

Dr Maude Marillier*, Dr Jean-Michel Gaulier***

* Unité fonctionnelle de toxicologie, CHRU, Boulevard du Professeur Jules Leclercq, CS 70001, F-59037 Lille Cedex.

Courriel : marillier.maude@live.fr

** EA 4483 – IMPECS – Impact de l'environnement chimique sur la santé humaine, Université de Lille, France

Reçu avril 2019, accepté juin 2019

Morphiniques : points essentiels de pharmacologie

Résumé

Antalgiques, traitements de substitution, antidote de l'overdose, les morphiniques sont nombreux et d'indications variées. Leur pharmacologie est complexe et très probablement non encore complètement élucidée. Les voies nociceptives, les récepteurs mu, les agonistes, les agonistes-antagonistes, des notions théoriques parfois comme un lointain souvenir, mais qui font pourtant la pratique médicale courante. De la morphine ou *gold standard* dont l'affinité pour les récepteurs opioïdes de type mu est 1 000 fois supérieure à celle vis-à-vis des types kappa ou delta, au carfentanil dont la puissance, 10 000 fois supérieure à celle de la morphine, en fait un médicament à usage strictement vétérinaire, il s'agit ici de mieux comprendre le mode d'action des principaux opioïdes actuellement préoccupants en termes de santé publique, d'en définir les points pharmacologiques essentiels et ainsi mieux appréhender les risques au court ou au long terme de leurs usages, qu'ils soient thérapeutiques ou non. L'objectif est d'optimiser la prise en charge des patients et réduire les risques et dommages chez les usagers.

Mots-clés

Pharmacologie – Opioïde – Morphinique – Nouvel opioïde de synthèse (NOS).

Alors que Musset décrivait au XIX^e le mal du siècle, il est possible de définir la douleur comme le mal des siècles. L'incidence de la douleur chronique est aujourd'hui estimée à 20-25 % de la population mondiale (1). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe l'antalgie médicamenteuse en trois paliers (les antalgiques périphériques, centraux faibles ou forts) ; parmi eux, les morphiniques (2). De l'utilisation de l'opium dès - 5 000 avant J.C. en Mésopotamie à des

Summary

Opioids: the pharmacological essentials

Analgesics, substitution therapies, overdose antidotes... There are numerous opioids with a wide variety of indications. Their pharmacology is complex and incompletely elucidated. Nociceptive pathways, mu receptors, agonists and agonists-antagonists... These theoretical notions, often a nearly forgotten memory, remain a part of daily medical practice. Opioids range from morphine (the gold standard) with a mu-opioid receptor affinity 1,000 times that of kappa or delta receptors, to carfentanil which is 10,000 times more potent than morphine and is strictly for veterinary use. We must better understand the main mode of action of the principal opioids because of their public health implications, better define their essential pharmacological features and thus better anticipate the short and long term risks of their use, whether therapeutic or non-therapeutic. The main objective is to optimize patient care and to offer harm and risk reductions in users.

Key words

Pharmacology – Opioid – Narcotics – Novel synthetic opioids.

fins médicales ou religieuses, en passant par l'extraction du premier alcaloïde au début du XIX^e siècle, la morphine (de Morphée, dieu des songes dans la mythologie grecque), aux innovations pharmaceutiques récentes, les morphiniques ont toujours sollicité le plus grand intérêt des chercheurs et des hommes. Naturels ou (semi)-synthétiques, licites ou illicites, leurs utilisations sont nombreuses : récréatives, substitutives, thérapeutiques. Actuellement, les morphiniques sont au cœur d'une

crise sanitaire sans précédent. En effet, la crise des opioïdes a déjà touché les États-Unis et le Canada. La surveillance en Europe et en France est particulièrement active pour, non plus éviter mais limiter l'impact sur la santé publique que représentent l'usage et le mésusage des opioïdes. De la morphine *gold standard* de l'antalgie, au progrès de la substitution par méthadone et buprénorphine, en passant par l'antidote naloxone, sans oublier les alarmants nouveaux opioïdes de synthèse, il s'agit ici de préciser des points essentiels de pharmacologie et faire resurgir du passé la fameuse doxa de Paracelse : *“Rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison”*.

Voies nociceptives et récepteurs opioïdes

La douleur se définit selon l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) comme *“une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes”* (3).

À une douleur répond une réaction de l'organisme, réflexe mais complexe. Premier acteur des voies de la nociception, le système de détection et ses nocicepteurs périphériques qui, reliés à des afférences primaires (fibres fines amyélinisées de type C et myélinisées de type A) transmettent les signaux douloureux directement en direction du système nerveux central (SNC).

Dans la corne postérieure de la substance grise médullaire, le système de transmission prend le relais avec les neurones nociceptifs, spécifiques ou non, participant aux faisceaux spinaux ascendants réticulaire et thalamique. Sous la modulation d'un système de contrôle dont le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, le système central d'analyse combine les noyaux du thalamus postérieur et médian qui renvoient l'information respectivement vers le cortex somatosensoriel ainsi que le cortex singulaire et l'insula (4).

La perception douloureuse est notamment médiée par la synthèse de peptides nociceptifs (dont la substance P et le glutamate). En réponse, le système anti-nociceptif descendant s'active avec libération dans la moelle de neuromédiateurs (opioïdes, noradrénaline, sérotonine) et ralentissement de la transmission synaptique du stimulus douloureux.

Plus d'une quinzaine de récepteurs opioïdes ont été mis en évidence, mais les plus importants demeurent les types mu, kappa, delta. Récepteurs métabotropes à sept hélices transmembranaires couplés aux protéines G, ils sont présents majoritairement dans le SNC (récepteurs médullaires et cérébraux), mais aussi dans le système nerveux périphérique (SNP) (tube digestif, médullo-surrénale, lymphocytes, etc.). Leur activation entraîne une inhibition de l'adénylcyclase (et donc diminution du contenu intracellulaire en AMP cyclique), puis une ouverture des canaux K^+ (et donc hyperpolarisation cel-

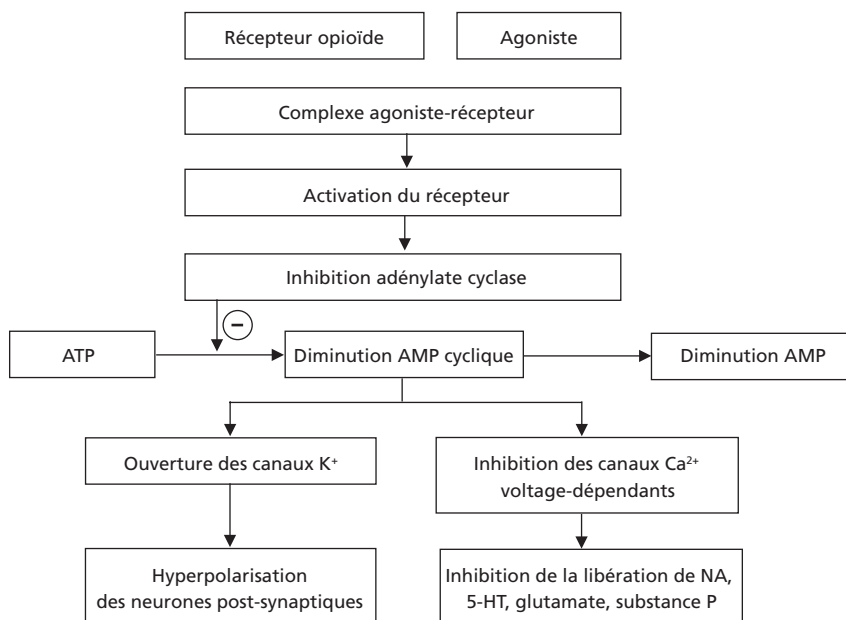
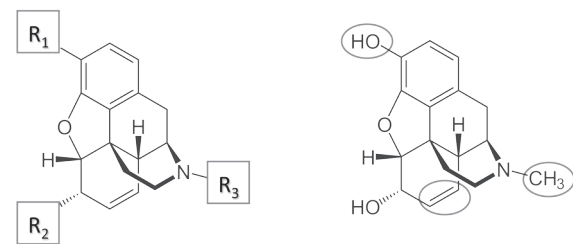


Figure 1. – Activation des récepteurs opioïdes. Adaptée de Ventura et al. (4).

lulaire au niveau post-synaptique) et une inhibition de l'ouverture des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants (et donc réduction de la libération au niveau pré-synaptique des neurotransmetteurs de la douleur), le tout entraînant une analgésie et menant à une baisse de l'excitabilité neuronale (4). La figure 1 présente l'activation des récepteurs opioïdes (adaptée de Ventura et al. (4)).

La plupart des opioïdes interagissent majoritairement avec les récepteurs mu du SNC (encéphale et moelle spinale), source de l'analgésie recherchée. On distingue une grande hétérogénéité dans cette famille de récepteurs et plus de dix variants ont déjà été mis en évidence chez l'homme (5). Parmi eux, le sous-type mu 1 est principalement impliqué dans le contrôle de la douleur (localisation dans la substance grise périaqueducule du mésencéphale, les noyaux cunéiformes et graciles et le thalamus) et le sous-type mu 2 impliqué, quant à lui, plus particulièrement dans le contrôle de la respiration (localisation dans le noyau du tractus solitaire, le noyau ambigu et le noyau parabrachial du bulbe rachidien). Ainsi, les récepteurs de type mu sont à la fois responsables de l'analgésie supra-spinale, mais aussi de la dépression respiratoire, l'hypothermie, la bradycardie, l'euphorie et le myosis. Les récepteurs kappa sont à l'origine des effets neuroendocriniens et analgésiques, alors que les récepteurs delta sont, quant à eux, spécifiques de l'analgésie spinale. Plus récemment mis en évidence, le récepteur opioïde nociceptine/orphanine FQ (ORL1) possède une forte homologie avec les récepteurs opioïdes, mais n'a aucune affinité. De nouveaux récepteurs oligomériques pourraient également intervenir dans la nociception, mais leur rôle précis reste à définir (5).

L'action des morphiniques fait intervenir à la fois leur affinité pour les récepteurs opioïdes (facilité de liaison) et leur activité intrinsèque, et dépend de leur puissance (taux de fixation). Il est défini des agonistes entiers (stimulation des différents sous-types de récepteurs et augmentation de l'effet avec la dose jusqu'à fixation de la totalité des récepteurs), des agonistes partiels (effet moins important), des agonistes-antagonistes (agoniste pour un sous-type de récepteur et antagoniste pour un autre) et des antagonistes (antagonisme des effets sur tous les sous-types de récepteurs). Les effets des opioïdes dépendent également de leurs propriétés pharmacocinétiques, de leur localisation (SNC, SNP, cellules endocrines, cellules immunes) faisant souvent la dissociation impossible entre l'analgésie souhaitée et les effets indésirables qu'ils induisent. De plus, il est très



Morphine

R1 = OH, support de l'action antalgique, dépressive respiratoire et toxicomanogène

R3 = CH3, en relation avec la détresse respiratoire

+ Groupement fonctionnel

Substitution :

- en R1 ou R2 => agonistes

- en R3 => agoniste partiel ou antagoniste

Figure 2. – Structures chimiques et relation structure-activité de la morphine.

probable que des facteurs génétiques entrent en jeu dans les interactions opioïdes et SNC, SNP, expliquant dans la pratique médicale une modulation de la nociception et de la réponse apportée pour un même opioïde chez des patients différents. Ce polymorphisme génétique interviendrait à trois niveaux : sur les transporteurs des opioïdes, sur leur métabolisme CYP-dépendant ou encore sur les récepteurs cibles eux-mêmes (notamment les récepteurs de type mu). La figure 2 présente les structures chimiques et relation structure-activité de la morphine.

Pharmacologie des agonistes entiers

Morphine

Molécule référente de la famille des opioïdes, la morphine est un produit naturel de l'opium. Agoniste entier, il mime les effets des endorphines sur les différents sous-types de récepteurs opioïdes. Son affinité pour les récepteurs mu est 1 000 fois supérieure à celle des récepteurs kappa et delta. D'un point de vue pharmacologique, la morphine est d'abord un opiacé d'action centrale (substance grise périaqueducule du mésencéphale, thalamus, système limbique, moelle spinale et tronc cérébral) et d'action périphérique (tube digestif, fibres nerveuses périphériques). L'action analgésique qu'elle procure est par conséquent difficilement dissociable des effets indésirables qu'elle entraîne.

Rappel de points essentiels de pharmacologie communs des morphiniques

Au niveau du SNC, l'action analgésique dose-dépendante de la morphine est modulée selon divers mécanismes empêchant la remontée de la transmission douloureuse et l'intégration de celle-ci au niveau cortical. La suppression élective de la douleur fait intervenir : l'augmentation de son seuil de perception, une diminution des réactions affectives par actions dépressives directes au niveau spinal et indirectes au niveau du tronc cérébral, et un renforcement du système de contrôle inhibiteur descendant.

Récemment a été mise en évidence l'hyperalgie induite par les opioïdes (HIO), effet pro-nociceptif par action de sensibilisation du système nerveux. Phénomène complexe, encore non totalement élucidé, il s'agit d'une sensibilité paradoxale accrue à la douleur chez des patients traités par morphiniques à visée analgésique. Même si l'HIO est différente de la tolérance (perte de l'activité analgésique), elle pourrait cependant y être liée et donc appuyer la nécessité de mettre en place des traitements basés sur la rotation des opioïdes (5).

Son action psychodysléptique, selon les doses et le terrain, est à type d'excitation et/ou de sédation, d'euphorie ou de dysphorie, de confusion voire d'hallucinations. Les effets psychiatriques induits dépendent de la localisation des récepteurs dans le SNC, ainsi que du type de récepteurs impliqués. Ainsi, l'euphorie semble liée à l'effet agoniste des récepteurs mu localisés au niveau du tronc cérébral et du thalamus médian. Les récepteurs kappa présents au niveau de thalamus, du tronc cérébral et de la moelle spinale contribueraient, quant à eux, à la dysphorie. L'apparition de ces différents effets nécessite, d'une part, chez le patient, d'adapter les posologies plus lentement et, d'autre part, chez les personnes non algiques, de surveiller un éventuel détournement de l'emploi des opioïdes à visée récréatives.

La morphine agit également au niveau respiratoire par action dépressive des centres bulbaires avec tout d'abord diminution dose-dépendante de la réponse aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques, entraînant par conséquent un risque de dépression respiratoire. Celle-ci est indissociable de l'activité analgésique, mais peut s'atténuer en cas de traitement chronique. Elle est également d'autant plus importante que les dérivés morphiniques sont puissants. La dépression des centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respira-

toire s'accompagne également d'effets indésirables à type de bradypnée, voire de respiration périodique de Cheyne-Stokes. Par dépression du centre de la toux, la morphine possède également une action antitussive et, par histamino-libération (action directe sur les muscles lisses bronchiques), une action bronchoconstrictrice.

Enfin, la morphine possède une action sur le centre du vomissement ou *chemoreceptive Trigger zone* avec stimulation en cas d'administration de faibles doses (nausées et vomissements inconstants et transitoires, mais nécessitant souvent un traitement adjuvant) ou dépression pour des fortes doses (effet antiémétique).

La stimulation du noyau parasympathique du nerf moteur oculaire commun est à l'origine de l'activité myotique de la morphine. Le myosis est l'un des principaux symptômes signant l'imprégnation opiacée.

Au niveau périphérique, la morphine peut entraîner des effets cardiovasculaires à type de bradycardie et d'hypotension orthostatique. Variables selon les personnes et la dose, il semblerait que la toxicité cardiovasculaire soit généralement inférieure pour les opioïdes puissants de faible durée d'action.

La morphine est spasmogène sur les muscles lisses. Au niveau du tube digestif, elle induit une diminution du tonus et du péristaltisme intestinal (fibres longitudinales) avec augmentation du tonus du sphincter anal (fibres circulaires) et donc abolition du réflexe normal de défécation. La constipation est l'un des principaux effets indésirables des morphiniques. Dose-dépendante mais constante, la constipation nécessite souvent la mise en place d'un traitement adjuvant. Sur les voies urinaires, la morphine est également à l'origine d'une rétention urinaire, notamment par augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter vésical, d'où des précautions d'emploi spécifiques en cas d'insuffisance rénale.

D'une façon générale, les actions communes des opioïdes sont une analgésie, une sédation, une dépression respiratoire, des nausées et vomissements, une constipation, une rétention urinaire, une bronchoconstriction et une dépression de la toux.

D'un point de vue cinétique, la morphine dispose d'une bonne résorption après administration par voie orale, mais elle subit un effet de premier passage hépatique (EPPH) important lui conférant au final une biodisponibilité assez faible, estimée entre 30 et 50 %.

Son métabolisme est hépatique, conduisant à la formation de morphine-3-glucuronide inactive (mais neurotoxique chez l'animal) et de morphine-6-glucuronide active (50 fois plus puissante que la molécule mère). Il existe un risque d'accumulation de ces métabolites par recirculation entéro-hépatique. Par déméthylation, la morphine se métabolise également en normorphine active. L'élimination est préférentiellement rénale (mais aussi lactée, salivaire et biliaire).

Administrable par voie orale (gélule, comprimé, forme à libération immédiate ou prolongée, solution buvable), ou par voie injectable, la morphine trouve son indication, comme beaucoup d'opioïdes, dans le traitement des douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.

De par son action pharmacologique complexe et variée et ses propriétés pharmacocinétiques, la morphine est notamment contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle) et d'insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie). Son association est aussi contre-indiquée avec les morphiniques agonistes-antagonistes (tels que buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) par risque de compétition au niveau des récepteurs. En effet, de forte affinité pour les récepteurs morphiniques mais possédant une faible activité intrinsèque, ils entraîneraient un antagonisme de l'effet antalgique, mais surtout ils favoriseraient le risque d'apparition de syndrome de sevrage chez la personne dépendante des opioïdes.

Ce syndrome de sevrage se définit par les éléments suivants : bâillements, mydriase, rhinorrhée, sueurs, larmoiements, puis agitation, insomnie, tremblements, myoclonies, douleurs musculaires et articulaires, alternance de bouffées de chaleur et de frissons, anorexie, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, polypnée, tachycardie, hypertension.

La morphine nécessite également de nombreuses précautions d'emploi dont l'utilisation en cas d'insuffisance rénale (due à l'élimination rénale de métabolites actifs), d'insuffisance respiratoire non décompensée (nécessité de surveiller l'apparition de somnolence, signe d'appel de la décompensation) et d'insuffisance hépatique. Son association à des médicaments inhibiteurs de la recapture de sérotonine expose, quant à elle, au risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique et l'oxybate de sodium majore le risque de dépression centrale.

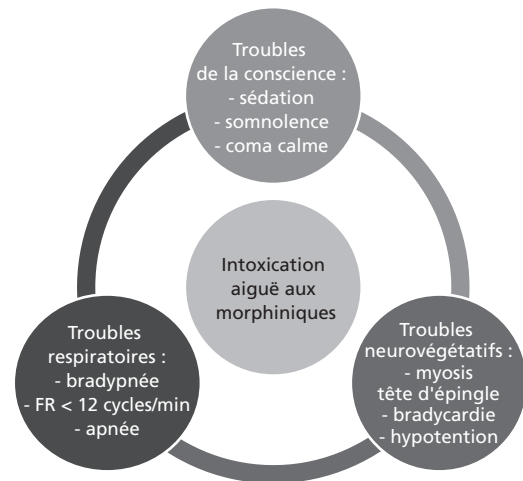


Figure 3. – Principaux signes de l'intoxication aiguë aux morphiniques.

L'intoxication aiguë par opioïdes ou overdose se définit quant à elle par : somnolence puis dépression respiratoire, myosis, hypotension, coma profond avec hypothermie. L'imprégnation, notamment la dépression respiratoire est réversible par naloxone. La figure 3 présente les principaux signes de l'intoxication aiguë aux morphiniques.

Au long cours, la morphine induit une tolérance et une dépendance (physique et psychique) avec syndrome de sevrage à l'arrêt des consommations. Les récepteurs opioïdes sont largement distribués dans les structures cérébrales associées au circuit de récompense. L'activation des récepteurs mu et delta dans le noyau accumbens entraîne une augmentation de la libération de dopamine dans le système limbique. L'activation des récepteurs mu au niveau de l'aire tegmentale ventrale entraîne une inhibition de l'activité gabaergique. Les récepteurs mu participent donc au renforcement positif alors que les récepteurs delta ont un rôle modulateur et les récepteurs kappa diminueraient cet effet renforçant (6, 7). Apparaît alors une sensation de plaisir à l'origine du détournement à visée récréative ou de "défonce".

Codéine

Autre alcaloïde naturel de l'opium, la codéine est un opiacé possédant une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Analogue méthylé de la morphine (3-méthylmorphine), l'éthérisation de la fonction phénolique en position 3 de la morphine diminue le pouvoir antal-

gique. La codéine est ainsi moins active ; ses propriétés analgésiques sont évaluées à environ 10 % de celles de la morphine. La figure 4 présente les structures chimiques et relation structure-activité de la codéine.

Outre cette faible activité analgésique, la codéine possède également une activité antitussive qui en fait un bon médicament dans le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul), ainsi que dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. La codéine induit aussi des effets euphorisants modérés responsables de son potentiel d'abus.

Sa biodisponibilité par voie orale (administration sous forme de comprimé, gélule, sirop ou solution buvable) est supérieure à celle de la morphine (F = 60 %), expliquée par un EPPH moindre. La codéine est surtout une prodrogue dont le métabolisme au niveau hépatique aboutit à la formation de norcodéine active (via le CYP450 3A4) et de dérivés glucuronoconjugués dont la codéine-6-glucuronide active. Le métabolisme est également médié par le CYP2D6, entraînant la formation de morphine. La codéine et ses métabolites actifs sont éliminés par voie urinaire.

Polymorphisme génétique et cytochrome P450 2D6

Comme précisé précédemment, des facteurs génétiques peuvent être impliqués dans la modulation de la nociception et la réponse apportée pour un même opioïde chez différents patients. Le métabolisme hépatique impliquant les cytochromes en est un exemple. Il existe ainsi une variabilité phénotypique connue du CYP450 2D6 avec des métaboliseurs lents et rapides.

En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. Les

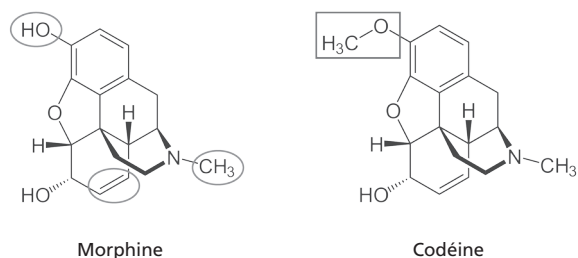


Figure 4. – Structures chimiques et relation structure-activité de la codéine.

métaboliseurs lents représentent 7 % de la population caucasienne. À l'inverse, chez un métaboliseur important ou ultrarapide, le métabolisme sera plus rapide, entraînant des taux sériques de morphine plus élevés et donc un risque accru de survenue d'effets secondaires liés à sa toxicité. Le tableau I présente les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans diverses populations (8).

Outre les contre-indications et précautions d'emplois mentionnées précédemment, la codéine est également contre-indiquée chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 et déconseillée en association à toute substance connue comme agissant sur l'activité du CYP450 2D6.

Fentanyl

Entièrement synthétique, dérivé des arylpiperidines, le fentanyl a été synthétisé en 1959 par Jansen Pharmaceutical. Il est actuellement utilisé dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, ainsi que dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui nécessitent une administration continue au long cours d'opioïdes et l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée.

C'est un agoniste opioïde entier avec cependant une préférence pour les récepteurs de type mu. Ses effets sont similaires à ceux des autres opioïdes, mais son activité est plus forte ; sa puissance est décrite comme 50 à 100 fois celle de la morphine.

Outre son activité augmentée, il se différencie aussi par moins d'effets vasodilatateurs et une relative stabilité cardiovasculaire. En revanche, la dépression respiratoire peut être intense et la rigidité musculaire importante

Tableau I : Estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans diverses populations (8)

Population	Prévalence (%)
Africain/Éthiopien	29 %
Afro-américain	3,4 % à 6,5 %
Asiatique	1,2 % à 2 %
Caucasien	3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	1 % à 2 %

(notamment sur les muscles respiratoires pour de fortes doses).

Le fentanyl passe rapidement la barrière hémato-encéphalique (BHE). Son délai d'action est rapide (en deux à cinq minutes par voie intraveineuse – IV) et sa durée d'action brève (environ deux à quatre heures pour la voie IV ou transdermique). Son métabolisme, hépatique, est principalement médié par le CYP450 3A4 avec formation de norfentanyl et d'hydroxyfentanyl dont l'élimination est urinaire. L'absence de métabolites actifs dans les urines en fait une thérapeutique intéressante chez l'insuffisant rénal. Cependant, des précautions d'emploi doivent être prises en cas d'association avec des inhibiteurs du CYP450 3A4 ; les interactions pourraient entraîner un risque d'augmentation et une prolongation des effets par augmentation de la biodisponibilité et réduction de la clairance systémique.

De plus, très lipophile, il se stocke facilement, notamment dans les muscles squelettiques et les graisses, entraînant une redistribution secondaire avec remontée de la concentration plasmatique.

Le risque d'overdose est grand, combinant à la fois un effet rapide et un index thérapeutique variable (variabilité interindividuelle en termes de pharmacodynamie et de pharmacocinétique). L'intoxication aiguë peut être prise en charge par administration de naloxone. L'intoxication chronique engendre tolérance, dépendance et syndrome de sevrage.

Oxycodone

Opiοide semi-synthétique, l'oxycodone est un agoniste pur des récepteurs opioïdes de type mu et kappa, doublement plus puissant que la morphine. Avec une biodisponibilité de 60 % par voie orale, l'oxycodone est métabolisée au niveau hépatique principalement en noroxycodone inactive (moins de 1 % de l'activité analgésique de la molécule mère) et en oxymorphone active (mais en quantité négligeable). Son délai d'action par administration per os est d'environ neuf heures pour une demi-vie d'élimination de deux à huit heures ; son excrétion est rénale. Même si l'oxycodone présente des propriétés similaires à celles de la morphine, la France ne rencontre pas encore actuellement la problématique américaine d'abus et d'usage détourné. L'oxycodone étant très addictive, le nombre annuel d'intoxications augmente dans de nombreux pays. La naloxone peut

être administrée en cas de surdosage massif. Chez les sujets dépendants, l'administration doit être précautionneuse, car la naloxone peut provoquer une réversion brutale ou totale des effets opioïdes et provoquer des douleurs ou un syndrome de sevrage aigu. En France, les seules indications de l'oxycodone sont le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Méthadone

Entièrement synthétique, la méthadone est un opioïde pharmacologiquement très proche de la morphine (mêmes propriétés, même ordre de puissance analgésique). Elle est cependant à la fois un agoniste entier des récepteurs mu et un antagoniste des récepteurs NMDA (dont la contribution à l'efficacité n'est pas claire). La méthadone se présente sous la forme d'un mélange racémique de deux énantiomères, dont la forme R est dix fois plus affine pour les récepteurs mu. La forme S est à la fois antagoniste des récepteurs NMDA et inhibiteur de la recapture de sérotonine et de noradrénaline.

Utilisée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, la méthadone possède moins d'effets indésirables à type de constipation et d'euphorie comparativement au *gold standard*, la morphine. En revanche, la méthadone peut être torsadogène, avec notamment un allongement de l'intervalle QT (principalement pour des posologies élevées de plus de 120 mg/j). Des précautions d'emploi sont donc à prendre, notamment en cas d'antécédent connu d'allongement du QT, de traitements médicamenteux concomitants connus pour allonger l'intervalle QT ou pour provoquer une hypokaliémie, une bradycardie. Le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone ou l'hydroxyzine sont donc contre-indiqués en association.

Son action analgésique est courte (quatre-huit heures) et sa demi-vie est longue (jusqu'à 150 heures). Son métabolisme est à la fois hépatique et intestinal, et son élimination se fait dans les fèces, d'où son intérêt chez l'insuffisant rénal. Cependant, la méthadone est depuis récemment sous surveillance, de par le risque d'intoxication aiguë qu'elle engendre et le nombre croissant de décès rapportés. En effet, la durée d'action courte de la méthadone peut inciter le patient à "redoser" rapide-

ment le produit ; alors que l'élimination de l'organisme, elle, reste lente. Associée bien souvent à des polyconsommations de substances aux propriétés également dépressives, le risque de dépression respiratoire est alors accru. La méthadone, contrairement à son homologue de la prise en charge des pharmacodépendances aux opiacés, la buprénorphine, répond à la naloxone en cas d'intoxication aiguë.

Pharmacologie des agonistes partiels

Tramadol

Analogue de la codéine synthétisé dans les années 1970, le tramadol se différencie des autres opioïdes par une activité pharmacologique mixte. Agoniste partiel des récepteurs mu et inhibiteur de la recapture de noradrénaline et de sérotonine sur les voies descendantes à l'origine d'un effet antalgique moindre que celui de la morphine, le tramadol est indiqué en cas de douleur aiguë ou chronique, d'intensité modérée à intense. Présent sous forme de mélange racémique de deux énantiomères, l'un est spécifiquement agoniste sélectif des récepteurs mu et inhibiteur de la recapture de sérotonine, alors que le second est un inhibiteur de la recapture de noradrénaline.

Le tramadol possède une bonne biodisponibilité par voie orale, comprise entre 70 et 90 %. Sa demi-vie d'élimination est estimée entre 5 et 7 heures, et son métabolisme hépatique, médié par les CYP450 3A4 et 2D6 (cf. métabolisme de la codéine), entraîne la formation d'un composé actif, le O-desméthyltramadol, d'élimination rénale. Ce métabolite a une plus forte activité sur les récepteurs mu que la molécule mère. Le tramadol peut être source de mésusage et la toxicité aiguë est mal connue. Des convulsions jusqu'à la crise généralisée tonico-clonique et une cardiotoxicité à type de choc cardiogénique ont été rapportées. La dépression respiratoire peut être reversée par administration de naloxone. En revanche, d'après des expérimentations animales, la naloxone n'a aucun effet sur les convulsions ; l'administration de diazépam est alors nécessaire.

Buprénorphine

Opioïde semi-synthétique dérivé de la thébaïne, la buprénorphine haut dosage (BHD) est un agoniste partiel, d'activité intermédiaire estimée à 25-50 fois

plus puissante que celle de la morphine. La BHD se caractérise par une action agoniste partiel à haute affinité sur les récepteurs mu et une action antagoniste sur les récepteurs kappa ; on parle alors d'agoniste-antagoniste. L'activité sur les récepteurs kappa est à l'origine de l'effet antidépresseur, du blocage des effets des autres opioïdes pris concomitamment et de l'absence de risque de surdosage.

En effet, contrairement aux agonistes entiers pour lesquels l'analgésie augmente de façon dose-dépendante, stoppée seulement par les effets indésirables rencontrés, la BHD présente un effet plafond. Ainsi, au-delà d'une certaine concentration, la BHD devient son propre antagoniste sur les récepteurs mu. L'effet plafond concerne l'analgésie, mais aussi la dépression respiratoire. Ainsi, la BHD se caractérise par un risque de surdosage diminué. En revanche, en cas d'intoxication, la naloxone n'est pas efficace (administration préférentielle de flumazénil).

Administrée seule, la BHD se comporte comme un agoniste entier très intensément fixé aux récepteurs, impliquant une vitesse de dissociation lente, d'où des effets prolongés.

Administrée après un agoniste entier, la BHD peut déplacer l'agoniste de son site de liaison. Elle se comporte alors comme un antagoniste et peut précipiter un possible syndrome de sevrage. Ainsi, l'instauration d'un traitement par BHD ne peut se faire que :

- au moins six heures après une dose d'héroïne ou autre opioïde à durée d'action courte ;
- 24 à 48 heures après une prise de méthadone.

La BHD est donc contre-indiquée en association à la méthadone et aux analgésiques morphiniques de palier III tels que l'alfentanil, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone, la pethidine, le remifentanil, le sufentanil, la naltrexone et le nalméfène.

La BHD est utilisée fortement dosée par voie sublinguale dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique, ou à dose plus faible et par voie injectable dans les situations nécessitant une sédation rapide et efficace d'une douleur intense.

Sa biodisponibilité est de 15 à 30 % (EPPH) avec une durée d'action comprise entre six et huit heures par voie sublinguale. Elle est également fortement liée aux protéines plasmatiques et hautement liposoluble. Son mé-

tabolisme, au niveau hépatique, aboutit à la formation de norbuprénorphine et de N-déalkylbuprénorphine. Sa demi-vie d'élimination est courte (trois heures) et son élimination se fait principalement dans les fèces, mais aussi dans les urines.

Pharmacologie des antagonistes

Antimorphinique pur, la naloxone est un antagoniste semi-synthétique compétitif des récepteurs opioïdes (bloquant a priori tous les récepteurs opioïdes sauf les récepteurs ORL1 et avec une affinité préférentielle pour les récepteurs mu). Son activité antagoniste est probablement due à la fonction allyl sur la fonction amine tertiaire. Elle ne possède aucun effet agoniste intrinsèque. La figure 5 présente les structures comparatives agonistes versus antagoniste opioïdes.

La naloxone ne présente aucun effet biologique en absence d'opioïde, même à forte dose, et expose à un risque de levée brutale et complète de l'action des opioïdes, pouvant précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage important chez le sujet dépendant (précaution d'emploi).

Elle est donc utilisée comme antidote en cas d'intoxication aiguë ou d'overdose par opioïdes :

- dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques en fin d'interventions chirurgicales à but thérapeutique ou diagnostique ;
- diagnostic différentiel des comas toxiques ;
- intoxications secondaires à des morphinomimétiques.

La naloxone doit être administrée aussi rapidement que possible pour reverser les symptômes opioïdes, notamment la bradypnée, obtenir une FR ≥ 12 cycles/minutes et corriger la dépression respiratoire qu'elle réverse habituellement rapidement. Cependant, ses courtes durée d'action et demi-vie d'élimination peuvent être à l'origine d'un risque de résurgence après une pre-

mière amélioration des symptômes, avec réapparition de la dépression respiratoire. Plusieurs administrations peuvent s'avérer nécessaires pour reverser totalement l'imprégnation des opioïdes, notamment avec les nouveaux opioïdes de synthèse ou en cas de consommation préalable d'opioïde à longue durée d'action.

En cas d'intoxication par BHD, la naloxone n'est pas antidotique et ne peut corriger le trouble respiratoire. En raison de la forte affinité de la BHD pour les récepteurs mu, liaisons quasi covalentes, la naloxone ne peut déplacer la BHD de son site de fixation.

En revanche, la naloxone est aussi indiquée en association à la BHD dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Son rôle est ainsi d'empêcher le mésusage du produit par voie IV.

La naloxone est également indiquée en association avec l'oxycodone dans le traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique. Son rôle est alors de bloquer localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux pour ainsi neutraliser la constipation induite par l'opioïde.

Absorbée par voie orale, la naloxone est totalement métabolisée par le foie avant d'atteindre la circulation générale (EPPH). Sa biodisponibilité est donc nulle. Des galéniques sublinguales et des formes à libération prolongée ont été développées. Elle peut également être administrée par voie injectable (Narcane®), ou par pulvérisation nasale (Nalscue®). Cette forme pulvérisation nasale, récemment mise sur le marché, est indiquée en France chez l'adulte et l'enfant de un mois et plus dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. Malgré cette avancée que

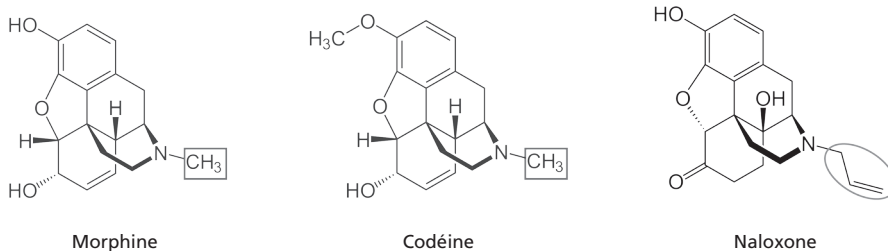


Figure 5. – Structures comparatives agonistes versus antagoniste opioïdes.

représentent la facilité d'administration et la disponibilité élargie, il semblerait que sa commercialisation prenne fin en France dès 2020 (9).

Cas particulier des nouveaux opioïdes de synthèse

Les nouveaux opioïdes de synthèse (NOS), principalement des analogues du fentanyl, sont, depuis plusieurs années, au centre des préoccupations de par le risque majeur pour la santé publique qu'ils représentent. Entre 2009 et 2016, en Europe, 25 NOS ont été détectés dont 18 analogues du fentanyl. Parmi eux, huit étaient d'ailleurs rapportés pour la première fois (10).

Ces NOS ne sont pas utilisés aujourd'hui en thérapeutique humaine, mais à visée récréative. Pour la plupart, ils ne sont pas non plus réglementés (ou ont bénéficié un temps d'un vide juridique ne les rendant pas illégaux).

Les données de pharmacologie sur les NOS sont pauvres. Les données animales laissent suggérer qu'ils agiraient sur les récepteurs mu, delta et kappa. Synthétisés pour la plupart dans les années 1970 dans un but médical, la majeure partie d'entre eux n'a jamais été commercialisée, notamment à cause d'un potentiel addictif majeur. Aucune donnée de toxicologie n'existe non plus chez l'homme.

Comme pour la majorité des nouveaux produits de synthèse (NPS), les principales informations de pharmacologie, pharmacodynamie et pharmacocinétique sont obtenues des usagers eux-mêmes, cobayes des firmes chinoises ou indiennes qu'ils représentent. Ainsi, des différents forums Internet et plateformes d'auto-support des usagers, il apparaît que les effets des NOS sont décrits comme très puissants. La dose administrée peut être très faible, variant selon la substance, la voie d'administration et l'individu, estimée du picogramme (10^{-12}) au milligramme (10^{-3}).

De plus, ils posséderaient une forte lipophilie et traverseraient facilement la BHE. Leur délai d'action serait rapide (de l'ordre de quelques minutes) et leur durée d'action courte (de l'ordre de quelques heures). Ces NOS sont de plus fortement métabolisés et constituent un réel challenge pour l'analyste (11).

Achetés pour la grande majorité sur Internet, ils se présentent sous forme de poudre, comprimés, liquides,

buvards ou spray, et peuvent être avalés, sniffés, fumés, injectés, vapotés, vaporisés, etc.

Ocfentanil

Synthétisé dans un but médical au début des années 1990 par Anaquest dans le but d'obtenir un analgésique opioïde avec moins d'effets indésirables cardiovasculaires et pulmonaires, le développement pharmaceutique de l'ocfentanil a pourtant été rapidement avorté. Opioïde synthétique agoniste des récepteurs mu, il serait 100 fois plus puissant que la morphine. Ses effets et son intensité sont ainsi comparables à ceux du fentanyl. Difficile à manipuler et peu cher (0,1 g d'ocfentanil permet la production de 10 000 doses), il est à risque majeur d'overdose. L'ocfentanil est vendu comme substitut de l'héroïne ou rajouté comme produit de coupe (12). Signalé dès 2013 en Europe sur le marché des drogues, cinq décès sont actuellement rapportés en France sur la période 2016-2018 (13).

Carfentanil

Opioïde synthétique agoniste de très haute sélectivité et spécificité pour les récepteurs mu, le carfentanil est actuellement l'opioïde de synthèse dérivé du fentanyl le plus puissant (10 000 fois plus que la morphine) (14). Synthétisé en 1974 par Jansen Pharmaceutical, il est aujourd'hui strictement utilisé en médecine vétérinaire (anesthésique des animaux de grande taille comme les éléphants). La dose active est de l'ordre du picogramme et la dose létale estimée à 0,02 mg (versus 1-2 mg pour le fentanyl et 10-20 mg pour l'héroïne) (13). Outre l'absorption orale ou nasale (principales voies d'administration de l'usage détourné), son absorption est également pulmonaire et cutanée, expliquant de possibles intoxications chez l'homme par erreur lors de la manipulation. De plus, en 2002, un gaz incapacitant contenant un probable mélange de carfentanil et remifentanil a été utilisé comme arme chimique lors de l'assaut militaire du théâtre de Moscou contre des terroristes tchéchènes, aboutissant aux décès de 172 personnes (15). Dès 2016, une épidémie d'intoxications au carfentanil a vu le jour aux États-Unis. Plus de 400 décès ont été rapportés entre juillet et novembre de la même année. En Europe, la première détection sur le marché des drogues date de 2013 (Lettonie). Au moins 50 décès sont rapportés depuis 2016, dont un cas de décès en France en 2014 (13).

U-47700

De structure benzamide, l'U-47700 est lui un dérivé de l'AH-7921, autre NOS. Opioïde synthétique agoniste des récepteurs mu développé dans les années 1970 par Upjohn Company, ses effets sont considérés comme 7,5 fois supérieurs à ceux de la morphine (16). Aucune donnée humaine n'est disponible, mais une similitude est attendue avec les autres agonistes des récepteurs opioïdes de type mu. Vendu en ligne comme substitut légal des autres opioïdes, les usagers lui attribuent une forte toxicité cardiaque. Il représente actuellement le NPS à l'origine du plus grand nombre de décès dans le monde. Le premier signal de l'U-47700 en Europe a été rapporté en 2017 (4, 17).

Désomorphine

Synthétisée et brevetée au début des années 1930 aux États-Unis, la désomorphine est un opioïde semi-synthétique agoniste des récepteurs opioïdes de type mu présentant des effets plus rapides et plus courts que la morphine. Les effets émétisants et déprimeurs du système respiratoire sont également moindres que pour la morphine à dose égale. Elle est actuellement l'opioïde semi-synthétique injectable le moins cher du marché. Utilisée à but récréatif, elle est vendue depuis le début des années 2000 en Sibérie comme substitut de l'héroïne. Elle a depuis largement gagné l'Europe de l'Est et les États-Unis ces dernières années. La synthèse artisanale est faite à partir de codéine et de divers adjuvants qui font toute sa toxicité. Principalement injectée, la désomorphine entraîne de sérieux dommages pour la peau, les vaisseaux sanguins, les os et les muscles proches du point d'injection. L'iode, perturbateur endocrinien, entraîne des troubles musculaires, les métaux lourds une atteinte du système nerveux, une insuffisance hépatique et rénale et le phosphore une destruction du tissu osseux. Son nom de rue Krokodil lui vient des plaques verdâtres ressemblant au cuir des crocodiles qu'elle engendre au niveau cutané, décomposition irréversible et gangrène de la chair et des muscles. Ses effets psychoactifs observés sont bien plus forts et plus agressifs que ceux de la morphine (dix fois ceux de l'héroïne) et elle induit également une forte dépendance. Ses effets étant de courte durée d'action, les injections sont fréquemment répétées chez les toxicomanes. Il est admis que leur espérance de vie après début de leur consommation est de moins de trois ans (4, 18).

Mitragynine

Le kratom est issu des graines de *Mitragyna speciosa* (Rubiaceae), arbre endogène du sud-est asiatique traditionnellement utilisé pour ses effets stimulants, comme améliorateur d'humeur, analgésique ou comme médecine alternative. On le retrouve aujourd'hui sur les sites de vente en ligne, avec comme indication, l'amélioration des syndromes de sevrage aux opioïdes. La mitragynine et la 7-OH-mitragynine en sont toutes deux des alcaloïdes actifs. Elles modulent les récepteurs opioïdes et agissent comme agonistes partiels des récepteurs mu et antagonistes compétitifs des récepteurs kappa et delta. Il n'y a à l'heure actuelle pas d'étude sur la pharmacologie, la pharmacocinétique ou les interactions chez l'homme (19), mais le profil semble complexe, associant à l'activité sur les récepteurs opioïdes diverses autres activités, notamment adrénergique, sérotoninergique et dopaminergique (20).

Le tableau II propose une synthèse des données pharmacologiques essentielles relatives aux principaux opioïdes actuellement préoccupants en termes de santé publique et de leur antidote.

Conclusion et perspectives

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle physiologiquement complexe et qui n'a sûrement pas dévoilé encore tous ses secrets. Prendre en charge de façon optimale le patient douloureux passe par une connaissance approfondie des différents processus neurobiologiques, pharmacologiques et génétiques. Les morphiniques, pourvoyeurs d'analgésie, sont également dotés d'effets indésirables, de risques sur la santé et la société, à court ou à long terme. La prise en charge de l'algie doit donc être constante et adaptative, modulable en termes de paramètres pharmacocinétiques et de l'évolution de la douleur. Pour les professionnels de santé, l'accompagnement doit être aussi au-delà de l'épisode douloureux, notamment chez le patient dépendant ou chez l'usager récréatif abuseur de morphiniques.

Il est nécessaire de se tourner également vers des innovations pharmaceutiques et l'émergence de nouvelles thérapeutiques dont le profil pharmacologique accentuerait l'effet analgésique tout en modulant les effets indésirables type dépression, constipation, dépendance.

Tableau II : Points pharmacologiques essentiels sur les principaux opioïdes actuellement préoccupants en termes de santé publique et de leur antidote

Molécule (Palier OMS)	Mécanisme d'action	Durée d'action	Délai d'action	Biodisponibilité	Fixation protéique	Lipophilie	Demi-vie	Métabolisme majoritaire	Élimination	Ratio
Morphine (Palier 3)	Agoniste mu >> delta, kappa	LI : 2,5-4 h LP : 8-12 h IV : 2 h	LI : 0,5-1 h LP : 3-4 h IV : 5 min	PO : 30 %	35 %	-	2-4 h	Hépatique via glucuronidation => M6G:M3G (6:1) et via déméthylation => normorphine	Rénale	1
Oxycodone (Palier 3)	Agoniste mu, delta, kappa	LI : 4 h LP : 12 h	LI : 30-60 min LP : 4h	PO : 87 %	50 %	+	2-8 h	Hépatique => noroxycodone, oxymorphone	Rénale	2
Fentanyl (Palier 3)	Agoniste mu >> delta, kappa	TD : 72 h PO : 2-3 h IN : 1-2 h IV : 0,5 h	TD : 6-12 h PO : T _{max} = 20 min IN : T _{max} = 12-15 min IV : 2-3 min	TD : 92 % PO : 54 % IN : 89 % IV : 85 %	80 %	++++	Variable	Hépatique via CYP3A4 => norfentanyl, hydroxyfentanyl inactifs	Rénale	50-100
Naloxone (antidote)	Antagoniste mu, delta, kappa	IM/SC : 2,5-3 h IV : 20-30 min	IM/SC : 3 min IV : 1-2 min	IN : 37 %	Faible	++	1-2 h	Hépatique via glucuroconjugaison et désalkylation => chlorhydrate de naloxone	Rénale	NA
Codéine (Palier 2)	Agoniste mu, delta, kappa de faible affinité	PO : 4 h	PO : 0,5-1 h	PO : 60 %	10 %		2-4 h	Hépatique via glucuroconjugaison et CYP2D6 => codéine-6-glucuronide et morphine actives	Rénale	1/6
Tramadol (Palier 2)	Agoniste partiel mu + inhibiteur recapture 5HT, NA	LI : 4-6 h LP : 12 h	LI : 30-60 min LP : 2-4 h	PO : 70-90 %	20 %	++	5-7 h	Hépatique via CYP3A4 et 2D6 => O-desmethyl-tramadol actif	Rénale	1/6
Méthadone (TSO)	Agoniste mu, Antagoniste NMDA + inhibiteur recapture NA, 5HT	Dose unique : 4-6 h Doses répétées : 8-24 h	0,5-1 h	70 %	60-90 %	++	[12-150] h	Hépatique => métabolites inactifs	Rénale	10
BHD (Palier 3, TSO)	Agoniste partiel mu, Antagoniste kappa	SL : 6-8 h	SL : 0,5-1 h IV/IM : 10 min	SL : 75 %	95 %	+++	2-5 h	Hépatique CYP3A4 => norbuprénorphine	Fèces	20-50
Ocfentanil (NOS)	Agoniste mu	Courte (quelques h)	Rapide (quelques min)	ND	ND	++++	ND	4 métabolismes dont le O-desmethylocfentanil	ND	200
Carfentanil (NOS)	Agoniste mu	Courte (quelques h)	Rapide (quelques min)	ND	ND	++++	ND	CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 => dizaine de métabolites	ND	10 000
Désomorphine (NOS)	Agoniste mu	< morphine	< morphine	ND	ND	+++	ND	CYP3A4 + UGT1 – UGT2	ND	10
Mitragynine (NOS)	Agoniste mu, Antagoniste kappa et delta	Courte (quelques h)	Rapide (quelques min)	ND	ND	++++	ND	CYP3A4, 2D6, 1A2	ND	13
U-47700 (NOS)	Agoniste mu	Courte (quelques h)	Rapide (quelques min)	ND	ND	++++	ND	4 métabolites dont le N-desmethyl-U-47700	ND	7,5

5HT : sérotonine ; BHD : buprénorphine haut dosage ; IM : intramusculaire ; IN : intranasal ; IV : intraveineux ; LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée ; NA : noradrénaline ; ND : non déterminé ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate ; NOS : nouveaux opioïdes de synthèse ; PO : per os ; SC : sous-cutané ; SL : sublingual ; TD : transdermique ; TSO : traitement de substitution aux opiacés.

L'heure de la nanomédecine et de l'intelligence artificielle est arrivée. ■

Liens d'intérêt. – Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt.

M. Marillier, J.-M. Gaulier
Morphiniques : points essentiels de pharmacologie
Alcoologie et Addictologie. 2019 ; 41 (2) : 99-111

Références bibliographiques

1 - Fornasari D. Pain pharmacology: focus on opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014 ; 11 (3) : 165-8.

- 2 - Laval G, Sang B, Mallaret M, Villard M. [New Level III opioids of the World Health Organization]. *Rev Méd Interne*. 2002 ; 23 (1) : 55-70.
- 3 - Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep* [Internet]. 2018 [cité 2 juin 2019] ; 3 (2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902253/>.
- 4 - Ventura L, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Opioids in the frame of new psychoactive substances network: a complex pharmacological and toxicological issue. *Curr Mol Pharmacol*. 2018 ; 11 (2) : 97-108.
- 5 - Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. *Anesth-Réanimation* [Internet]. 2011 ; 1-22 [Article 36-371-A-10].
- 6 - Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008 ; 11 (2 Suppl) : S133-53.
- 7 - Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr*. 2010 ; 68 (1) : 3-11.
- 8 - Base de données publique des médicaments. EUPHON, sirop. Résumé des caractéristiques du produit [Internet, cité 25 avril 2019]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63283736&typedoc=R#RcpInteractionsMed>.
- 9 - Indivior. Nalscue® (naloxone), traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes [Internet, cité 29 avril 2019]. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3eb9661a442b4eaff0f074456ce6f170.pdf.
- 10 - Karila L, Marillier M, Chaumette B, Billieux J, Franchitto N, Benyamina A. New synthetic opioids: part of a new addiction landscape. *Neurosci Biobehav Rev*. 12 sept 2018.
- 11 - Richeval C, Gicquel T, Hugbart C, Le Dare B, Allorge D, Morel I, et al. In vitro characterization of NPS metabolites produced by human liver microsomes and the HepaRG cell line using Liquid chromatography high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) analysis: application to furanyl fentanyl. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017 ; 18 (10) : 806-14.
- 12 - Quintana P, Ventura M, Grifell M, Palma A, Galindo L, Fornis I, et al. The hidden web and the fentanyl problem: detection of ocfentanil as an adulterant in heroin. *Int J Drug Policy*. 2017 ; 40 : 78-83.
- 13 - Gaulier J. Les nouveaux opioïdes de synthèse : état des lieux et difficultés du diagnostic biologique d'exposition. Journées Alain Feuillus. Actualités en toxicologie : chemsex – nouveaux produits de synthèse (NPS) ; 2019 avril 5 ; Rennes.
- 14 - Zawilska JB. An expanding world of novel psychoactive substances: opioids. *Front Psychiatry* [Internet]. 2017 [cité 2 juin 2019] ; 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5492455/>.
- 15 - Riches JR, Read RW, Black RM, Cooper NJ, Timperley CM. Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use. *J Anal Toxicol*. 2012 ; 36 (9) : 647-56.
- 16 - Mohr ALA, Friscia M, Papsun D, Kacinko SL, Buzby D, Logan BK. Analysis of novel synthetic opioids U-47700, U-50488 and furanyl fentanyl by LC-MS/MS in postmortem casework. *J Anal Toxicol*. 2016 ; 40 (9) : 709-17.
- 17 - Kriikku P. NPS in medico-legal investigations: special focus on the synthetic opioid U-47700 – Finland [Internet]. EMCDDA expert meeting on the epidemiological indicator: Drug-related deaths (DRD) ; 2016 sept 29 [cité 2 juin 2019] ; Lisbon. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/3233/Kriikku_NPS%20in%20postmortem%20investigations.pdf.
- 18 - Florez DHÂ, Dos Santos Moreira AM, da Silva PR, Brandão R, Borges MMC, de Santana FJM, et al. Desomorphine (Krokodil): an overview of its chemistry, pharmacology, metabolism, toxicology and analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2017 ; 173 : 59-68.
- 19 - White CM. Pharmacologic and clinical assessment of kratom. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018 ; 75 (5) : 261-7.
- 20 - Kruegel AC, Gassaway MM, Kapoor A, Váradi A, Majumdar S, Filizola M, et al. Synthetic and receptor signaling explorations of the mitragyna alkaloids: mitragynine as an atypical molecular framework for opioid receptor modulators. *J Am Chem Soc*. 2016 ; 138 (21) : 6754-64.