

La morphine et l'insuffisant rénal

M.C. BECQ - Département d'Anesthésie Réanimation - Hôpital Saint-Louis - PARIS

Actuellement, la morphine est l'analgésique le plus utilisé tant dans le traitement de la douleur aiguë que de la douleur chronique de forte intensité. Dans le traitement de la douleur aiguë, la morphine est plus maniable que la plupart des morphiniques de synthèse. En effet, de par sa moindre solubilité par rapport aux morphiniques de synthèse, elle expose à moins de dépression respiratoire en début de traitement. De plus, le faible coût de la morphine par rapport aux autres substances est également un élément majeur de sa popularité.

Les voies d'administration sont très variées, comprenant les voies orales, parentérales, périmédullaires ainsi que des modalités d'administration nouvelles comme l'analgésie autocontrôlée par le patient. Ces différentes voies d'administration induisent des différences de pharmacocinétique.

Parallèlement à son effet antalgique puissant, la morphine possède des effets secondaires délétères, certains, comme la dépression respiratoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ceci est une constante pour tous les anesthésiques morphiniques.

Certaines circonstances peuvent, en modifiant la pharmacocinétique de la morphine, majorer la dépression respiratoire, en durée et en intensité. L'insuffisance rénale est l'une d'entre elles. De nombreux cas de dépression respiratoire prolongée ont été rapportés lors de l'administration de morphine chez des insuffisants rénaux (2). Ces effets sont rapportés principalement après des administrations répétées notamment dans le cadre des traitements des douleurs

cancéreuses. Dans certains cas, l'effet dépresseur respiratoire persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement témoignant d'une accumulation du produit.

HISTORIQUE

L'opium connu depuis l'antiquité contient plus de vingt alcaloïdes différents. En 1806, le jeune apprenti pharmacien Sertüner signala l'isolement d'une substance cristalline pure de l'opium qu'il nomma morphine, en référence à Morphée, le dieu grec du sommeil. La codéine a été isolée de l'opium quelques années plus tard. Vers les années 1850, la morphine commença à être utilisée au cours de la chirurgie. Durant la première moitié du 20^{ème} siècle, ont été synthétisées différentes molécules agonistes et antagonistes de la morphine. La mise en évidence de récepteurs morphiniques date du début des années 1970 puis est apparue celle des endomorphines et enfin récemment, le clonage des trois récepteurs morphiniques principaux μ , δ , κ . Néanmoins, malgré l'ancienneté de la connaissance des effets opioïdes et la somme de travaux qui leur est consacrée, des interrogations persistent sur leurs mécanismes précis d'action avec notamment l'impossibilité, jusqu'à ce jour, de pouvoir dissocier l'analgésie de la dépression respiratoire.

LES RECEPTEURS AUX OPIOÏDES

Il existe trois grandes classes de récepteurs aux opioïdes dans le système nerveux central (SNC), les récepteurs μ , κ , et δ sur lesquels se lient les différents peptides opioïdes endogènes. Les récepteurs μ ont été définis en fonction de leur affinité pour

la morphine. Ce sont les travaux sur les antagonistes qui ont été les plus utiles pour préciser les actions pharmacologiques de ces récepteurs. Il a été mis en évidence deux sous-types de récepteurs μ :

- Les récepteurs μ_1 , responsables de l'analgésie au niveau supra médullaire
- Les récepteurs μ_2 , responsables de l'analgésie au niveau médullaire, de la dépression respiratoire ou de la constipation.

La morphine a un effet spinal direct. Elle agit aussi de façon indirecte en renforçant les contrôles inhibiteurs descendants. La morphine est active sur les douleurs avec excès de nociception.

DONNEES DE PHARMACOCINETIQUE

La morphine est le plus hydrosoluble de tous les morphiniques. Il s'agit d'une base faible dont la fraction non ionisée est de 23 % au pH physiologique. La fixation aux protéines est faible de l'ordre de 20 à 30 %. Lors d'une administration intraveineuse (IV), la morphine se distribue rapidement à tous les tissus mais passe difficilement dans ceux-ci. Les taux plasmatiques sont d'emblée importants mais les taux maximaux dans le LCR seront retrouvés après 15 à 30 minutes.

1. Biodisponibilité

Elle varie en fonction de la voie d'administration

- *Voie orale*
Délai d'action : 30 minutes
Durée d'action : 4 heures
- *Voie sous-cutanée et intramusculaire*
Délai d'action : 4 à 60 minutes
Durée d'action : 4 à 6 heures
- *Voie intraveineuse*
Délai d'action : immédiat
Durée d'action : 4 heures

2. Métabolisme

- *Hépatique :*

La morphine est métabolisée selon les 3 modalités principales : la glucuroconjugaison, la sulfoconjugaison, et la N-déméthylation.

La glucuroconjugaison est la voie métabolique principale. Elle produit 3 dérivés glucuroconjugés en 3, 6 et 3-6.

Quantitativement, la M3G est le dérivé le plus important. Son rôle n'est pas totalement élucidé. Elle ne semble pas avoir d'activité antalgique mais la M3G aurait une activité potentielle dans les mécanismes de tolérance.

La M6G, donnée par voie générale, est environ deux à quatre fois plus puissante que la morphine. Par voie intraveineuse, elle est 47 à 360 fois plus puissante.

Il existe aussi une circulation entéro-hépatique, comme en témoigne la présence de petite quantité de morphine dans les selles et les urines des patients les jours suivant l'administration de la dernière dose.

- *Extra Hépatique :*

Il existerait, pour une faible part, un métabolisme rénal de la morphine qui est encore mal connu.

3. Elimination

Les dérivés M3G et M6G sont plus hydrosolubles et polaires que la morphine. Leur élimination est avant tout rénale par filtration glomérulaire. Lors d'une administration unique, 90 % de la dose sont éliminés au cours des 24 premières heures.

L'élimination est urinaire sous forme inchangée (10 %) et essentiellement sous forme glucuroconjuguée (53 % pour la M3G et 10 % pour la M6G)

4. Facteurs modifiant la pharmacocinétique.

- *L'âge*

Les personnes âgées de plus de 50 ans ont des concentrations de morphine plasmatique une fois et demie plus élevées que les patients les plus jeunes après administration IV à 2 et 5 minutes

- *L'équilibre acido-basique*

L'acidose et l'alcalose augmentent toutes les deux les concentrations cérébrales. L'alcalose augmente la distribution cérébrale et diminue

l'élimination par augmentation de la fraction non ionisée.

L'acidose augmente les fractions non ionisées au site récepteur permettant une meilleure affinité.

- *L'insuffisance hépatocellulaire* entraîne peu de modifications

5. Propriétés pharmacodynamiques de la morphine

- *Analgésie dose dépendante*

- *Actions respiratoires :*

- Dépression respiratoire d'origine centrale, celle-ci est perceptible même avec des doses trop faibles pour entraîner des troubles de la conscience. Chez l'homme, le décès par intoxication morphinique est toujours dû à un arrêt respiratoire. La morphine à des doses thérapeutiques déprime toutes les activités de la respiration (fréquence, ventilation minute, volume courant) et peut aussi produire une respiration irrégulière et périodique. La diminution du volume respiratoire est principalement due à une baisse de la fréquence respiratoire. L'intensité maximale de la dépression respiratoire survient 5 à 10 minutes après injection intraveineuse de morphine ou 90 minutes après injection intramusculaire. Le principal mécanisme expliquant la dépression respiratoire par la morphine est une diminution de la réponse des centres respiratoires du tronc cérébral au gaz carbonique.

- Rigidité thoracique
- Histaminolibération avec bronchoconstriction
- Dépression de la toux
- *Actions sur le tube digestif (μ , δ) et l'appareil urinaire (μ , δ)*
- 30 % de nausées, vomissements d'origine centrale
- Diminution de la vidange gastrique mais diminution de la sécrétion d'HCL. Elle diminue les sécrétions biliaire, pancréatique et intestinale et retarde la digestion des aliments dans l'intestin grêle.
- Augmentation de la tonicité des muscles lisses circulaires des

sphincters (spasme du sphincter d'Oddi : augmentation de la colique biliaire), hypopression des voies biliaires

- Diminution de la tonicité des fibres longitudinales
- Constipation
- Rétention urinaire
- *Actions cardiovasculaires*
- Bradycardie sinusale
- Hypotension due à une dépression du tonus sympathique et stimulation du tonus parasympathique
- Pas d'action dépressive myocardique
- *Myosis*
Stimulation centrale du noyau parasympathique d'Edinger Westphall
- *Action sur la réponse neuroendocrine au stress*
Rôle inconnu sur la réduction de la morbidité.
- *Prurit indépendant de la libération d'histamine.*
- *Tolérance et dépendance physique*
La tolérance se définit comme la nécessité d'augmenter les doses afin d'obtenir les mêmes effets.

La dépendance physique est un état physiologique caractérisé par le syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal d'une intoxication chronique.

La tolérance et la dépendance physique sont secondaires à une prise chronique et à un sevrage brutal.

L'assuétude est la dépendance psychique éprouvée comme un état de besoin qui pousse le sujet à répéter indéfiniment l'administration de produit afin d'en percevoir les effets psychiques et parfois d'éviter l'inconfort du sevrage. L'assuétude d'origine iatrogène, principale crainte des soignants, est exceptionnelle (4/12 000 cas réellement documentés sur des patients hospitalisés recevant des morphiniques).

6. Propriétés pharmacodynamiques des métabolites de la morphine

- *La normorphine*
Ses actions sont peu connues. Elle pourrait être impliquée dans certains effets neurologiques secondaires lors de fortes doses de morphine, tels que les myoclonies, notamment chez des patients en insuffisance rénale.
- *La M3G*
La M3G est le principal métabolite urinaire de la morphine. Elle est considérée comme dénuée d'activité analgésique chez l'homme. Il semblerait même qu'il s'agisse d'un puissant antagoniste de l'analgésie morphinique chez le rat. Elle jouerait un rôle dans la tolérance à la morphine.
- *La M6G*
La M6G reste le métabolite le plus important sur le plan pharmacologique. Elle est spécifique des récepteurs μ . La M6G possède une activité analgésique propre montrée dès 1973 par les travaux de Yoshimura chez le rat. Après injection sous-cutanée, la M6G est 2 à 4 fois plus puissante que la morphine et 47 à 360 fois plus puissante lors d'une injection intra-cérébroventriculaire (4) (5) (6). Les travaux effectués chez l'homme vont également dans ce sens. De plus, elle intervient dans la dépression respiratoire à la morphine.

MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

Chez les patients insuffisants rénaux, il existe un allongement des effets de la morphine, quel que soit son mode d'administration, avec persistance de la dépression respiratoire au-delà de la durée d'action de la morphine.

Dès 1975, Don rapporte 3 cas de dépression respiratoire jusqu'à 6 jours après l'administration répétée de morphine IV (2).

1. La morphine

Les premières études sur la pharmacocinétique de la morphine chez l'insuffisant rénal retrouvaient une altération de la pharmacocinétique avec une importante accumulation, réversible après correction de l'insuffisance rénale par une transplantation.

Chauvin, en 1987, mettait en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques de morphine chez l'insuffisant rénal en rapport avec une diminution du volume de distribution (1).

Des études plus récentes confirment que la clairance plasmatique de la morphine et la demi-vie d'élimination de la morphine ne seraient pas modifiées par l'insuffisance rénale car seraient compensées par :

- Une augmentation de l'absorption digestive de la morphine
- Une diminution de l'élimination de la morphine sous forme inchangée
- Une diminution de l'effet de premier passage hépatique
- Une dé-conjugaison entérale accrue des métabolites responsables de la resynthèse de morphine

2. Les métabolites

Lors de l'insuffisance rénale il existe une accumulation importante des métabolites M3G et M6G. En effet, alors que, chez les patients à fonction rénale normale, les métabolites ne sont plus dosables à la 24^{ème} heure, ces concentrations restent très élevées chez les insuffisants rénaux. Les pics de M3G et M6G sont retardés à la 8^{ème} heure, ils sont suivis d'un plateau persistant au-delà de la 24^{ème} heure. De plus, chez les patients insuffisants rénaux, le rapport des concentrations plasmatiques M3G et M6G est diminué.

Deux hypothèses peuvent expliquer l'augmentation de M6G :

- le cycle entérohépatique est une voie d'élimination des métabolites chez l'insuffisant rénal mais aussi une voie de synthèse de la morphine qui se ferait aux dépens de la M3G

par la bêta-glucuronidase intestinale

- Une augmentation vraie de la M6G par déviation du métabolisme hépatique en faveur de la M6G

D'après D'honneur (3), le taux de M6G à H24 est 15 fois plus élevé chez l'insuffisant rénal.

L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de la morphine et surtout de ces métabolites, la M3G et la M6G, avec accumulation de ces derniers dans le plasma et malgré le caractère hydrosoluble de la M3G et de la M6G, il existe un passage de ces métabolites à travers la barrière hémato-encéphalique.

Ce passage est lent et donc plus important en cas d'accumulation plasmatique, comme dans l'insuffisance rénale. La dépression respiratoire prolongée décrite dans de nombreuses études chez l'insuffisant rénal pourrait être due à l'action au niveau central de ces métabolites et notamment de la M6G.

CONCLUSION

L'utilisation de la morphine dans le traitement de la douleur chez le patient, présentant une insuffisance rénale, fait aujourd'hui encore l'objet de controverses. Il est clairement établi que l'insuffisance rénale est associée à une accumulation des métabolites glucuroconjugés M3G et M6G de la morphine dans le plasma et le LCR. Une des hypothèses principales de la cause de majoration des effets respiratoires de la morphine chez l'insuffisant rénal est l'action propre de la M6G sur les centres respiratoires. L'ajustement thérapeutique, l'utilisation des outils d'évaluation de la douleur et des effets secondaires devraient permettre en pratique de s'adapter à ces modifications pharmacocinétiques et de soulager le patient en toute sécurité avec des équipes soignantes formées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chauvin M., Sandouk P., Scherrmann J.M., Farinotti R., Strumza P., Duvaldestin P. Morphine pharmacokinetics in renal failure. *Anesthesiology* 1987, 66 : 327-331.
2. Don H.P., Dieppa RA, Taylor P. Narcotic analgesics in anuric patients. *Anesthesiology* 1975, 6 : 745-747.
3. D'honneur G., Gilton A., Sandouk P., Schermann J.M., Duvaldestin P. Plasma concentration and cerebrospinal fluid concentrations of morphine glucuronides after oral morphine, the influence of renal failure. *Anesthesiology* 1994, 81 : 87-93/
4. Hand C.W., Blunnie W.P., Claffey L.P. Potential analgesic contribution from M6G in CSF. *Lancet* 1982, 2 : 1207-1208
5. Hanna MH, Peat S.J., Woodham M., Knibb A.A., Fung C. Analgesic efficacy and CSF pharmacokinetics of intrathecal morphine 6 glucuronide : comparison with morphine. *Br. J. Anesth.* 1990, 64 : 547-550
6. Osborne R., Thompson P., Joel S., Trw D., Patel N., Slevin M. The analgesic activity of morphine 6 glucuronide. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1992, 34 : 130-138