de la buprénorphine, qui réduisent aussi l'hypertonie et l'ischémie myocardique (73, 65, 27).

- **Les douleurs post traumatiques** peuvent être traitées par l'administration veineuse d'un morphinomimétiques (73, 27).

1.2- Douleurs chroniques

La douleur chronique est d'évaluation et de traitement beaucoup plus complexes. En effet, la chronicité entraîne une adaptation biologique et clinique aux symptômes douloureux faisant en particulier disparaître les signes d'hyperactivités sympathiques qui accompagnent la douleur aiguë.

Par contre les attitudes douloureuses variées peuvent être observées comme des modifications d'expressivités du visage, une altération de la démarche, de la posture et de l'humeur (22).

a- Douleur d'origine cancéreuse : la douleur cancéreuse témoigne de l'évolution de la maladie. Elle est source de souffrance par elle-même et par l'angoisse qu'elle déclenche chez le patient, conscient de sa signification. L'angoisse, et la dépression qui l'accompagne, tendent à majorer la douleur. Malgré l'existence de nombreuses classifications la douleur reste avant tout un phénomène individuel dont le traitement efficace suppose une adaptation personnalisée à chaque patient (22).

Une classification permettant une approche thérapeutique a été proposée par la Memorial Cancer Center à New York (61).

- **Les patients avec douleur aiguë liée au cancer:**

Les douleurs aiguës en rapport avec le diagnostic du cancer:

C'est le symptôme majeur qui peut motiver la consultation initiale et qui va amener au diagnostic du cancer.

La douleur est rarement un «signal d'alarme» précoce.


A l'inverse, en général, son existence ou son apparition est un élément de mauvais augure, témoignant d'une récurrence, d'une extension locale importante ou encore d'une diffusion métastatique.

Les douleurs aiguës en rapport avec les traitements anti-cancéreux:

Il s'agit ici des douleurs post-opératoires, des douleurs post-chimiothérapiques ou post-radiques.

- **Les patients avec des douleurs chroniques liées au cancer:**

Contrairement aux douleurs aiguës, ces douleurs posent de réels problèmes de diagnostic et thérapeutiques. Ce sont des douleurs qui, selon la définition internationale, persistent au-delà de trois mois. Elles sont :

-  Soit en rapport avec la progression de la maladie cancéreuse : Leur intensité augmente avec l'envahissement des structures osseuses nerveuses ou des tissus mous et la thérapeutique nécessite une prise pluridisciplinaire.

✚ Soit en rapport avec le traitement étiologique: Ce sont des douleurs qui surviennent après chirurgie, radiothérapie, ou chimiothérapie, elles sont semblables à celles de la pathologie chronique bénignes (61, 64).

- **Les patients avec douleurs chroniques préexistantes et douleurs liés au cancer.**

Ce sont des patients qui présentent une pathologie douloureuse chronique bénigne avant le développement de la lésion cancéreuse.

Ils doivent être considérés comme sujet à haut risque, car leur état physique et psychologique est compromis par la pathologie.

- **Les patients ayant antécédents de dépendance aux stupéfiants et une douleur liée au cancer:**

Ce groupe représente un problème thérapeutique majeur, le cancer représente un risque important de récurrence en ce qui concerne la toxicomanie

- **Les patients en phase terminale avec douleur liée au cancer:**

Ce groupe est différent car les facteurs et répercussions pathologiques concernant le patient et son entourage, la qualité de vie et la notion de confort prennent ici une importance particulière.

L'intrication de ces symptômes justifie le choix d'un traitement multiple, associant anxiolytiques, antidépresseurs tricycliques et analgésiques (73,64).

Les dérivés morphiniques sont prescrits lorsque l'inefficacité des analgésiques appartenant au premier niveau de l'échelle de l'OMS devient insuffisante (73,61).

C'est pour les douleurs d'origine néoplasique, le plus souvent secondaire à un excès de nociception, que la morphine est utilisée.

Actuellement, l'association de la morphine à d'autres composés semble très efficace dans le traitement des douleurs chroniques. En effet son adjonction avec la clonidine (**CATAPRESSAN®**) pour traiter les douleurs céphaliques

néoplasiques par voie intraventriculaire donne un soulagement de bonne qualité et sans hypotension artérielle (50).

b- Douleurs chroniques d'origine non cancéreuse: Le recours aux analgésiques morphiniques dans le traitement des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse, en cas d'échec des autres moyens antalgiques, est sujet à controverse. La discussion porte sur leur efficacité selon l'étiologie de la douleur et, surtout, sur les risques de leur emploi prolongé chez des patients dont le pronostic vital n'est habituellement pas compromis à court terme (16, 27).

2- En cardiologie :

La morphine est utilisée dans les traitements adjuvants de l'infarctus du myocarde (IDM) en phase pré hospitalier pour protéger le myocarde ischémique ou de traiter les complications aiguës de l'IDM.

La douleur est d'allure angineuse rétrosternale, constrictive, en barre, irradiant dans le cou ou dans le bras gauche. Elle évolue depuis plus de trente minutes et résiste à la prise de trinitrine sublinguale.

La résistance à la trinitrine est définie par la persistance de la douleur et des signes E.C.G. malgré deux prises à cinq minutes d'intervalle.

La douleur est provoquée par l'ischémie périnécrotique. Elle entraîne une réponse adrénargique responsable d'une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde délétère à la phase aiguë de l'IDM.

Les douleurs sévères doivent être calmées par la morphine administrée par voie intraveineuse à la posologie initiale de 1mg puis titrée par bolus de 1 mg en fonction de la réponse clinique et du terrain respiratoire du patient. Il est conseillé de ne pas dépasser 5 mg (41).

Une oxygénothérapie systématique doit être pratiquée pour ses effets antalgiques sur la douleur ischémique et pour prévenir l'hypoxémie pouvant

survenir chez les patients sous morphine. Une surveillance clinique continue permet d'en dépister l'apparition (27).

3- En milieu chirurgical :

La morphine est essentiellement un analgésique et son indication presque exclusive est l'algie sous toutes ses formes et de toutes origines.

Elle est proposée parfois en médication préopératoire ou post-opératoire (23, 56).

Le besoin d'une analgésie post-opératoire de qualité, en cas de douleur intense nécessite en particulier un traitement prolongé par des antalgiques puissants, tels les dérivés morphiniques (39, 57).

L'analgésie de la morphine est intense mais insuffisante pour permettre un geste chirurgical, il faut donc l'associer à un anesthésique local ou général pour potentialiser l'effet antalgique et diminuer la fréquence de réinjection de la morphine.

Les indications sont représentées par les suites opératoires de la chirurgie abdominale, du petit bassin, des membres inférieures et par la pathologie thoracique post-opératoire ou traumatique (23).

De récentes études réalisées dans des hôpitaux publics du Mali, ont prouvé l'intérêt de l'association morphine, néostigmine et scopolamine dans l'analgésie post-opératoire; administrés par voie péridurale ou intra-thécale.

Au niveau de la moelle les récepteurs μ des opiacées, mais les récepteurs muscariniques, contrôlent la transmission du signal douloureux. Le blocage de l'acétylcholinestérase par la néostigmine augmente la concentration locale de l'acétylcholine qui peut ainsi agir sur les récepteurs muscariniques situés dans la couche V de la corne postérieure de la moelle.

Plusieurs publications ont montré que des doses de 2 à 4 mg de néostigmine entraînaient des effets secondaires tels que les nausées, vomissements et la

bradycardie. L'adjonction de scopolamine diminue très nettement les effets secondaires de la morphine et de néostigmine (58).

Les modalités de traitement de la douleur post-opératoire sont :

❖ Titration de la morphine en salle de réveil:

Les voies d'administrations classiques sont la voie IV et S/C. La titration en salle de réveil est effectuée chez l'adulte par bolus de 1 à 4 mg toutes les 5 à 10 minutes, en sachant qu'il existe une variabilité interindividuelle (39, 73).

❖ Morphine par voie sous-cutanée:

Les limites de la prescription durant les 2 premiers jours d'une chirurgie douloureuse sont le délai d'action (1 heure pour l'effet maximal) et la variabilité inter et intra individuelle de la dose nécessitant des réajustements fréquents de la dose de morphine. Néanmoins en cas de douleurs sévères, la voie sous-cutanée est très utile (63).

❖ Analgésie contrôlée par voie intraveineuse ((PCA): Patient-controlled Analgesia):

L'analgésie contrôlée par PCA est une technique de titration continue qui permet le confort du patient, le taux de satisfaction des patients est très élevé, plus de 90%.

La morphine est la substance habituellement utilisée pour la PCA par voie intraveineuse, bolus de 1 à 2 mg et période réfractaire de 7 à 10 minutes.

La PCA peut être aussi utilisée par voie péridurale en obstétrique et durant la période post-opératoire de chirurgie générale (4).

❖ Analgésie par voie médullaire:

L'analgésie péridurale lombaire ou thoracique est surtout indiquée après une chirurgie du thorax, de l'abdomen ou orthopédique.

Le bénéfice attendu de cette voie est d'assurer le confort du patient, de faciliter la récupération des perturbations liées à l'acte chirurgical, diminuer la morbidité post-opératoire et enfin de raccourcir la durée d'hospitalisation et de convalescence (61, 66).

La morphine procure une analgésie de bonne qualité, prévisible et de longue durée. Avec la morphine en péridurale, seule la perception douloureuse est diminuée. Sont utilisés: les morphiniques liposolubles (Fentanyl, Sulfentanil, Méthadone) et hydrosolubles (Morphine) (42).

❖ *Analgésie par voie intra-thécale:*

C'est une analgésie facile à pratiquer, la puissance dépend de la dose de la morphine administrée; à petites doses. Mais à cause de cathéter permettant l'administration continue de morphiniques, l'analgésie rachidienne est limitée en injection unique par la durée d'action du médicament (80).

Le retour à domicile n'est possible que lorsque la douleur sera contrôlée par des antalgiques non majeurs, administrables par voie orale et n'entraînant pas d'effet indésirable, en particuliers vertiges ou vomissements (39).

B- CONTRE-INDICATIONS : (27, 23, 78)

1. Enfant de moins de 30 mois:

Risque de dépression respiratoire.

2. Grossesse (dernier mois):

En raison du risque de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

3. Allaitement:

Risque de dépression respiratoire et de trouble de conscience chez le nourrisson.

- 4. Insuffisance respiratoire sévère.**
- 5. Crise d'asthme.**
- 6. Insuffisance hépatocellulaire sévère.**
- 7. Syndrome douloureux abdominal d'étiologie inconnue.**
- 8. Traumatisme crânien.**
- 9. Hypertension intracrânienne.**
- 10. Convulsion.**
- 11. Un delirium tremens.**
- 12. Hypersensibilité :** Hypersensibilité connue à la morphine.
- 13. L'association avec un IMAO (Inhibiteur de la Monoamine Oxydase):**
Intervalle de 15 jours nécessaire entre les deux traitements, risque d'encéphalopathie mortelle, convulsion et hypertension artérielle grave.
- 14. Une intoxication alcoolique aiguë.**

C- PRÉCAUTIONS D'EMPLOIS: (50, 78)

- 1. Insuffisance respiratoire**
- 2. Asthme**
- 3. Insuffisance hépatocellulaire:**
- 4. Insuffisance rénale sévère:**

Chez des malades traités en unité de soins intensifs, l'insuffisance rénale réduit l'élimination de la morphine.

Risque accru de signes toxiques liés à l'accumulation de métabolites actifs à élimination rénale.

5. sujet âgé

- 6. Adénome prostatique,** ce qui peut entraîner une rétention urinaire.

7.Utilisation de machine, conducteur de véhicule, en raison de risque de somnolence.

8.Insuffisance surrénale

9.Hypothyroïdie, en raison de risque de survenue de coma myxoedémateux.

10.Trouble du rythme cardiaque.

11.Sportifs: Substance interdite: une concentration supérieure à 1 microgramme/ml d'urine est considérés comme un résultat positif. (Journal officiel 7 mars 2000).

D- INTERACTION MEDICAMENTEUSES :

1. A éviter : (23, 85)

- **Alcool:** Il entraîne une majoration de l'effet sédatif.⁸³
- **Autres morphiniques:** Ils entraînent une majoration de la dépression respiratoire.
- **Psychotropes:**
 - **Les tricycliques:** Ils renforcent la sédation, la dépression respiratoire et ils accroissent le risque de l'hypotension,
 - **Les dépresseurs du SNC:** Ils peuvent être des hypnotiques, des barbituriques et des benzodiazépines ; l'intoxication peut être mortelle avec l'association du **TRANXENE®** (clorazépate dipotassique) **SUBUTEX®** (buprénorphine) (15, 12).
- **Inhibiteurs calciques et bêtabloquants:** ils renforcent l'analgésie morphinique et entraînent une bradycardie et une hypotension.
- **Analeptiques respiratoires** comme par exemple l'almitrine: (**VECTARION®**, **DUXIL®**) risque de provoquer des convulsions
- **Antihistaminiques anti-H₁:** ils entraînent une majoration de la dépression centrale.

2. A surveiller: (23)

- **La cimétidine**: C'est un inhibiteur enzymatique risque de provoquer des surdosages.
- **La primidone (MYSOLINE®)** (antiépileptique): C'est un inducteur enzymatique peut diminuer l'effet analgésique.
- **La miansérine (ATHYMIL®)**: Il y a majoration de la dépression respiratoire et de l'effet sédatif.
- **Les curarisants**: Ils peuvent entraîner un blocage neuromusculaire.
- **Le phloroglucinol (SPASFON®)** : Il annule l'effet antispasmodique.
- **Les anticholinérgiques (Prostigmine®)** : Ils potentialisent les effets dépresseurs respiratoires.

E - EFFETS SECONDAIRES : (23, 1, 44)

Tableau 7 : les effets secondaires des morphiniques

Localisations	Principaux effets secondaires	
Appareil respiratoire	Dépression respiratoire, Apnée,	Hyposécrétion bronchique, Bronchoconstriction.
Appareil cardiovasculaire	Hypotension, Bradycardie,	Bloc auriculo-ventriculaire, Collapsus cardiovasculaire.
Œil	Myosis, Hyposécrétion lacrymale.	Hypertonie oculaire,
Appareil digestif	Constipation, Diminution de la sécrétion digestive, Douleur abdominale.	Nausée vomissement,
Appareil urinaire	Oligurie, Dysurie.	Rétention d'urine,

Hormonale	Augmentation de la prolactinémie, Aménorrhée, Diminution de la testostérone plasmatique, Diminution des hormones hypophysaires: FSH -ACTH - TSH –LH.
Métabolique	Augmentation de la glycémie.
Cutané	Dermatite de contact, Prurit.

Autres : Somnolence, hypothermie, confusion mentale et euphorie.

F- UTILISATION DE LA MORPHINE

1- Posologies initiales et adaptation des doses :

1-1 Posologie habituelle:

La posologie initiale chez l'adulte est habituellement:

- **Pour les formes à libération prolongée:** 20 à 60 mg par jour, soit 10 à 30 mg toutes les 12 heures, prudence chez le sujet âgé, commencer par 10 mg deux fois par jour.
- **Pour les formes immédiates** (chlorhydrate solution ou sulfate) : 5 à 10 mg toutes les 4 heures, prudence chez l'âgé ou l'insuffisant rénal.

1-2.-Chez un patient mal équilibré par un autre opioïde :

a- Notion de coefficient de conversion :

Comme une même dose d'un opioïde peut produire des effets variables d'un patient à l'autre, il est difficile de prévoir précisément qu'elle sera la dose de morphine correspondante à l'opioïde administré antérieurement.

En outre, le passage à la morphine s'effectuant généralement lorsque la douleur n'est pas suffisamment soulagée, l'objectif du prescripteur est de déterminer une dose de morphine dont l'effet antalgique sera supérieur à celui du traitement précédent (54).

- Les différents coefficients de conversion : dose équi-analgique.

Tableau 8 : coefficient de conversions approximatives des principaux opioïdes par voie orale.

NOM : MOLECULE/COMMERCIAL	FACTEUR DE CONVERSION	ÉQUIVALENCE
Dextropropoxyphène_(associé à un antalgique non opioïde) DIANTALVIC®	1/10	100 mg de dextropropoxyphène = 10 mg de morphine
Codéine (associé à un antalgique non opioïde) CODOLIPRANE®	1/10	100 mg de codéine = 10 mg de morphine
Dextromoramide PALFIUM	2 à 3	5 mg de dextromoramide = 10 à 15 mg de morphine
Buprénorphine TEMGESIC®	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine
Méthadone	2	5 mg de méthadone = 10 mg de morphine

Exemple de conversion : pour un patient recevant 8 comprimés par jour de l'association codéine/paracétamol dosée à 30 mg de codéine et de 500mg de paracétamol par comprimé, la dose équi-antalgique de morphine est environ de 24 mg ($240 \times 1/10$). Le patient n'étant pas soulagé par le traitement précédent, il faudra lui prescrire environ 24 mg de morphine et du paracétamol ou plus simplement prescrire 24 mg de morphine (54).

b- Sujet âgé : Chez les personnes âgées, les opioïdes sont également efficaces à doses plus faibles que chez les sujets jeunes.

La dose initiale est réduite d'environ 50 % par rapport à celle de l'adulte (30mg/j au lieu de 60 mg/j). L'adaptation ultérieure des doses se déroule de la même manière que chez l'adulte, en fonction de l'intensité de la douleur et des effets secondaires (54).

c- Ajustement des doses : On rencontre deux situations :

- La douleur n'est pas contrôlée: augmentation de doses : il convient d'augmenter les doses de morphine d'environ 30 à 50%. Dans le processus d'ajustement des doses de morphine, il n'y a pas de limites supérieures tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.
- Accès douloureux ; prises supplémentaires en cas d'accès douloureux incontrôlés, des prises supplémentaires de solution sont recommandées, en complément des doses administrées à horaires fixes. Une dose supplémentaire correspond environ à 10% de la dose de 24 heures

2. Utilisations d'autres opioïdes (1, 54)

Les opioïdes majeurs autres que la morphine ont des indications très limitées dans le traitement de la douleur notamment cancéreuse.

❖ **La buprénorphine (TEMGESIC®)**: est un agoniste partiel de la morphine inefficace par voie orale ; elle ne doit jamais être associée à la morphine, ni administrée à un patient récemment traité par la morphine car les effets résultants sont imprévisibles (synergie ou antagonisme).

Elle s'administre exclusivement par voie sublinguale (glossettes de 0,2 mg), à la dose de 3 à 12 glossettes par 24 heures, en 3 prises.

L'effet plafond, limite son utilisation en cancérologie: au-delà d'une certaine dose (1mg par prise), l'effet antalgique n'augmente plus, elle est surtout utilisée en milieu chirurgical pour soulager les douleurs post-opératoires.

❖ **Dextromoramide (PALFIUM®)**: Il se présente sous formes de comprimés à 5 mg. En raison de sa courte durée d'action 2 heures, ce médicament n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur chronique. Il peut être utilisé ponctuellement avant des soins douloureux.

❖ **La péthidine (DOLOSAL®)**: Elle n'est pas disponible sous forme orale. Sa durée d'action est de 3 à 4 heures, son utilisation au long cours peut conduire à l'accumulation d'un métabolite toxique; la norpéthidine, qui a des propriétés convulsivantes; les injections sous-cutanées ou intramusculaires peuvent entraîner une induration tissulaire au point d'injection.

3. Aspects réglementaires de la prescription de la morphine et des autres opioïdes forts (54)

Tout médecin prenant en charge des patients cancéreux doit posséder un carnet à souche disponible en toutes circonstances. Ce carnet qui devrait dans un proche avenir changer de format et s'intituler « **carnet pour prescriptions spéciales** », peut être obtenu sur simple demande écrite au pré du conseil départemental de l'ordre des médecins.

L'ordonnance du carnet à souche doit être remplie en toutes lettres.

Ne sont délivrés par le pharmacien que les stupéfiants devant être consommés jusqu'à la fin de la durée prévue de prescription. Par exemple, si un patient se présente chez le pharmacien 4 jours après la consultation médicale avec une prescription de 14 jours, il ne pourra recevoir un traitement de morphine orale que pour 10 jours.

La coordination entre le médecin et le pharmacien est nécessaire pour faciliter le traitement.

Les doses maximales quotidiennes de chlorhydrate de morphine autorisées par la pharmacopée ne correspondant à aucune réalité clinique et peuvent être dépassés si nécessaire.

Il est conseillé d'utiliser la formulation « je dis » en début d'ordonnance. Cette mention devient obligatoire pour des posologies dépassant 180 mg de morphine orale ou 80mg de morphine parentérale par 24 heures.

Durée maximale de prescription autorisée pour les antalgiques prescrits sur carnet à souche :

Chlorhydrate de morphine orale	: 14 jours
Sulfate de morphine orale	: 28 jours
Morphine injectable (injections directes)	: 7 jours
Morphine injectable (systèmes actifs de perfusion)	: 28 jours
Dextromoramide	: 7 jours
Péthidine	: 7 jours
Buprénorphine	: 28 jours renouvelables.

G- VOIES D'ADMINISTRATION DE LA MORPHINE :

1- Voie orale :

La voie orale est idéale lorsqu'elle est possible. Elle aussi efficace que les autres voies, elle est simple à prescrire et à surveiller et peu astreignante pour le patient.

Deux formes orales sont actuellement utilisées, le chlorhydrate de morphine et le sulfate de morphine.

1-1. Chlorhydrate de morphine :

Le chlorhydrate de morphine entre dans la composition du mélange de **Brompton ou potion de Christopher's Hospital**. En plus de la cocaïne cette solution renferme 10 à 200 mg de morphine.

Un volume de 10 ml de cette potion est administré toutes les 4 heures, avec un délai d'action de 15 à 30 minutes. Cette posologie présente la dose de départ qui pourra être augmenté progressivement sans dépasser 180 mg par 24 heures à raison de 30 mg par prise.

Pour un patient préalablement traité par un autre morphinique, la dose de départ de morphine est adoptée en fonction de la dose du morphinique précédente (23, 65, 54).

1-2. Sulfate de morphine (MOSCONTIN® 10, 30, 60, 100 mg)

Le Moscontin®, administré bi-quotidiennement, est aussi efficace que la solution de morphine dans le traitement des douleurs chroniques sévères.

Il est également appelé « Morphine Sulfate Continus Système ». En effet, la libération de sulfate de morphine, à partir des comprimés enrobés, s'effectue par sa dissolution progressive dans un système granulaire hydrophile et par sa diffusion à travers une matrice lipidique, et le délai d'action apparaît après 1 à 2 heures (23, 54).

La quantité de morphine à administrer est déterminée en fonction de l'intensité de la douleur, avec le mélange de Brompton. Ainsi la dose journalière est répartie en deux prises, avec un intervalle de 12 heures entre chaque prise (23).

Il n'existe pas de différences significatives de biodisponibilité entre le Moscontin® et la potion de morphine.

2- Voie parentérale

L'utilisation de la voie parentérale est justifiée en cas d'incapacité d'absorber les médicaments par la présence de vomissements persistants, des

lésions de la bouche, de la gorge ou de l'œsophage, et aussi devant un patient en état d'inconscience (23).

2-1 Administration SC (sous-cutané) continue :

C'est une technique simple, pouvant être envisagée à domicile. L'administration de la morphine par voie S/C continue s'effectue au niveau de la paroi abdominale ou de l'aîne supracopulaire en utilisant une pompe électrique portable, à débit réglable.

La dose de morphine efficace est de **10 à 30 mg par jour sans dépasser 50 mg.** (23).

2-2 Administration IV (intraveineuse) continue :

C'est une méthode réservée au milieu hospitalier, elle offre par rapport à la voie SC une efficacité immédiate et une facilitée d'adaptation de posologie.

Une dose de charge est injectée pendant 15 à 30 minutes, puis le débit est réglé en fonction de la douleur et d'une éventuelle dépression respiratoire.

Il est possible d'associer à la morphine du Carbamazépine pour potentialiser son action antalgique et prévenir les vomissements.

La dose utile de morphine est de 2 à 2,5 mg par heure avec une dose maximale de 5 mg (23).

2-3 Administration IV (intraveineuse) continue contrôlée par le patient (PCA) :

Cette méthode s'applique au traitement des douleurs aiguës ou chroniques. Après la détermination de la dose totale, l'intervalle minimum entre les doses et le débit d'administration, le patient éveillé peut modifier ces données en fonction de ses besoins (23, 61).

Actuellement, il existe deux systèmes: un système informatique très perfectionné d'analgésie à la demande (ODAC : On Demande Analgesia Computer) ou le nombre de doses est limité par une diminution de la

fréquence respiratoire du patient et un système infuseur avec son module de contrôle (23).

Après introduction de la morphine dans le réservoir, l'appareil délivre 0,5 ml par heure avec une possibilité de bolus tous les quarts d'heures ou toutes les heures.

Grâce à cette technique, c'est le patient lui-même qui juge et adapte son analgésie dans les limites de sécurités fixées par le médecin; le patient s'administre lui-même sa dose de morphinique en agissant sur un bouton poussoir qui transmet l'information à une pousse-seringue électronique et informatisée, cela évite un retard de traitement, permettant une adaptation immédiate de la dose nécessaire de morphine à la demande du malade.

Le médecin intervient sur une boucle de récontrôle en vérifiant les paramètres de sécurités pour éviter le surdosage, il détermine :

- ✓ La dose du bolus.
- ✓ La période réfractaire, temps durant lequel les demandes précoces ne sont pas satisfaites. Elle est déterminée en fonction du délai d'action du morphinique.
- ✓ La dose maximale autorisée, déterminée sur une ou quatre heures, peut aussi être fixée, mais elle est facultative pour la plupart des équipes.

Avec un tel système, la concentration plasmatique se maintient au niveau de la concentration minimale analgésique (CMA), évite les pics de la voie sous-cutanée ainsi que de nombreuses périodes de sous dosage (4).

La mise en place de l'ACP requiert un travail d'explication et d'éducation des patients et du personnel soignant qui sont les garanties de son efficacité et de sa sécurité (23, 61, 4).

2-4 Administration par voies péridurale, intra-thécale et intra-cérébro-ventriculaire.

Le principe de ces nouveaux modes d'administration est d'amener la morphine au contact ou à proximité des récepteurs opiacés du système nerveux central médullaire (*substance gélatineuse de Rolando*) et/ou central (substance grise péri ventriculaire et périaqueducule).

a- Administration péri-durale

C'est la technique la plus simple.

Un cathéter est introduit dans l'espace péri-dural au niveau de la zone douloureuse. Il est tunnellisé sous la peau, puis soit extériorisé et relié à une seringue pour projections itératives, soit intériorisé et relié alors à un réservoir implanté dans la fosse iliaque ou le flanc droit, réservoir que l'on remplit par voie percutanée.

Le chlorhydrate de morphine est habituellement dilué dans le sérum physiologique. La posologie moyenne varie de 2mg à 8 mg /24heures en 2 à 3 administrations par 24 heures. Le délai d'action est de 20 à 25 minutes et l'effet maximum est obtenu aux environs de 45 minutes à 1 heure (61, 66).

b- Administration intra-thécale

Un cathéter tunnellisé est implanté en sous-cutané, dont l'extrémité distale est montée en regard des métamères concernés. L'extrémité proximale est reliée à un réservoir sous-cutané, d'un volume de 1 à 2 ml Celui-ci se trouve placé dans le flanc droit ou dans la fosse iliaque droite. Le remplissage sous-cutané est quotidien.

L'injection hyperbare de chlorhydrate de morphine sans conservateur est pratiquée en position assise à l'aide d'une aiguille fine de 25 gauges dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire L3-L4 ou L4-L5.

Le début de l'analgésie est rapide, rarement supérieur à 30 minutes. Celle-ci est d'excellente qualité (le plus souvent de 90 à 100%). Les doses sont de l'ordre de 0.5mg-24 heures à 4 mg/24 heures. La durée d'analgésie varie de 24 à 36 heures (66, 23, 61).

A coté des risques de dépression respiratoire, qui reste faible si l'on respecte des règles d'augmentation progressive de la posologie, la complication majeure est représentée par la possibilité d'infection (méningite) : de 2 à 5% selon les séries (61).

c- Administration intra-cérébro-ventriculaire

La voie intra-cérébro-ventriculaire peut être impliquée dans les douleurs irréductibles des cancers de la sphère oro-faciale, thoracique haute ou dans le cas de métastases multiples.

Le geste chirurgical est simple et nécessite une anesthésie locale. Un trou de trépan est pratiqué dans la région frontale droite. Un réservoir de 1ml est relié à un petit cathéter de 4 cm dont l'extrémité distale se trouve positionnée dans la corne frontale du ventricule latéral droit.

Les injections sont transcutanées. Les doses injectées sont faibles de 0.2ml à 1 mg de chlorhydrate de morphine par jour. Elles sont généralement suffisantes pour une durée d'analgésie d'excellente qualité. Le rythme des injections est d'une toutes les 24 heures (61, 66).

d- Les pompes implantables

Ces pompes sont programmables et assurent un débit continu ou en bolus. Leur utilisation est limitée par l'altération du septum lors des ponctions répétées et par le risque infectieux iatrogène (23, 61).

3- Autres voies d'administration :

3-1 Voie sublinguale:

La voie sublinguale utilise la région sublinguale continue comme site de passage systématique (la forme pharmaceutique est alors placée sous la langue). Les résultats récents d'Osborne ont montré un délai d'apparition du pic plasmatique de 110 minutes et une biodisponibilité par rapport à une voie IV de référence de 22%. Des auteurs ont observé la présence d'un second pic

à la 3^{ème} heure qui peut être attribué soit à une résorption gastro-intestinale retardée de la morphine, soit à un effet de recirculation entéro-hépatique.

Il s'agit néanmoins d'un mode d'administration difficile à utiliser chez les patients inconscients, endormis ou peu coopérants (56).

3-2 Voie transcutanée :

La voie percutanée fait l'objet de différents travaux qui pour l'instant n'ont pas directement abouti, si ce n'est dans le cadre de l'emploi de Fentanyl qui est administré par voie transdermique (**DUROGESIC®**) dans le traitement des douleurs chroniques post-opératoires (56).

Chapitre VI

LES INTOXICATIONS

A- INTOXICATIONS

La toxicité de la morphine et des morphiniques revêt un double aspect particulièrement important et qui justifie l'inscription de ces produits au tableau B (82).

Il faut séparer d'une part l'intoxication aiguë qui survient après un surdosage en morphinomimétiques et d'autre part l'intoxication chronique ou toxicomanie.

1- Intoxication aiguë :

1-1 Conditions d'apparition de l'intoxication aiguë par les morphinomimétiques :

Les conditions habituelles d'un surdosage par les morphiniques peuvent être remplies de façon très diverse. Il peut s'agir :

- D'une erreur thérapeutique toujours possible en anesthésiologie ;
- D'une erreur de dosage chez les toxicomanes ;
- D'une volonté de suicide;
- De l'administration d'une dose thérapeutique de morphiniques chez les malades hypersensibles: soit congénitalement, soit par administration préalable d'une substance capable de potentialiser les effets secondaires des analgésiques centraux (82).

1-2 Physiopathologie de l'overdose :

L'intoxication aiguë est la première cause de mortalité des toxicomanes. Elle associe:

a- Action des morphiniques sur la respiration :

Le rythme respiratoire, progressivement, évolue vers une bradypnée extrême, voir une apnée. Le volume lui aussi, est déprimé d'emblée. Dans un temps, l'accumulation de l'anhydride carbonique provoque une acidose respiratoire de plus en plus grave qui s'accompagne d'une augmentation secondaire du rythme périodique de type Cheyne-Stokes (82).

Dans les formes graves, le patient meurt des conséquences d'une apnée prolongée. Il existe également un trouble de contrôle volontaire de la respiration qui peut être maintenue par les stimulations extérieures auditives ou nociceptives.

En urgence, la fréquence respiratoire doit toujours être mesurée au calme sinon la gravité de l'overdose risque d'être sous-estimée (5).

b- Conséquences systémiques:

Conséquences métaboliques : L'hypoventilation alvéolaire est à l'origine d'une hypoxémie avec hypercapnie. Dans les formes sévères, il s'y associe une part d'acidose métabolique, de type lactique (5, 54).

Conséquences neurologiques : Au cours des overdoses, un trouble de la conscience est constant.

Cependant, les morphiniques induisent une sédation sans vrai coma:

Le patient peut répondre à des ordres verbaux, une mémorisation est possible. Ceci amène à distinguer deux formes d'overdoses de gravité immédiate différente.

- L'overdose pour laquelle un contact verbal est possible (quelle que soit sa qualité): le sujet n'est pas immédiatement menacé.
- L'overdose comateuse: le coma peut s'expliquer soit par une prise associée de psychotropes, soit par une anoxie cérébrale intense. C'est dire la gravité et l'urgence que représente la forme comateuse d'overdose. L'hypoxémie lorsqu'elle est sévère et prolongée peut aboutir à des lésions cérébrales d'anoxie. L'overdose est devenue une cause fréquente de coma chez le sujet jeune (20, 5).

Conséquences cardiovasculaires : La pression artérielle est souvent normale. Lorsque l'hypoxie s'aggrave peu à peu et complique la bradycardie, l'hypotension apparue dans les minutes qui suivent l'administration du produit est due à l'effet vasodilatateur veineux des morphiniques.

Mis à part le dextropropoxyphène, les morphiniques ne dépriment pas directement la contractilité myocardique. Cependant, lorsque le patient n'est pas traité suffisamment tôt, un arrêt cardiaque anoxique s'associera à l'arrêt respiratoire (82, 20, 5).

Le myosis : Le diamètre pupillaire est sous la dépendance de diverses structures du tronc cérébral, riche en récepteurs opiacés. En cas d'intoxication aux morphiniques, on note un myosis serré, punctiforme symétrique.

2- Intoxications chroniques

L'administration répétée d'un opiacé caractérisée par l'apparition progressive d'un état de tolérance et de dépendance.

2-1 Accoutumance et dépendance :

a- **La tolérance ou accoutumance** correspond à la nécessité d'augmenter progressivement la posologie pour maintenir l'effet antalgique recherché (déplacement vers la droite de la courbe dose - réponse) (7).

L'expérience acquise dans le traitement des douleurs néoplasiques a montré que l'accroissement de la posologie dépendait des modalités de prescription:

- Si l'analgésique est administré «à la demande», cet accroissement est dû principalement à l'anxiété du patient dans l'attente d'une nouvelle administration.
- Au contraire, si l'administration prévient la réapparition de la douleur, l'accroissement de la posologie reste habituellement modéré et résulte plus de l'aggravation de la maladie que de la tolérance biochimique proprement dite (7).

Le développement de la tolérance dépend du degré d'activation des récepteurs opioïdes. Il est plus lent lorsque des concentrations tissulaires stables

de morphine sont obtenues par administration de préparations orales à libération prolongée. Au contraire, l'administration parentérale, surtout discontinue, responsable de pics élevés de concentration, accélère ce développement (7).

La tolérance apparaît rapidement pour les effets euphorisants, émétisants et dépresseurs respiratoires, elle est pratiquement inexistante dans le cas de constipation et de myosis (7).

b- La dépendance :

Elle correspond à deux phénomènes différents :

- ***La dépendance physique*** révélée par un syndrome de sevrage à l'arrêt d'une administration régulière des morphiniques: larmoiement, sueurs, tachycardie puis en 24 heures environ crampes abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, mydriase avec progressivement déshydratation (7).

Lorsque l'allègement ou la suppression d'un traitement morphinique est décidé chez un patient cancéreux en cas de succès du traitement étiologique ou d'autres méthodes antalgiques, **le sevrage** doit être effectué progressivement, par paliers quotidiens de 15 à 20%. La substitution de Clonidine (CATAPRESSAN®) est quelque fois utilisée pour atténuer les symptômes, mais expose au risque d'hypotension orthostatique (7).

- ***La dépendance psychique ou assuétude*** vécue comme un besoin impératif de consommer le produit afin d'en percevoir les effets psychiques. En fait, elle ne s'observe quasiment jamais dans le cadre d'un traitement morphinique prolongé pour douleurs chroniques sévères (4 cas sur 12000 dans l'étude de Portier) (7).

La compréhension des mécanismes neurobiologiques à l'origine de ces phénomènes s'expliqueraient par :

- L'hypothèse actuelle d'une «down régulation» des récepteurs (passage de l'état de haute à faible affinité après exposition prolongée à l'agoniste) semble plutôt la conséquence que la cause de la tolérance et/ou dépendance.

- La découverte de peptides anti-opioïdes capables de proposer un modèle de «rétrocontrôle» suivant lequel l'action des opioïdes serait en permanence réduite par la sollicitation des systèmes anti-opioïdes endogènes.

3- Intoxications spécifiques :

3-1. Méthadone

La méthadone est une molécule opiacée qui possède les mêmes propriétés et la même puissance analgésique que la morphine. Son faible pouvoir euphorisant et sa longue durée d'action en font de lui un produit à part ; ses caractéristiques particulières expliquent son utilisation comme traitement de substitution à l'héroïne.

Les symptômes de l'intoxication aiguë sont ceux de l'overdose classique par opiacés : troubles de conscience, bradypnée, myosis en tête d'épingle. La particularité de l'intoxication est essentiellement liée à la longue durée d'action la méthadone (43).

3-2. Buprénorphine

La buprénorphine est un opioïde hémi synthétique doté d'une activité mixte agoniste-antagoniste au niveau des récepteurs centraux aux opiacés. Elle est disponible en France sous deux formes. Le SUBUTEX® est une forme fortement dosée réservée au traitement de substitution des héroïnomanes, alors que le **TEMGESIC®** est réservé au traitement de la douleur. Sa puissance analgésique est 25 à 40 fois celle de la morphine.

L'intoxication aiguë sévère est le plus souvent le faite d'une association buprénorphine et psychotropes, en particulier des benzodiazépines, et/ou d'une utilisation détournée des comprimés sub-lingaux administrés par voies veineuses (65, 77).

3-3. Tramadol

Le tramadol (**TRAMAL®**, **TRIADOL®**) est une molécule originale, analgésique morphinique et inhibiteur de la récapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; l'affinité pour les récepteurs morphiniques est faible.

L'intoxication aiguë présente des similitudes avec l'overdose par opiacés; néanmoins les manifestations toxiques semblent plutôt en rapport avec l'inhibition de la récapture des monoamines; agitations confusion, tachycardie et hypertension. Des convulsions de courte durée peuvent être observées. La dose toxique théorique est de l'ordre de 500 mg.

La toxicité du tramadol est majorée lors d'ingestion concomitante de fluoxétine (**PROZAC®**) et de l'amitriptyline (**LAROXYL®**) et également avec l'administration du mirtazipine (qui est un activateur des récepteurs serotoniniques 5HT₁) et du venlafaxine (qui est un inhibiteur sélectif de la récapture de la sérotonine) (40).

B- TRAITEMENTS :

Les modalités de traitements des intoxications sont bien établies maintenant, elles reposent en grande partie sur l'apport de la pharmacologie.

Le traitement de l'intoxication opiacée aiguë associe un traitement symptomatique assurant la survie immédiate de l'intoxiqué en cas de défaillance vitale, et un traitement spécifique par des antagonistes visant à atténuer la symptomatologie clinique de l'intoxication.

La désintoxication lors de la toxicomanie aux opiacés se pratique souvent lors de la suppression immédiate des drogues et l'instauration d'un traitement substitutif par méthadone ou clonidine. Il est important, après le sevrage, de traiter les syndromes dépressifs et déficitaires par antidépresseur ou par neuroleptiques désinhibiteurs.

1- Traitement de l'intoxication aiguë :

1-1 Traitement de la forme non compliquée de l'overdose :

C'est celui de l'insuffisance respiratoire, sa correction peut être réalisée mécaniquement par la ventilation assistée au masque, par la ventilation contrôlée après intubation, ou pharmacologiquement par les antimorphiniques (naloxone, naltrexone, nalorphine) (20).

a- La naloxone (NARCAN®):

C'est le premier antagoniste pratiquement pur de la morphine et des morphinomimétiques. Dépourvue d'activité intrinsèque morphinomimétique, il n'exerce aucune action analgésique contrairement à la nalorphine (59, 44, 27). La naloxone, antagoniste compétitif spécifique, agit sur les trois types de récepteurs morphiniques avec cependant une affinité plus grande pour les récepteurs μ . A ce niveau elle entre en compétition avec les opiacés ou endorphines cérébrales déjà liées aux récepteurs (59).

Le NARCAN® est présenté en ampoules de 1 ml dosées à 0,4 mg. Sa dose utile est de 0,4 à 4 mg au maximum, utilisé en injection IV ou IM toutes les 30 minutes si nécessaire. Les premiers signes d'action apparaissent 30 à 120 secondes après injection IV, 3 minutes après injection IM.

La durée d'action est au plus de 45 minutes après injection IV et atteint 2 à 3 heures après injection IM.

Elle est également utilisée en anesthésiologie à faibles doses en fin d'anesthésie pour s'opposer à la dépression respiratoire due aux morphiniques, sans supprimer l'analgésie. Pour la même raison, on l'utilise en néonatalogie chez l'enfant né de mère traité par les morphiniques (27).

La naloxone provoque bien entendue un syndrome de sevrage chez le toxicomane et à ce titre a été proposée pour évaluer le degré de dépendance (27, 44, 59).

b- La naltrexone (NALOREX®) :

La naltrexone possède une activité antagoniste opiacée qualitativement équivalente à celle de la naloxone avec une plus grande puissance sur les récepteurs mu. Elle est, contrairement à la naloxone, utilisée par la voie orale avec, comme indication, les cures de désintoxications des toxicomanes pour s'opposer aux effets euphorisants des opiacés; puisqu'un comprimé de 50 mg annule pendant 24 heures les effets d'une injection d'héroïne.

L'administration de naltrexone chez des sujets dépendants aux opiacés a une valeur diagnostic : l'injection de 0,4 mg à 0,8 mg de cet antimorphinique déclenche immédiatement mais pour quelques instants un syndrome de sevrage chez le sujet dépendant (27).

c- La nalorphine (NALORPHNE®) :

La nalorphine, ou N-allylnorphine, dérivé semi-synthétique de la morphine, est le chef de file des antagonistes morphiniques possédant également des propriétés agonistes morphiniques (agoniste partiel) qui agirait par compétition au niveau des récepteurs sélectifs cérébraux (59, 44).

La Nalorphine® est présentée en ampoules de 2 ml dosées à 10 mg toutes les 5 minutes. Elle s'oppose en particulier à la dépression respiratoire induite par la morphine et provoque un syndrome de sevrage chez les sujets dépendants des opiacés. Mais son action agoniste kappa (voir sigma), outre qu'elle lui confère un effet analgésique, fait apparaître des modifications neurovégétatives, des manifestations dysphoriques, des hallucinations, une sédation et une dépendance physique.

Une dépression respiratoire peut apparaître en cas de surdosage. Il est donc logique de préférer des antagonistes purs qui n'ont pas ces inconvénients (59, 27).

1.2- Traitements des formes compliquées d'intoxication aiguë :

a- Traitement de l'œdème pulmonaire :

L'œdème aigue de poumon peut revêtir des formes très variées.

Parfois asymptomatique, c'est une surprise d'examen radiologique. Dans les formes peu hypoxémiantes, il ne nécessite aucun traitement particulier, mis à part de l'oxygène par voie nasale. Il peut provoquer une hypoxémie sévère qui nécessite la ventilation assistée avec un mélange enrichi en oxygène.

Si l'hypoxémie persiste, une ventilation en pression positive permanente permet habituellement de la corriger (5, 82).

b- Traitement de l'overdose comateuse :

Si le sujet est découvert en apnée, l'exécution de quelques mouvements d'assistance respiratoire mécanique permet d'oxygéner le patient et donne le temps de préparer la suite du traitement.

L'injection de la naloxone est salvatrice; une ampoule en bolus par voie intraveineuse qui est éventuellement complétée par des doses moindres et relayées par une perfusion. Si les veines sont thrombosées, ce qui est fréquent, l'injection intramusculaire d'une ampoule est utilisée.

En milieu de réanimation, on peut préférer d'emblée la ventilation assistée de ces overdoses comateuses jusqu'à la disparition de la dépression respiratoire habituellement signalée par la disparition du myosis punctiforme.

c- Traitement de collapsus cardiovasculaire :

Lorsque le patient est trouvé en collapsus le traitement d'urgence efficace comporte : Les vasopresseurs, le remplissage vasculaire, les tonicardiaques intraveineux, l'atropine qui joue un rôle important à l'égard de la bradycardie sinusale dont les morphiniques provoquent l'apparition. La naloxone peut aussi corriger cet effet des opiacés.

I- LIEU D'ETUDE

Le centre d'oncologie Ibn Rochd crée en 1956 est située en plein centre de Casablanca. Il reçoit des patients casablancais et ceux venant du sud du maroc.

Le centre est formé d'un chef de service, de deux professeurs agrégés, de quatre maîtres assistants, d'un médecin de santé publique et de sept résidents.

Il est constitué:

- De deux salles de consultation,
- D'une salle d'urgence ;
- De pavillons d'hospitalisation pour femmes et pour hommes,
- D'un hôpital du jour où les malades reçoivent la chimiothérapie
- D'une salle de radiothérapie,
- D'une salle de curiethérapie,
- D'un bureau d'assistante sociale qui s'occupe des malades.

II- PATIENTS ET MÉTHODE:

A- PATIENTS

1- Nombre de malades : Notre étude a concerné 202 malades cancéreux douloureux parmi 2242 malades cancéreux consultant au centre d'oncologie Ibn Rochd.

2- Critères d'inclusion :

Malades cancéreux avec douleur :

- Soit des nouveaux malades.
- Soit des anciens malades suivis pour un cancer Quel que soit l'âge, le sexe, le niveau socio-économique.

3- Critère d'exclusion : Malades non-coopérants.

B- MÉTHODES D'ÉTUDES:

1- Type d'étude : C'est une étude prospective réalisée sur une période de 3 mois allant du 15 décembre 2003 au 15 mars 2004.

2- Analyse des fiches d'exploitations :

2-1 Fiche d'exploitation : (Voir ANNEXE 2)

2-2 Evaluation de la douleur :

a- EVS : Echelle Verbale Simple

C'est l'échelle la plus utilisée pour étudier l'effet d'un analgésique.

Le procédé habituel verbal consiste à employer des qualificatifs présentés dans un ordre croissant, pouvant être le reflet de l'intensité de la douleur

Ce sont des échelles constituées de quatre ou cinq niveaux distincts hiérarchisés :

- | | |
|---------------------------|---------------------|
| 0 : Absence de douleur | 1 : Douleur faible |
| 2 : Douleur modérée | 3 : Douleur intense |
| 4 : Douleur très intense. | |

b- EVA: Echelle Visuelle Analogique :

Encore appelée «Dolorimètre», elle se présente comme une ligne droite horizontale de 10 centimètres, les deux extrémités sont habituellement fermées et correspondent aux sensations extrêmes ; elles sont le plus souvent accompagnées de qualificatifs comme par exemple « Absence de douleur », «Douleur extrême».

Le patient marque par un trait sur cette ligne le niveau de douleur supposé qui correspond le mieux à son état

La distance mesurée en millimètre servira de référence.

Cette mesure peut être répétée à différents moments du traitement

Figure 1 : Echelle visuelle analogique

2-3. Quand évaluer ? :

- Avant traitement
- Au cours du traitement
- 15 jours après le début du traitement

2-4. Facteurs modulant l'intensité de la douleur :

- Age
- Sexe
- Niveau socio-économique : Bas – moyen ; l'appréciation du niveau socio-économique se base sur plusieurs paramètres tel que : la profession, le lieu d'habitat (logement dur, ou bidon ville), possédant ou non une assurance maladie.
- Niveau d'étude : Analphabètes -Primaires - Secondaires Universitaires

III- RESULTATS :

A- Répartition de la population

1- L'âge des malades

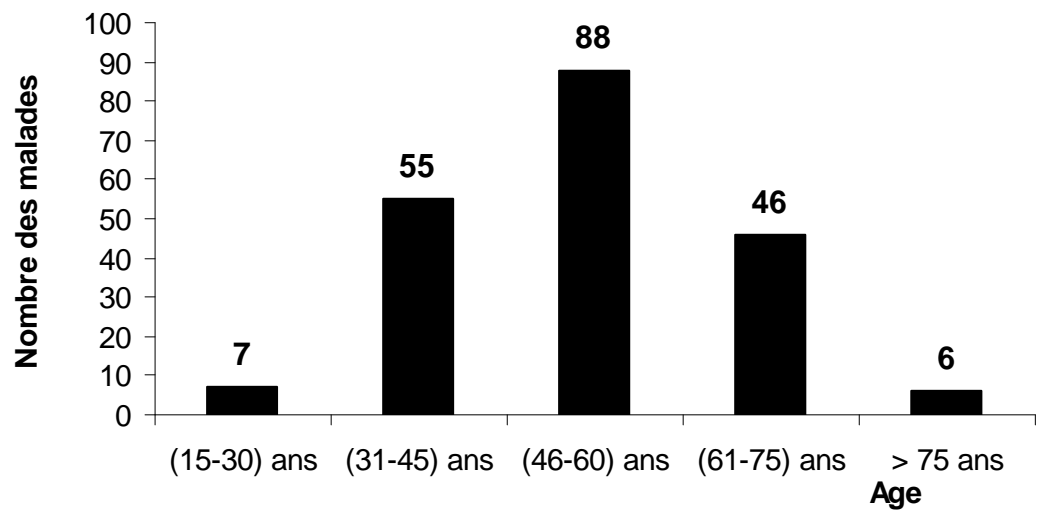


Figure 2: Répartition des malades selon l'âge

La population ayant entre 46-60 ans (44%) était la plus fréquente, avec des extrêmes d'âges entre 15 ans et 84 ans.

2-Le sexe

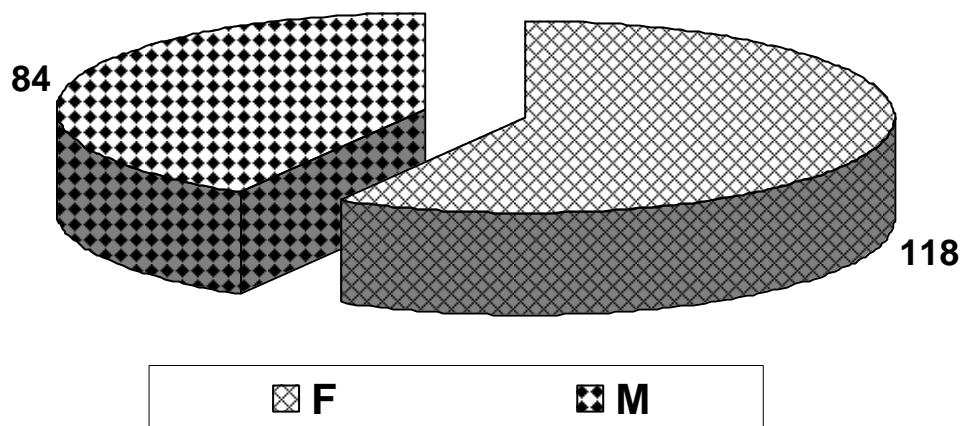


Figure 3 : Répartition des malades selon le sexe

Il existe une prédominance féminine de (58,4%).

4- Niveau socio-économique

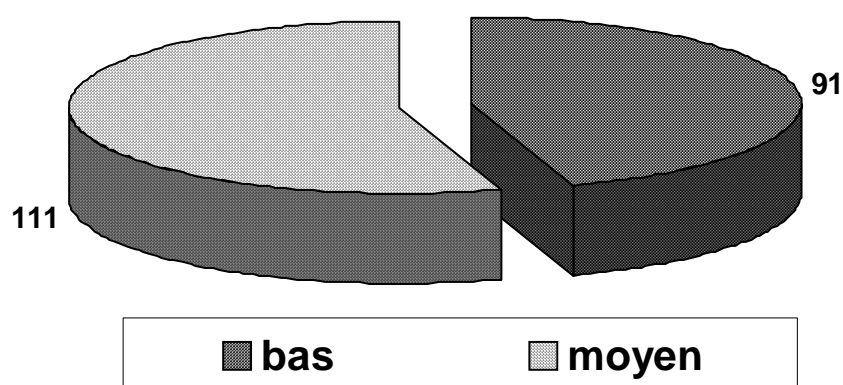


Figure 4 : Répartition des malades selon le niveau socio-économique

Le niveau socio-économique moyen (55%) était le plus présent.

5- Niveau d'étude :

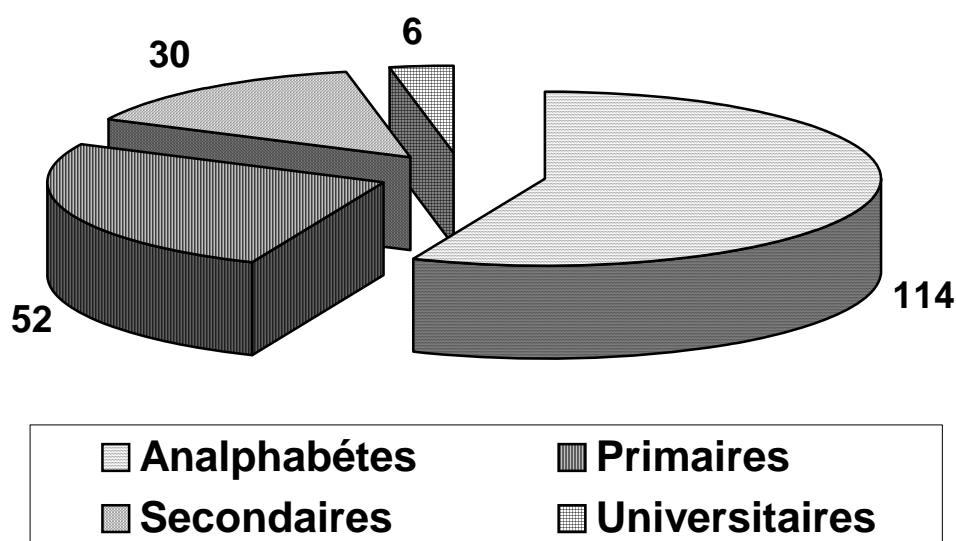


Figure 5 : Répartition des malades selon le niveau d'étude

Les analphabètes étaient les majoritaires (56%), les niveaux d'études primaires (26%) et secondaires (15%) étaient fréquents, alors que les universitaires (3%) étaient rares.

B-Description de la douleur :

1- Siège de la maladie cancéreuse

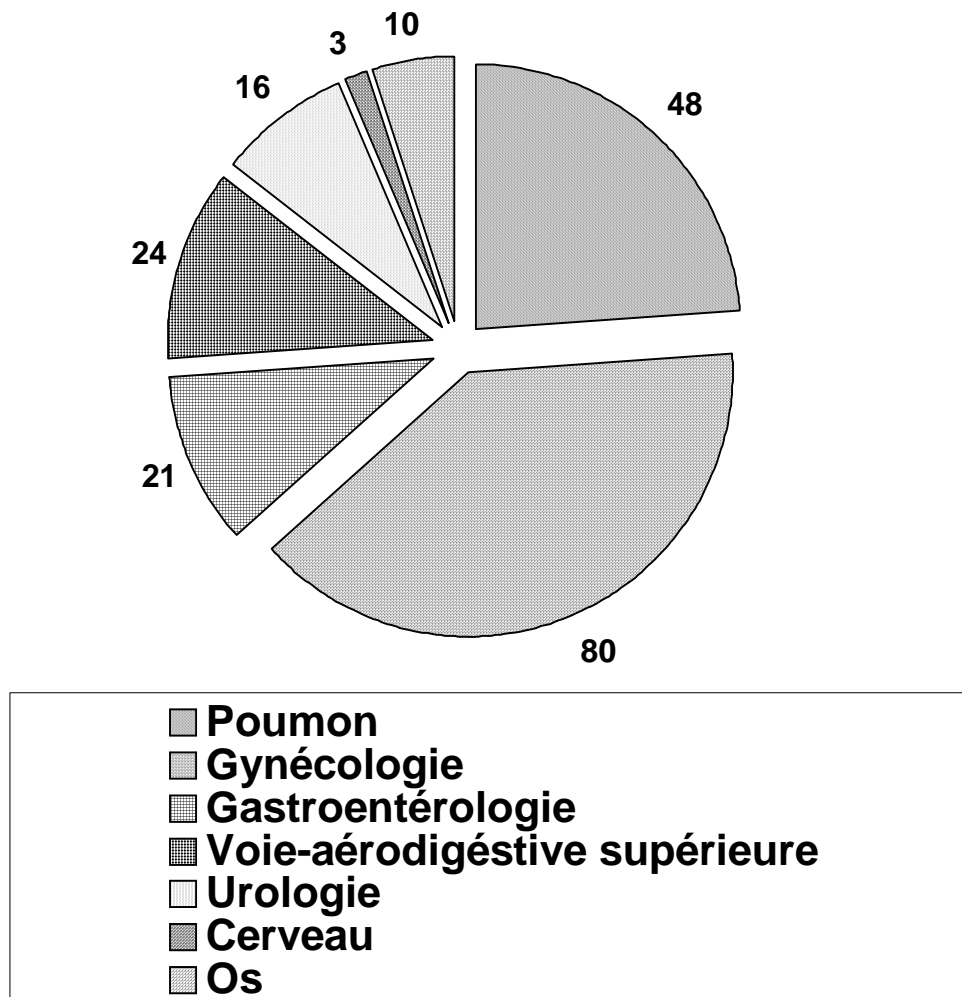


Figure 6 : Répartition des maladies selon le siège de la maladie cancéreuse

Les cancers gynécologiques (40%) étaient les plus fréquents suivis par les cancers pulmonaires (24%)

2- Etiologie de la douleur :

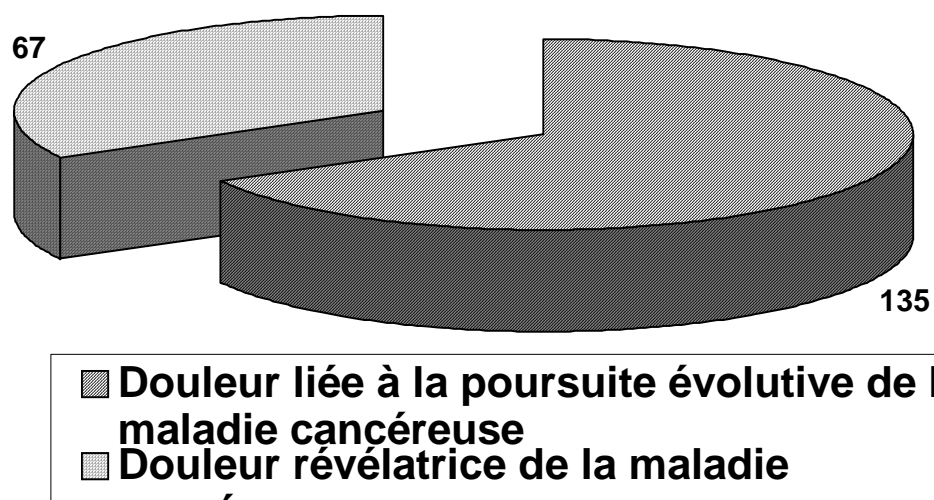


Figure 7: Répartition des malades selon : 'étiologie de la douleur

Les douleurs liées à la poursuite évolutive de la maladie cancéreuse (67%) sont les plus fréquentes.

3- Types de douleurs:

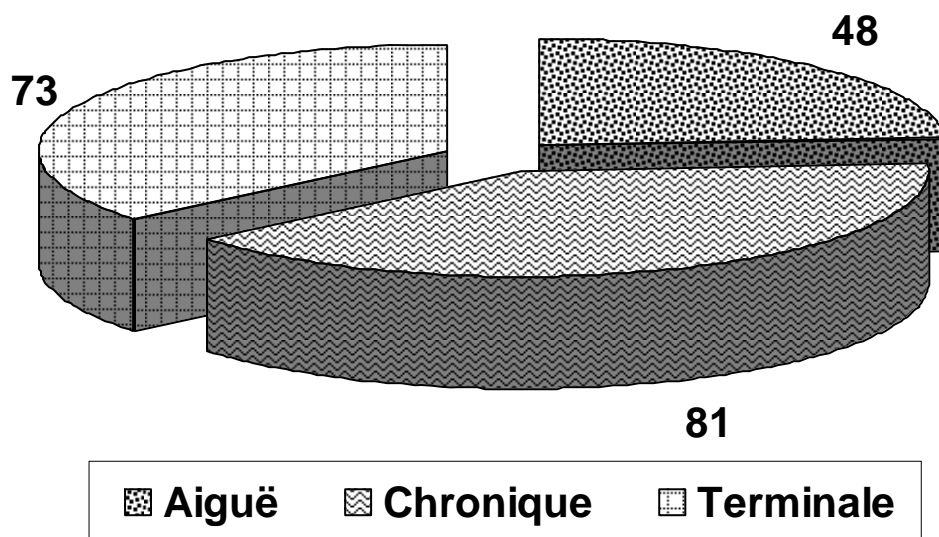


Figure 8 : Répartition des malades selon le type de la douleur

Les douleurs chroniques (40%) sont les plus répandues suivies par celles terminales (36%).

C-Analyse de l'intensité de la douleur :

1- Intensité de la douleur :

a- EVA : Seulement 3% des malades qui ont pu répondre à cette évaluation.

b- EVS : 100% des malades a répondu à cette échelle

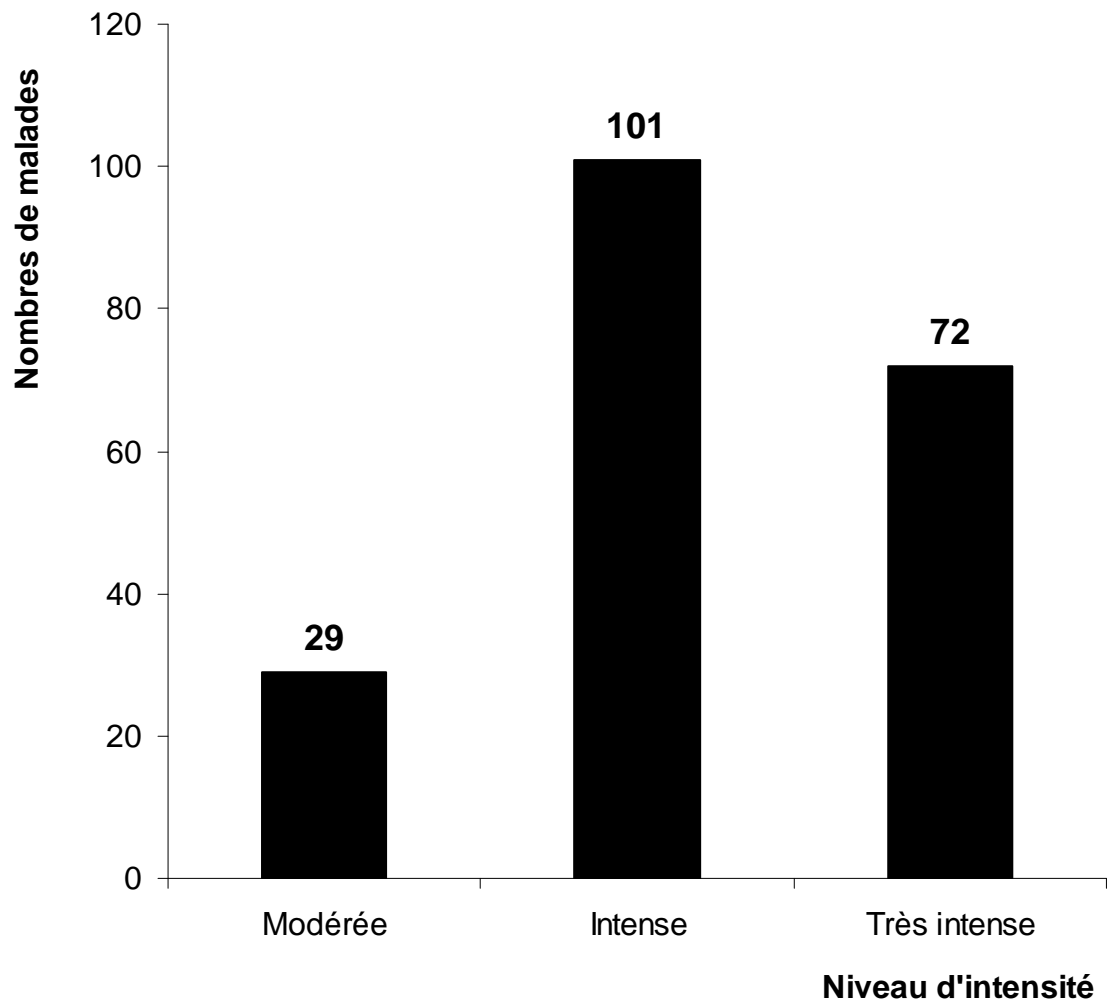


Figure 9 : Répartition des malades selon l'intensité de la douleur à l'EVS

La douleur modérée (EVS : 2) représentait : 14%

La douleur intense (EVS : 3) représentait : 50%

La douleur très intense (EVS : 4) représentait : 36%

➤ La douleur intense était la plus fréquente

2- L'intensité de la douleur à L'EVS selon l'âge :

Tableau 1 : Variation de l'intensité de la douleur selon l'âge

	Tranche d'âge (15 - 30ans) (en %)	Tranche d'âge (31 - 45ans) (en %)	Tranche d'âge (46 - 60ans) (en %)	Tranche d'âge (61 - 75ans) (en %)	Tranche d'âge (>75ans) (en %)
EVS = 2	0	4,4	6	3,4	0,5
EVS = 3	0,9	14,35	20,3	12,4	2
EVS = 4	2,5	8,4	17,3	7	0,5

La douleur d'intensité élevée et très élevée était la plus importante, augmentée avec l'âge.

3- L'intensité de la douleur à l'EVS selon le sexe :

Tableau 2: Variation de l'intensité de la douleur selon le sexe

	Sexe masculin (en %)	Sexe féminin (en %)
EVS = 2	10,4	3,4
EVS = 3	26	24,3
EVS = 4	22,3	13,4

La douleur intense et très intense était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

4- L'intensité de la douleur à l'EVS selon le niveau socio-économique :

Tableau 3: Variation de l'intensité de la douleur selon le niveau socio-économique

	Bas (en %)	Moyen (en %)
EVS = 2	6	17
EVS = 3	21	29,2
EVS = 4	18,3	17,3

La douleur d'intensité élevée et très élevée était importante dans les deux niveaux socio-économiques.

5-L'intensité de la douleur à l'EVS selon le niveau d'étude :

Tableau 4: Variation de l'intensité de la douleur selon le niveau socio-économique

	Analphabètes (en%)	Niveau d'études primaires (en%)	Niveau d'études secondaires (en %)	Niveau d'études universitaires (en %)
EVS = 2	9,4	3	1,5	0,5
EVS = 3	29	12,4	7	2
EVS = 4	18,3	10,4	6,4	0,5

Le niveau d'étude n'influçait pas l'intensité de la douleur ; les intensités modérées, intenses et très intenses étaient retrouvées de façon équivalente aussi bien chez les sujets instruits que chez les illustrés.

D-TRAITEMENT DE LA DOULEUR

1- Utilisation des antalgiques morphinomimétiques des paliers II et III de l'OMS :

➤ Les produits antalgiques du palier II étaient les plus utilisés en première intention ; surtout avec l'apparition d'un nouvel analgésique morphinomimétique : Tramadol (**TREMADOL®**) (33,2 %) qui a connue une fréquente utilisation, suivie de Buprénorphine (**TEMGESIC®**) (17,3%), puis de Dextropropoxyphène (**DIANTALVIC®**) (9%).

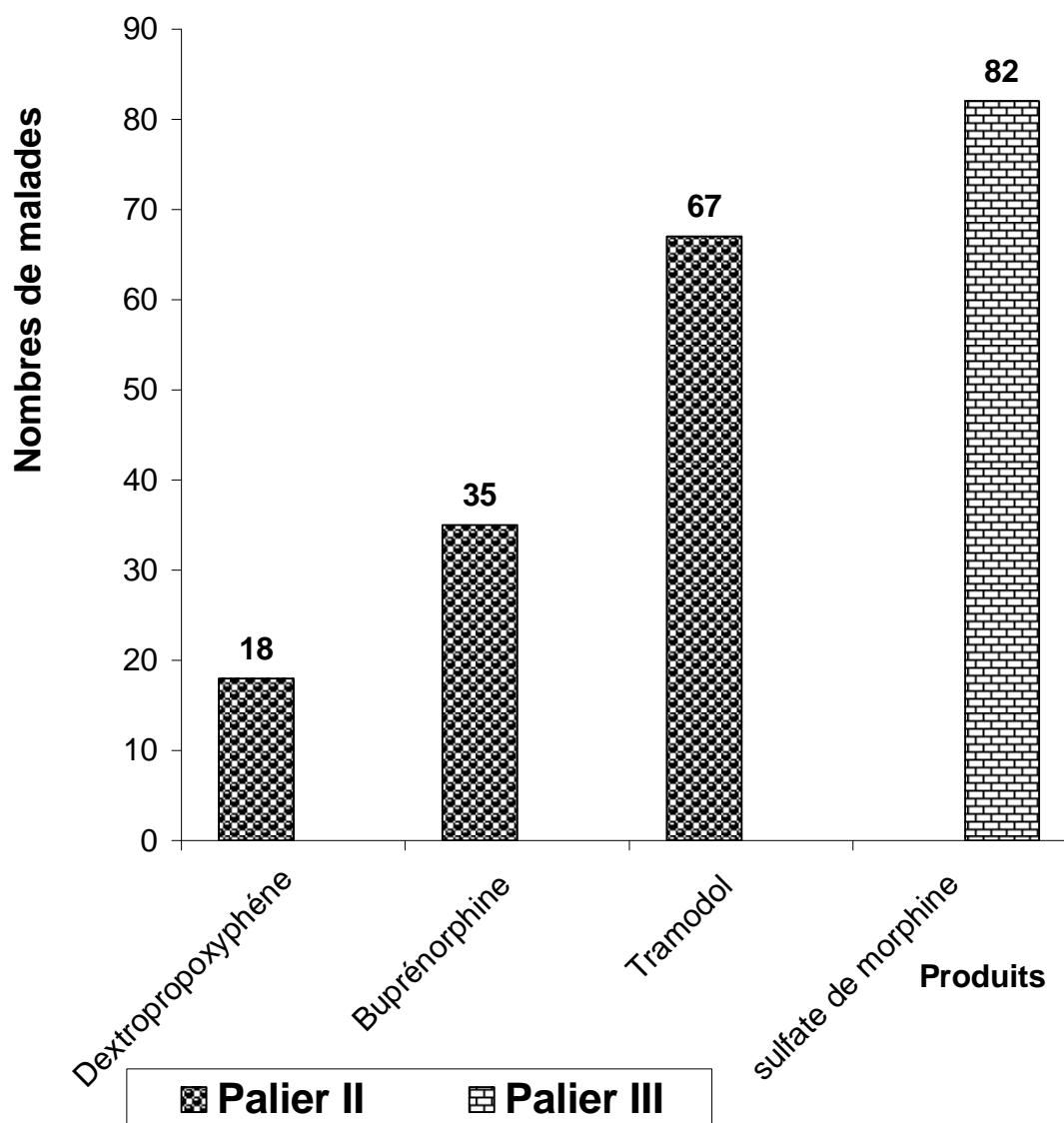


Figure10 : Répartition selon les produits antalgiques

➤ L'usage de la morphine (MOSCONTIN®) (40,6 %) était important surtout en cas de douleur chronique ou en phase terminale de la maladie cancéreuse.

2- Utilisation des co-analgésiques :

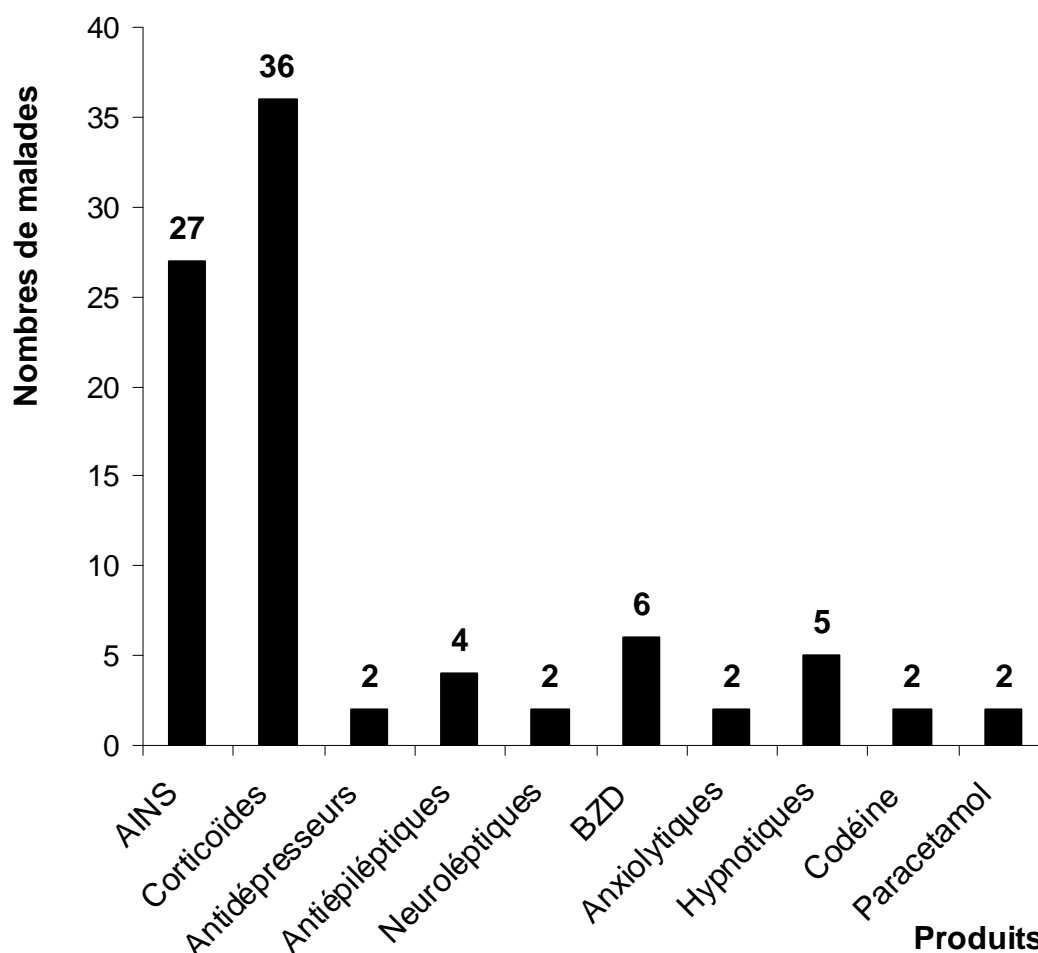


Figure 11 : Répartition des malades selon les produits associés aux traitements antalgiques

L'usage des corticoïdes était le plus fréquent (18%), suivie par les AINS (13,3%). Mais ceux des neuroléptanalgésiques se font très rares.

E- Résultats thérapeutiques :

1- Soulagement des malades

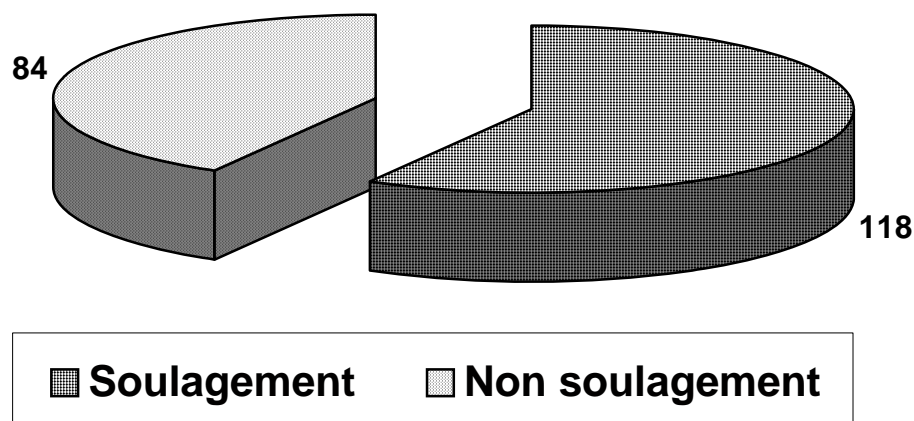


Figure 12 : Répartition selon le soulagement des malades

Les patients soulagés étaient les plus fréquents (58,4%); ils ont vu leur EVS s'abaisser au niveau 0 (Absence de douleur). Sans négliger une majorité importante des malades non soulagés pour des raisons divers (41,6 %).

2- Les raisons de non-soulagement :

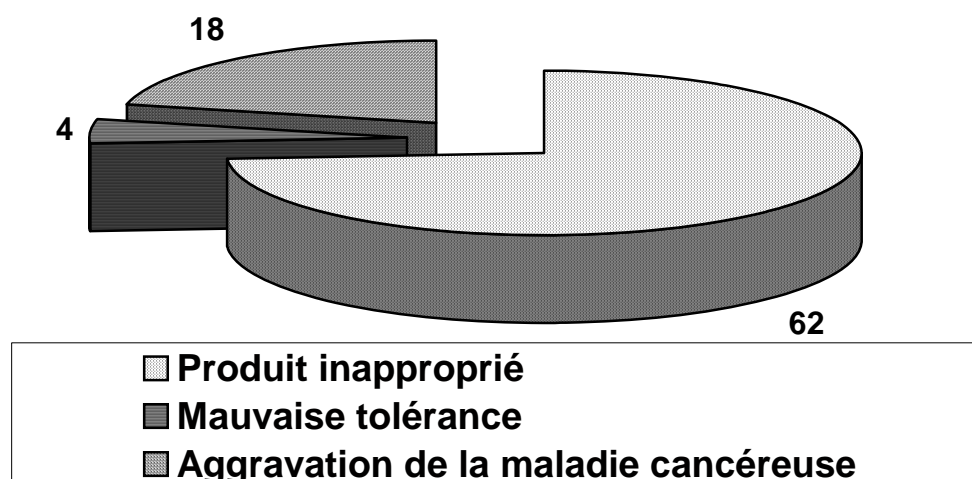


Figure 13: Les raisons de non-soulagement

Une des principales raisons de non-soulagement était l'utilisation de produits inappropriés (74%).

3- L'intensité de la douleur en cas de non-soulagementt selon l'EVS:

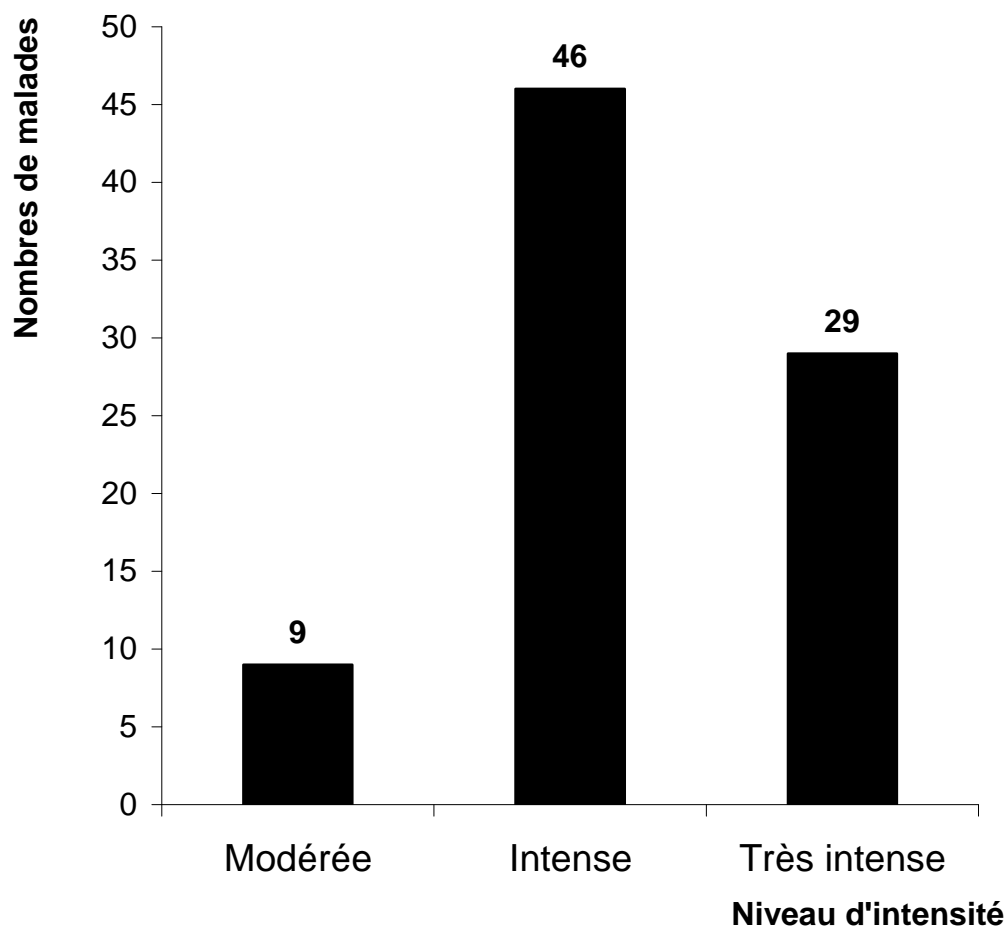


Figure 14 : Répartition de l'intensité de la douleur en cas de non-soulagement selon EVS

En cas de non-soulagementt après le traitement 14,3% gardaient une douleur très intense, 23% une douleur intense et seulement 4,5% une douleur modérée.

4- La satisfaction globale des malades:

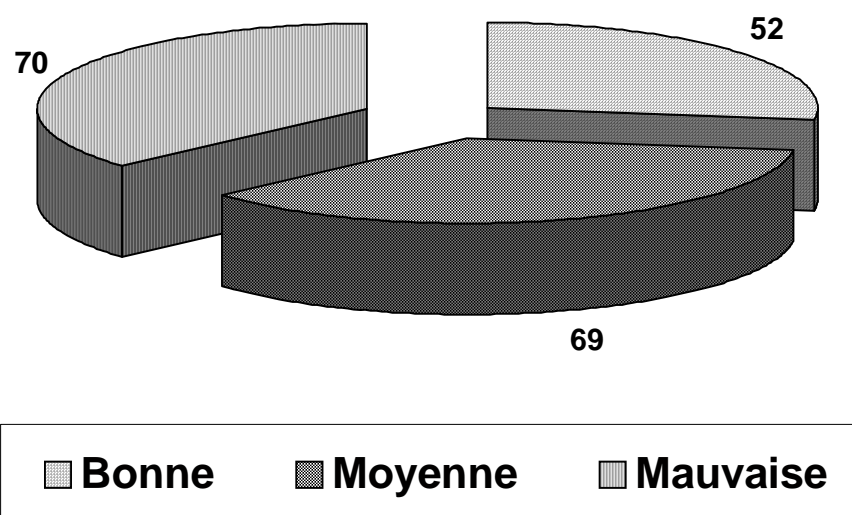


Figure 15 : Répartition des malades selon leur satisfaction globale

La satisfaction globale des malades a été évaluée au prochain rendez-vous et par l'arrivée du malade ou de son entourage pour une nouvelle prescription du MOSCONTIN®. Globalement plus de 34 % estimaient que la prise en charge de la douleur était moyenne, 35% mauvaise et seulement 26 % l'estimaient bonne.

IV- DISCUSSION :

Notre étude prospective au centre d'oncologie Ibn Rochd à Casablanca, avait pour but d'évaluer la douleur cancéreuse auprès des patients et d'étudier la place de la morphine dans le traitement analgésique.

Les résultats de l'enquête ont montré que la douleur était plus élevée dans la tranche d'âge de 46 à 60 ans, ce qui est de même aux Etats-Unis où des études ont montré que la moyenne d'âge des patients cancéreux douloureux était de 57 ans (55).

Nous avons aussi noté une prédominance féminine du fait de la prévalence des cancers gynécologiques au centre d'oncologie Ibn Rochd

Nos résultats ont montré que les patients analphabètes représentaient la moitié du nombre total des cas. Ceci peut s'expliquer par le taux des analphabètes qui est malheureusement toujours élevé dans la population marocaine.

L'analyse des résultats montre que les douleurs cancéreuses d'origine gynécologique sont les plus fréquentes dans le centre d'oncologie Ibn Rochd et ceci pourra être expliqué par le manque de dépistage et de suivie régulier chez les femmes marocaines. Par contre aux Etats-Unis des études montrent que c'est le cancer pulmonaire qui est le plus élevé, ce qui pourrait s'expliquer par le tabagisme élevé (26).

Concernant l'étiologie de la douleur, les résultats montrent que les douleurs cancéreuses rencontrées au centre sont souvent liées à la poursuite évolutive de la maladie cancéreuse. Cela est dû au diagnostic retardé du cancer à la première consultation. Des études réalisées récemment au Danemark montrent que 80% des patients souffrent de douleurs cancéreuses liées à la poursuite évolutive de la maladie cancéreuse (79).

En ce qui concerne le type de douleurs observées; on note une prédominance des douleurs chroniques qui sont en rapport avec la progression de la maladie cancéreuse par envahissement des structures osseuses, nerveuses ou des tissus mous et également en rapport avec le traitement étiologique de la

douleur : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie. Des études faites à Londres montrent que 73% des patients souffrent des douleurs chroniques liées au cancer et que 11% souffrent de douleurs liées aux traitements étiologiques de la maladie cancéreuse (67).

L'analyse de l'intensité de la douleur repose sur l'utilisation des échelles d'évaluation de la douleur comme l'EVA et l'EVS. L'utilisation de l'EVA était difficile; car on a observé que les patients ont trouvé du mal à comprendre la manœuvre de cette échelle, ce qui donne par la suite des résultats imprécis. Par contre l'usage de l'EVA a été réalisé par la majorité des patients grâce à l'utilisation d'un langage simple et rapproché de chaque malade tout en lui offrant l'écoute, le confort et le temps qu'il mérite.

Des études réalisées au Danemark montrent que la douleur cancéreuse a été évaluée par un système d'évaluation des symptômes (Edmonton Symptom Assessment Système, ESAS) et que 65% des patients ont répondu à cette échelle (79).

La douleur intense était la plus fréquente dans le centre contrairement en Italie où des études montrent que seulement 7% des patients souffrent de douleurs sévères et que 42% souffrent de douleurs faibles et 24% de douleurs modérées (24). Ceci pourra s'expliquer par l'évaluation correcte de la douleur et sa meilleure prise en charge thérapeutique par les praticiens italiens

Le traitement de la douleur cancéreuse suivie dans le centre d'oncologie du CHU Ibn Rochd est essentiellement morphinique. L'usage de la morphine était très important (40,6% des malades) surtout en cas de douleurs cancéreuses chroniques avec métastase ou en phase terminale de la maladie. Des études faites aux Etats-Unis montrent que 36% des patients en phase terminale de leur maladie cancéreuse avec métastases reçoivent de la morphine à libération prolongée fortement dosée avec une bonne tolérance et sans phénomène d'accoutumance. (53, 9).

En Allemagne des études récemment réalisées indiquent que le traitement oral de la morphine a été remplacé par le système du traitement transdermique

du Fentanyl®. 78% des patients traités par le Fentanyl® ont remarqué un soulagement rapide de leur douleur cancéreuse avec des complications respiratoire moindre (69).

En Turquie des études ont montré que l'utilisation de 20 mg du tramadol par la voie PCA (Patient-Controlled analgesia) dans le traitement du cancer gynécologique donne un meilleur soulagement de la douleur cancéreuse par rapport à l'utilisation de la voie intra-veineuse (86).

Le traitement morphinique était souvent associé à d'autres médicaments. Notre étude montre que les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens prennent une grande place dans le traitement adjuvant des douleurs cancéreuses en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgiques sur les tissus environnants (racines nerveuses et méninges) et pour les douleurs des métastases osseuses, souvent résistantes à la morphine (64). Mais aux USA 13 études sur 14 effectuées sur 3084 patients montrent qu'il y a peu ou pas de changement en comparant l'utilisation des AINS seuls ou associés aux opioïdes (26).

Le soulagement des patients a été senti dans la majorité des cas. Les patients ont vu leur EVS s'abaisser au niveau 0 (Absence de douleur). Sans négliger une majorité importante des malades non soulagés pour des raisons divers. Parmi ces derniers l'usage des produits inappropriés était le plus fréquent. En Italie des études montrent que 82% des malades ont reçu un traitement antalgique inadéquat ce qui explique la persistance de leur souffrance (24).

CONCLUSION

ET RECOMMANDATIONS

Le traitement de la douleur passe avant tout par le traitement de sa cause. Parallèlement, sa prise en compte symptomatique doit être envisagée par ce que la douleur a des conséquences néfastes physiques et psychologiques, immédiate ou retardées.

Il s'agit d'un traitement adjuvant temporaire entourant la démarche diagnostique et thérapeutique étiologique, soit d'une prise en charge exclusive lorsqu'il n'existe pas de traitement spécifique.

Pour traiter efficacement, il faut au préalable reconnaître le mécanisme générateur de la douleur, évaluer son intensité et son retentissement, tenir compte du mode évolutif principalement aigu ou chronique et du terrain.

La classe traditionnelle des analgésiques morphiniques a subi durant les deux dernières décennies une évolution majeure que l'on peut résumer par les étapes suivantes :

- Mise en évidence de l'action spinale de la morphine,
- Découverte des récepteurs opioïdes et des endomorphines,
- Modalités thérapeutiques nouvelles : réhabilitation de la voie orale, administration centrale,
- Mise sur le marché de nouveaux produits, agonistes ou antagonistes,
- Développement de ligands spécifiques des sous-types de récepteurs opioïdes.

Notre étude a été réalisée au centre d'oncologie Ibn Rochd à Casablanca. Elle a porté sur 202 malades cancéreux qui avaient un âge variant entre 46 et 60 ans avec une prédominance féminine (58,4% des cas). Nous avons noté et une fréquence élevée du cancer gynécologique (40% des cas). Ces patients

souffraient de douleurs cancéreuses au cours de leur maladie. Ce sont des douleurs aiguës mettant en avant leur caractère d'urgence (23,8% des patients), des douleurs chroniques persistantes (40% des patients) et des douleurs liées à l'évolution de la maladie cancéreuse (67% des cas) ou aux séquelles des traitements étiologiques du cancer.

L'intensité de la douleur cancéreuse a été élevée (50% des cas) et elle a été évaluée à l'aide d'une échelle de mesure validée: EVS (Echelle Verbale Simple). Nous avons constaté que 100% des malades ont pu répondre à cette échelle.

Nos résultats ont montré que lorsque les douleurs deviennent rebelles et intolérables, le recours aux analgésiques centraux majeurs dits opioïdes a été systématique. Le traitement doit être adapté, surveillé selon des règles rigoureuses, afin d'obtenir l'efficacité optimale avec des effets secondaires moindres.

Les résultats ont montré que 40,6% des patients cancéreux qui ont souffert de douleurs nociceptives ont reçu du sulfate de morphine à libération prolongée, le MOSCONTIN®. Les patients cancéreux qui ont souffert de douleurs neuropathiques ont requis l'utilisation de psychotropes choisis en fonction de la particularité sémiologique de la douleur.

Nos résultats ont montré que le taux du non-soulagement des malades cancéreux douloureux a été de 41,6% des cas. Et parmi ces patients, nous avons noté que 74% des cas ont reçu un traitement antalgique inapproprié.

Nous avons pu donc constater d'après notre étude que la démarche thérapeutique ne peut être réalisée d'une façon rigoureuse que dans un cadre de centre spécialisé de traitement de douleurs.

Ce centre aura pour objectifs :

- **D'associer les usagers par une meilleure information :**
- **D'améliorer l'accès du patient souffrant de douleurs chroniques rebelles à des structures spécialisées :**

- **D'améliorer l'information des personnels de santé** en donnant aux soignants les moyens de mettre en place des stratégies de prévention et de traitement de la douleur. Tout soignant doit avoir accès à une information et une formation lui permettant de mieux appréhender la complexité du phénomène «douleur» ainsi que la variabilité de sa perception et son expression et de pouvoir identifier et évaluer régulièrement l'intensité de la douleur.
- **Renforcer le rôle de l'infirmier dans la prise en charge de la douleur.**
- **Amener les établissements de santé à s'engager dans une démarche d'amélioration de la qualité de la prise en charge de la douleur des patients.**

ANNEXE 1

Les principales structures chimiques des morphinomimétiques et des antimorphiniques

MORPHINE

CODEINE

THEBAINE

CODETHYLINE

HEROÏNE

DIHYDROMORPHINE

DIHYDROMORPHINONE

DIHYDROCODEINONE

OXYMORPHONE

ORIPAVINE

MORPHINANE

BENZOMORPHANE

PHENYL-4 PIPERIDINE

PETHIDINE

DIPHEHYLPROPYLAMINE

METHADONE

DEXTROMORAMIDE

PROPOXYPHENE

FENTANYL

PHENAMPROMIDE

NALORPHINE

NALOXONE

LEVALLORPHAN

CYCLAZOCINE

PENTAZOCINE

ANNEXE 2

FICHE D'EXPLOITATION

Numéro d'entrée : _____ **N° Téléphone :** _____

Date : _____ **Heure :** _____

Age : _____ **Ans** / **sexe :** _____ **M** _____ **F**

Niveau socio-économique : _____ **Bas** _____ **Moyen**

Niveau d'instruction :

_____ **Analphabète** _____ **Etudes primaires** _____ **Etudes secondaires**

_____ **Etudes universitaires**

-Le diagnostic de la maladie et stade évolutif :

-Topographie de la douleur :

-Evaluation de la douleur :

1. Echelle visuelle analogique (EVA).

2. Echelle numérique (EN) _____ **Note : 0-10**

3. Echelle verbale simple (EVS).

0 : *Pas de douleur* _____ 2 : *Douleur modérée*

1 : *Douleur faible* _____ 3 : *Douleur intense* _____ 4 : *Douleur très intense*

-Le traitement antalgique :

-Produit : _____ **- Voie d'administration :** _____ **- Dose :** _____

-Supplément analgésique : Oui _____ le quel : _____ / Non

-Evolution sous traitement : **-A la sortie** _____ **/ - Au service (si**
hospitalisation) :

-Soulagement :

Non _____ **Raison :** _____ / **Oui :** _____ **EVA** _____ **EVS**

-Délai de soulagement :

-Devenir du patient : Rémission si cancer : _____ / _____ **Aggravation**

Métastase : _____ / **Récidive :** _____ / **Décédé par**
cancer :

-Satisfaction globale :

Très bonne _____ **Bonne** _____ **Moyenne** _____ **Mauvaise**

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDREJAK M. et SCHMITT H

Pharmacologie de la morphine et des morphinomimétiques.
Rev Prat, 1983 ; 33 (7) : 279-289.

2. BALAGNY E.

Schéma d'utilisation préopératoire des morphiniques.
Les morphiniques ARNETTE, 1992.

3. BALAGNY E., LIENHART A, VIARS P

Mécanisme d'action des morphiniques,
Les morphiniques ARNETTE, 1992.

4. BAUBIKIER E., BONNET F.

Administration des morphiniques à la demande.
Les morphiniques ARNETTE, 1992.

5. BAUD F.

Morphine à doses élevées chez les malades de réanimation chirurgicale en ventilation contrôlée.
Anesthésiologie. Rev Prat, 1984 ; 34 (17) : 829-835

6. BAUD F.J

Traitement d'urgence de l'overdose.
Héroïnomanie, Rev Prat, 1987 ; 37 (29), 1723.

7. BENOIST J. M

Bases pharmacologiques de l'action des analgésiques morphiniques. Notion des « récepteurs opioïdes »
Le point sur les analgésiques morphiniques. Med et Hyg, 1994, 52 : 826-835

8. BENOIST M.

Classification des analgésiques morphiniques.
Le point sur les analgésiques morphiniques Med et Hyg, 1994, 52 : 827.

9. BERGER A.

Opioïde use and health care charges at the end of life inpatients with métastatic cancer.

Manage Care Interface. 2004, 17 (4) : 28-34

10.BEUASSIER M.

Utilisation de la naloxone.

Morphinique ARNETTE : 65-73.

11.BINDER P.

Sevrage ambulatoire des toxicomanes aux opiacés.

Le concours médical, 1994, 116 (13) : 1031-1035

12.BOHN LM.

G protein-coupled receptor kinase / beta averting systems and drugs of abuse: psycho stimulant and opiate studies in knockout mice

Neuromolecular Med, 2004, 5(1): 41-50

13.BOURDON R., GALLIOT M., DANG B., SANDOUK P

Exploration analytique des toxicomanies.

Presse Médicale, 1991,20, 3, MASSON : 124-126

14.BRENET O. HARRY P

Intoxication mortelle liée à l'association buprénorphine benzodiazépine, Réanimation Urgence, 1998. 7; 673

15.BROER BM

Molecular modelling studies on the molecular modelling studies on the ORL1-receptor and ORL1-agoniste.

J. Compute Aided Mol, 2003, 17 (11): 739-54

16.CAMBIER J

De la douleur symptomatologie à la douleur maladie.

La douleur, Rev Prat 1985, 35 (21) : 1189

17.CHAST F.

Les voies d'administration non conventionnelles de la morphine.

J. Pharma Clinique 1992, 11 : 257-261.

18.CHAUVIN M.

Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine, EMC, fa 36-371-A10. Anesthésie et Réanimation 2000-8p.

19.CHAUVIN M.

Pharmacologie comparée des morphiniques.

Morphiniques, ARNETTE, 1992 ; 13-15

20.CHRISTOPHE F.

Pharmacien et prévention des toxicomanies. Actualités pharmaceutiques, 1991, 284 : 34-52.

21.CLAROT F

Fatal overdoses of tramadol, is benzodiazepine in risk factor of lethally?

Forensic Sci Int, 2003; 134 (1): 57- 61

22.DAUMAS L.

Douleur et morphine. Lyon pharmaceutique 1991; 42 (1): 61-70

23.DIO MAIO M.

Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell cancer. Br J cancer. 2004 May 25

24.DRUMMER OH.

Post mortem toxicology of drugs of abuse.

Forensic Sci Int 2004 10; 42 (2-3): 101-13

25.ELSAYEM A

Palliative care inpatient service in a comprehensive cancer center: clinical and financial outcomes.

J Clin Oncol. 2004, 22, 10: 2008-14

26.ESCHALLIER A

Analgésique de type morphinique et leurs antagonistes.

Rev prat 1990 40 (20).

27.ESTEB J. L. PEREZ-MIGUET. ANFA.R

Prémédication par morphine à libération prolongée.

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation R562 Douleur, 18, sup1
1999, 319s

28.FESARD D. A

Douleurs ses mécanismes et les bases du traitement. Les fibres nerveuses, les chaînons de neurones et la spécificité des messages qu'elles conduisent, 1995.MASSON,

29.FESARD D. A

Douleurs ses mécanismes et les bases du traitement, Modulation de l'efficacité des messages douloureux, Action des Anesthésiques et des Analgésiques. 1995 MASSON.

30.FLETCHER.D.

Analgesie périphérique par la clonidine et la morphine sur le nerf sciatique du rat. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation R102 Douleur 1999, vol 18 sup 1.

31.FOUSSARD-BLANPIN O

Physiopathologie de la douleur. Lyon pharmaceutique 1993, 44 (2) : 91-97
ELSEVIER, Paris

32.GALINSKI M., FLETCHER D., GAUDE V.

Intérêt d'une évaluation périodique de prise en charge de la douleur post opératoire. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réa 2000, 19 : 725-733.

33.GINDER S

Induction à séquence rapide en urgence : quelle est la place du Fentanyl ?
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation

34.GUIOT N.

Analgesie après chirurgie du genou : Intérêt de l'association d'un bloc iliofascial à une ACP de morphine IV.

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation R 341, 1999, 18 sup 1 :
983

35.HAAS. L. F

Papaver somniferum (opium poppy).J Neurosurg Psychiatry 1995 58 (2): 402

36.HAKKOU F.

La pharmacologie des antalgiques.

Espérance médicale, 1995, T2 spéc 2 : 40-46.

37.HOLZER P.

Opioïde and opioïdes receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioïd analgesia to a possible new prokinetik therapy in humans.

Neurosci Lett 2004 6; 361 (1-3): 192-5

38.HONGNAT J. M, MARY Y.

Morphinique et anesthésie ambulatoire.

Morphiniques, ARNETTE 1992 : 45-62.

39.HOULIHAN DJ

Serotonin syndrome resulting from co administration of tramadol

VENLAFAXINE and MIRTAZIPINE.

Ann Pharmacother 2004; 38 (3): 411-3

40.KIENLEN J.

Morphiniques. Effets cardiovasculaires et respiratoires des morphiniques administrés seuls ou associés. ARNETTE, 1992

41.KIFFER F JOLY A CARRE P

Analgesie post opératoire par injection périurale, préopératoire de morphine chez l'enfant. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 1999, R339

DouleurV18, sup 1 : 982

42.KLEISCHMIT S. WILHELM W

Intoxication with methadone and benzodiazepine in morbidly obese patient in the social environment of a heroin addict receiving methadone maintenance therapy.

Anesthesiol Intensivmed Not fallmed schemerzther 2004; 39 (2): 101-5

43.KRAKOWSKI I, METZ R, GRILLOT M

Les opiacés en cancérologie. Le concours médical 1996 108 (16)

44.LARBAIGT M. GUIOT N. KAMEL H.

Analgésie après chirurgie de l'Hallux Valgus, bloc du nerf tibial vs ACP de morphine IV. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation R342 Douleur, 1999 vol 18 sup 1 : 983

45.LASSALE- FONTAIN. C

La douleur. Moyens et stratégies thérapeutiques. Rev Prat 2000, 50 : 539

46.LASSNER J.

Histoire de l'anesthésie Setürner et la découverte de la morphine. Cahier d'Anesthésiologie T41 n° 5 1993 ; 549-553

47.LAZORTHES Y., SALLERIN B

Traitement des douleurs chroniques rebelles d'origines cancéreuses : De la morphinothérapie intrathécale à la thérapie cellulaire. Neurochirurgie, 2000, 46 (5): 454-465.

48.LECHAT P., CALVOT F.

Pharmacologie médicale, médicament de la douleur 5^{ème} édition MASSON.

49.LORIFERME J.F, SOUCHAL DE LA COUR I:

Douleurs céphaliques néoplasiques contrôlées par l'administration intraventriculaire de morphine et de clonidine, Annales, Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 1995, 17 ; 233-236. MASSON Paris.

50.MAARAOUI J, MERTRENS P, SINDDOU M

Bases neurophysiologiques et évaluation de la douleur aiguë et chronique, Revue du Praticien 2003, 53 ; 453-459.

51.MARIE N

Opioid tolerance: what if it was just question receptor internalization?

Ann Med Interne (Paris). 2003, 154 Spec No 2: S 73-80

52.MARINANGELLE F.

Use of strong opioid in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage. 2004, 27, 5: 409-16

53.MATILLON Y.

La prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte ambulatoire.

Document de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé,
1995: 1-57

54.MC NICOLI E

Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioïds, for cancer pain: a systematic review.

55.MILOUDI Y, HMAMOUCI B, YOUSSEFI S, BARROU L.

Attitude des anesthésistes marocains face à la douleur post-opératoire. R 533 Douleur. Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation 1999 V 18 S 1.

56.MILOUDI Y, NEJMI S.

Evaluation et prise en charge de la douleur post-opératoire dans les services de chirurgie au CHU de CasaBlanca. Maroc Médical T 21 (4) 1999 : 263-265

57.MING YAO, DIALLO A, CHANG XIANG YANG

Analgésie post-opératoire péridurale continue intérêt de l'association morphine néostigmine et scopolamine, lettre à la rédaction. Cahiers anesthésiol, 1999, 47, 6 : 423-424.

58.MONSTATRUC J. L

Les antimorphiniques. Morphine et morphinique. Rev Prat. 1983, 33 (7) : 293-305

59.MULLER A.

Mise au point de douleur iatrogène. Cah Anesthesiol, 1997, 45 (5): 357-362.

60.N. DALY. SCHEVEITZ

Cancérologie clinique, Algologie en cancérologie : 138-151. MASSON 2000

61.NEJMI M.

La douleur cancéreuse et son traitement cancérologie, Espérance Médicale, 1995, T2, Sp 3 : 14-21.

62.NEJMI M.

Evaluation de la douleur chez l'adulte. Espérance Médicale, 1995, N° 2 spécial : 24-30.

63.PEYROUSET O. MAERLE JC. SAÏDI N

Impact du choix du morphique préopératoire sur la prise en charge de la douleur post opératoire en chirurgie thyroïdienne R365 Douleur, Evaluation

de la douleur. Annales Française d'Anesthésie et de Réanimation 1999, vol18, s1 : 221s

64.PICHARD E.

Emergency management of acute pain in oncology. Rev Prat. 2003; 53, 19: 2138.

65.PICHARD E. BENHMED M.

Attitude pratique, la douleur cancéreuse, J. Chir. (Paris) MASSON 1997, 14-21

66.PICHARD E., BENHMED M., BRULE G

Morphine et Morphiniques dans les douleurs. Rev Prat, 1984, 34-17.

67.POTTER J, HIGGINSON IJ

Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. Lung Cancer. 2004; 43, 3 : 247-57

68.PROUDFOOT A , VALE JA

Intoxication médicamenteuse. Elsevier. Les analgésiques morphiniques (opiacés) : 444-446.

69.RADBRUCH L, EISNER F

Clinical experience with transdermal fentanyl for the treatment of cancer pain in Germany. Keio J Med. 2004, 53, 1: 23-9

70.RICHARD D, BASCHARD P

Les opiacés, les Actualités Pharmaceutiques, 1985 227: 73-83.

71.ROUSIER, M. MALLIER S.

Choix et modalités d'administration des morphiniques en 1999.

R372 Evaluation, douleur, Annales Française d'Anesthésie et de Réanimation 1999 vol 18, s 1 : 224s.

72.ROUVEIER H

Anatomie humaine descriptive topographie fonctionnelle T I tête et cou, les voies de la sensibilité générale MASSON 1990 12^{ème} édition : 393-405.

73.SAINT MARC T

Remorphinisation en salle de réveil, Morphinique, ARNETTE, 1992 ; 39-43.

74.SERRIE A.

Etude de l'effet analgésique de la morphine et de ses métabolites administrés par voie intracérébroventriculaire. Bull. Acad. Natle. Méd 1995, 179 (6) : 1237-1253.

75.SERRIE A., LANGLAD A.

Mécanisme d'action des morphiniques. Morphiniques. ARNETTE 1992

76.SLATKIN N, RHINER M.

Treatment of opioïd-induced delirium with acetyl cholinesterase inhibitors: a case report. J Pain Symptom Manage. 2004, 27, 3: 268-73

77.SOBEL BF.SIGMON SC

Open-label trial of injection depot formulation of buprenorphine in opioïd detoxification.

Drug Alcohol Depend 2004 7; 73 (1): 11-22

78.SPIELVOGEL C.

Place des agonistes antagonistes dans l'analgésie post-opératoire, Morphiniques Arnette : 75-81 1992.

79.STROMGER AS.

Pain characteristics and treatment outcome for advanced cancer patients during the first week of specialized palliative care. J Pain Symptom Manage. 2004, 27, 2 : 104-13

80.TAJRI M., ALHARRAR R., HARTI A., BARROU H.

Analgésie post opératoire par la buprénorphine intrathécale, cahiers anest, 1997, 45 (5); 335-337.

81.VERCHERE E

Analgésie post-opératoire après Remifentanyl, R283. Neuroanesthésie, sédation. Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation 41^{ème} congrès BFAR, vol18, s 1 1999: 180s

82.VOURCH G. DE GASTRO J

Les analgésiques et la douleur, Société française d'Anesth d'Analgésie et de Réanimation. Métabolisme et cinétique d'action de la morphine ; 149-155. MASSON 1971.

83.VOURCH G. GAUTHIER LA FAYER P

Les analgésiques et la douleur. Morphine et morphiniques ; 13-19. MASSON 1971

84.VOURCH G. VIARS P

Traitements des intoxications morphiniques, Les analgésiques et la douleur. MASSON 1971 : 177-180.

85.WILLER J. C

Physiologie de la douleur, Revue du Praticien 1985, 35, 21.

86.Yavuz L.

The efficacy of intravenous versus epidural tramadol with patient controlled analgesia in gynecologic cancer pain. Eur J Gynecol Oncol. 2004, 25, 2: 215-8

**VU
LE PRESIDENT DU JURY**

**VU
LE DOYEN**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER LE RECTEUR DE L'UNIVERSITÉ
CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**