

Intoxication et addiction aux opiacés		
Les Opiacés sont des dépresseurs du SNC. Le tramadol cause des troubles neuro-psychiques privilégier le paracétamol codéiné. Le Dextropropoxyphène est retiré du marché utilisation Addiction = inadaptée d'une substance conduisant à une altération du fct ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins 3 des manif° suivantes, à un moment qqc d'une période continue de 12 mois : — Tolérance : besoin d'une qté + importante pour avoir l'effet désiré (effet ↓ si utilisat° continue) — Syndrome de sevrage : même substance utilisée pour soulager et prévenir ce symptôme — Substance prise : qté et durée de + en + importante — Désir persistant/effort infructueux pour ↓ ou contrôler le produit — Bcp de tps passé pour obtenir la substance — ↓° ou abandon des activités sociales/professionnelles/loisirs — Poursuite de l'intoxication malgré la connaissance du pb physique ou psychique		Opiacés = dérivés alcaloïdes opium : Alcaloïdes naturels = morphine - codéine/ Dérivés synthétiques morphine : mépididine, méthadone, pentazocine/ Dérivés hémi-synthétiques morphine : héroïne, hydromorphone, oxycodone OMS PALIER 3 Morphine Fentanyl, hydromorphone Oxycodone, Nalbuphine <i>Morphiniques puissants</i> PALIER 2 - Codéine - Tramadol - Dextropropoxyphène (retiré du marché) <i>Morphiniques Faibles + paracétamol</i> PALIER 1 Paracétamol A.I.N.S. Néfopon Aspirine <i>Non morphiniques</i>
Analgésiques morphiniques		
Opium	Exsudat laiteux desséché du <i>Papaver Somniferum</i>. Morphine, Héroïne et codéine = structures très proches 3 groupes de dérivés morphiniques : - Agonistes purs : morphine et dérivés morphinomimétiques = alcaloïdes de l'opium (morphine, codéine), dérivés hémi-synthèse (héroïne), péthidine, dextromoramide, méthadone, dextropropoxyphène, tramadol, molécules anesthésiques (phénoépéridine, fentanyl, alfentanil, sufentanil) - Agonistes-Antagonistes : utilisés avec +/- mêmes propriétés que morphine mais lorsqu'ils lui sont associés => susceptibles de s'opposer à ses effets : Agonistes-antagonistes : pentazocine, nabalpine, nalorphine/ Agonistes partiels : buprénorphine ss forme de Subutex (substitu°/sevrage), Temgésic (antalgique) - Antagonistes purs : naloxone, naltrexone	STRUCTURE DE LA MORPHINE ET DE SES DÉRIVÉS
Effets toxico-manogènes des morphiniques	Tolérance : nécessité d'↑ les doses pour maintenir l'effet (analgesie, euphorie, dépression respiratoire). L'apparition de la tolérance se fait par des mécanismes subcellulaires (adaptat° activité adénylcyclase). Tolérance physique aux morphiniques : normale, facilement réversible et doit être prise en compte dans l'adaptation des posologies. Elle n'est pas synonyme d'assuétude (toxicomanie). Il existe 2 seuils : analgésique et toxique. Il faut toujours se placer entre les 2. Dépendance : - il y a de douleurs, + la dépendance apparaît. La dépendance physique est l'adaptation neuronale aux morphiniques. Elle est caractérisée par le syndrome de sevrage en cas d'absence de la molécule sur les récepteurs du thalamus et du tronc cérébral. Assuétude (craving) = comportement compulsif d'un organisme, même face à des conséquences négatives. Pour une drogue : perte de contrôle de sa consommation résultant d'une perturbation du système de récompense. Assuétudes naturelles : nourriture, eau, sexe (kssss). Toxico : appétence pour drogue supérieure sur les assuétudes naturelles.	
Peptides morphinomimétiques	= Endorphines et enképhalines. L'effet de renforcement des drogues (opiacés, cocaïne, alcool etc) passe par le réseau dopaminergique du système de récompense. Interaction des endorphines et enképhalines avec les récepteurs μ et δ du système de récompense => ↑° libé dopamine + initiation processus dépendance et de renforcement. Rq : des endorphines naturelles (pour la satiété) ne se fixent pas sur les mêmes récepteurs du système de récompense que les opiacés de synthèse récompense et EI différents.	
Rc aux opiacés	Morphine et les opiacés agissent sur des récepteurs spécifiques dont 3 classiques et séquencés : δ, μ, κ; chacun avec des ss-types. Plus récemment : nouveau type de récepteur identifié = récepteur-orphelin aux opiacés ORL1 (opioid receptor- like). Autres Rc existent ε, λ, ι, ξ mais moins bien caractérisés	
Législation	Ordonnance sécurisée sur un papier non lazuré : Ecriture en toutes lettres/ Durée de 14 jours avec un délivrance de 7 jours de produits maximum/ Ordonnance NOMINATIVE Le nom du pharmacien en ville délivrant les MSO Médicaments de Substitution aux Opiacés doit être inscrit sur l'ordonnance Toutes ces législations autorisent le traitements de substitution pour des personnes de plus de 15 ans volontaires et avec dépendance majeure et avérée à un produit OPIACE.	
Toxico-cinétique	— Résorption : opiacés résorbés par voie digestive, SC, IM, nasale, pulmonaire — Effet de la morphine per os < parentérale car effet de 1° passage hépatique important (IV : action rapide et dangereuse) — Distribution : morphine se fixe dans le foie, reins, poumons, franchit la BHE et la barrière placentaire — Métabolisme : hépatique, ½ vie de 3h Excrétion : urinaire, 90% de la dose excrétée en 24h avec glucuronoconjugaison +++, sulfoconjugaison et N-déméthylation	
Indications et formes d'adm°	Indications morphine : douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau + faible, douleur de palier 3 en pratique hospitalière ou en vielle, période post-opératoire, cancer Contre-indications : insuffisance respiratoire décompensée, IHC sévère, en aigu traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée Contre-indications : hypertonie prostatique, hypovolémie, syndrome abdominal, absence de naloxone et de matériel de ventilation Précautions d'emploi : ↓ poso ou espacer administration si IH ou IR et >65 ans E2 (à doses thérapeutiques) : dépress° respiratoire (très rare), somnolence, nausées, constipat°, prurit, rétent° urinaire Formes d'administration : — Injectable : chlorydrate de morphine mais ½ vie très courte (4h) -> multiples injections — Orale : skénan LP : 1/12h : ttt des douleurs chroniques Les substitutions ne marchent que pour les opiacés. PK codéine : meilleure biodisponibilité orale que morphine car l'EPPH moindre. Transformée partiellement en morphine (10%) et en dihydrocodéine (Dicodin*). — Indications codéine : ttt douleurs de palier 2/ association avec le paracétamol/ CL: Allergie à la codéine, Pathologie respiratoire, Syndrome abdominal aigu	
Toxicité	Toxicité aiguë : overdose : à partir de 50mg adulte et 1mg/kg enfant : triade : coma profond, dépression respiratoire et myosis. TTT : naloxone + ventilation assistée. Toxicité chronique : toxicomanie : 3 grands troubles Essentiellemt somatiques : infect° locales ou générales liées aux injections : hépatite, SIDA, endocardites, MST... Troubles psychiatriques : altérat° fonction des neurones. Dérivés morphiniques n'entraînent pas de psychose. Cocaïne/crack/ Cannabis/alcool => psychoses ++ ; Troubles psychiques : — Confusion mentale : tt molécule, associée à la dénutrition — Syndrome déficitaire : très rapide avec morphinomimétiques, repli sur soi, désintérêt pour autres et lui (↓° activité physique et idée). => NL — Syndrome de sevrage : Arrêt du ttt, liée à dépendance physique et psychique. Peut durer 3 à 8j -> disparit° douleurs lombaires et digestives mais asthénie/insomnie restent pls semaines. : Stade 0 : (4 à 8 heures après inject°) : Sueur/ larmoie/ bâillement/sensat° faim de drogue Stade 1 : Sensat° chaud/ froid, courbatures (Douleurs lombaires ++, Secousses musculaires/tremblements)/ Stade 2 : Nausée/ vomissements/ hyperthermie/ Stade 3 : polypnée/HTA, tachycardie/ Stade 4 : douleurs lombaires et musculaires, ne tient plus debout (recroquevillé dans un coin), déshydratation, dénutrition.	
Traitements	Symptomatique : il faut gérer l'insuffisance respiratoire => ventilation assistée Spécifique (antidote) : pour la dépression respiratoire : Nalorphine antagoniste partiel / !\ provoque apparition syndrome de sevrage. — Antagoniste pur de toutes les actions morphiniques = Naloxone / Naltrexone : antagoniste pur/ opiacés (VO efficace sur 24h) TTT du syndrome déficitaire : NL désinhibiteur benzamide : Supriride Ttt du sevrage aux opiacés : Si arrêt brutal – min 7-10j/ Sevrage contrôlé : ttt antalgique, antispasmodique et contre l'insomnie / ttt de substitution avec méthadone ou buprénorphine (Subutex® ou Temgesic®). Objectif des ttt de substitution : arrêter la conso des opiacés illicites et arriver à l'abstinence complète de tt substances psychoactives et de tt les ttt de substitution. Le succès du ttt dépend de la diminution des poso, encadrement médicx psychiatriques pour que la personne retrouve une bonne image d'elle	

	Méthadone	Buprénorphine
Posologie	établissement de santé ou au centre de traitement Sirop : 1ère dose selon niveau de dépendance (au moins 10h après prise d'opiacés) ↑ dose progressivemt jusqu'à 40-60 mg en 1-2 semaines. Dose d'entretien obtenue par 1° de 10 mg/S = environ 60-100mg/j. Qd la dose est stable et efficace : relai par des gélules.	Profil d'agoniste partiel moléculaire des Rc μ aux opiacés -> risque de déclencher un syndrome de sevrage. Sublingual : seule voie efficace et bien tolérée Dose initiale 0,8-4 mg/j en 1 prise ; Attendre au moins 4h après la dernière prise d'opiacés Chez le patient avec méthadone : ↓ au préalable la dose à 30mg/j pour la méthadone (mais risque de syndrome de sevrage). Adaptation poso : ↑° progressive jusqu'à la dose minimale efficace. Posologie moyenne 8mg/j mais possible jusqu'à 16 mg/j (dose max). Délivrance quotidienne à recommandée pendant instauration du traitement.
Mode d'act°	Agoniste	Agoniste-antagoniste
Dangerosité	Risque de surdosage mortelle, surdosage accidentel (enfant)	Moindre risque de surdose sauf interactions (BZD)
Indication	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés	
CI	<15 ans, insuffisance respiratoire grave, hypersensibilité au produit et ses excipients, ttt concomitant par un agoniste-antagoniste morphine	Hypersensibilité, <15 ans, insuffisance respiratoire sévère, IH sévère, intoxic° alcoolique aiguë ou delirium tremens, Méthadone, analgésiques morphiniques de palier III
Suivi	Analyse urinaire selon demande prescripteur : méthadone et opiacés 1-2/semaine pendant 3 mois puis 2x/mois. Coordination médecin CSST/ médecin de ville -> choix pharmacien avec med	
Conditions d'arrêts du ttt	Décroissance poso progressive, détecter tt symptôme évoquant le sevrage & détecter reprise des conduites addictives	
Mise en garde	Arrêt brutal -> syndrome de sevrage et ↓ la tolérance acquise (donc reprise du processus au départ). Chez le non-dépendant/personne naïve : risque létale pour dose ≥1 mg/ kg. Ne pas dépasser 120mg/j. Principal risque : allongement du QT – torsade de pointe/ saccharose	Risque d'utilisation détournée/ À l'arrêt: syndrome de sevrage retardé Dépression respiratoire surtout quand associé à BZD Atteinte hépatite/hépatite : surtout avec les mésusages notamment l'injection IV
Grossesse	Méthadone possible (bénéfice>risque). Dose parfois plus élevée pour obtenir équilibre. Prise chronique au 3° trimestre : risque de syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né.	Pas risque malformations, risque de syndrome de sevrage néonatal, poso + importantes
Allaitement	Passage dans le lait	
EI	<i>Chez dépendant</i> : euphorie, vertige, somnolence, nausée, constipation, vomissements, sédation, hypersudation, dysurie, oedème. <i>Chez non dépendant</i> : effet similaire de la morphine Les + sévères : dépression respiratoire, hypotension artérielle, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.	Hallucinations, insomnie, céphalées, malaise, hypoPA, dépression, respiratoire, constipation, nausée, vomissement, somnolence, sueurs
Surdosage :	Myosis – bradypnée – dépress° respiratoire – OAP – somnolence – hypoPA jusqu'au coma – bradycardie – apnée – décès. Si risque vital : inject° d'antagonistes aux opiacés (Nalaxone – TT de l'OVERDOSE). Prendre en compte durée d'action méthadone : 36-48h.	Déconseillé : alcool et BZD/ Médicaments interagissant avec CYP3A4 Inhibiteurs CYP3A4 : inhibiteur de la protéase (VIH), antifongiques azolés Inducteurs CYP3A4 : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine