

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**STATEX**

**(sulfate de morphine)**

**ANALGÉSIQUE OPIOÏDE**

Laboratoires Paladin inc.  
6111, avenue Royalmount, bureau 102  
Montréal (Québec)  
H4P 2T4

Date de la préparation :  
Le 4 décembre 1985

N° de contrôle : 128729

Révisé :  
Le 10 avril 2009

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le sulfate de morphine est un analgésique opioïde qui agit comme agoniste, en interaction avec les sites récepteurs stéréospécifiques du cerveau et des autres tissus.

## **INDICATIONS**

Statex (sulfate de morphine) est indiqué pour soulager les symptômes des douleurs chroniques intenses.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Statex (sulfate de morphine) ne devrait pas être utilisé en présence des problèmes médicaux tels que : l'hypersensibilité aux analgésiques opioïdes, la diarrhée suivant un empoisonnement, une maladie respiratoire aiguë, la dépression ou une insuffisance respiratoire, et ne devrait pas être utilisé en même temps que des inhibiteurs MAO ou dans les 14 jours suivant l'administration de ceux-ci. Les risques-avantages de l'utilisation de la morphine devraient être soupesés en présence des problèmes médicaux tels que : les affections abdominales, l'asthme, l'arythmie cardiaque, les antécédents de convulsions, l'abus de drogues, l'instabilité émotionnelle, les idées suicidaires, les maladies de la vésicule biliaire ou les calculs biliaires, suite à une chirurgie du tractus digestif, le traumatisme crânien, la pression intracrânienne élevée des lésions intracrâniennes préexistantes, l'insuffisance de la fonction hépatique, l'hypothyroïdisme, l'affection intestinale inflammatoire, l'hypertrophie or l'obstruction prostatique, le rétrécissement de l'urètre, suite à une chirurgie des voies urinaires, l'insuffisance des fonctions rénales et l'hypotension.

## **MISES EN GARDE**

### **PHARMACODÉPENDANCE :**

Statex (sulfate de morphine) pose des risques de dépendance psychologique et physique ainsi que la possibilité de développement d'une tolérance accrue suivant l'administration répétée. Les risques de pharmacodépendance pour les douleurs réfractaires chez les patients en phase terminale sont

grandement réduits lorsque le patient est placé sur un programme opioïde régulier plutôt que sur le cycle de « douleur à soulagement de la douleur » d'un schéma posologique PRN.

La tolérance aux effets analgésiques, sédatifs, euphoriques et de dépression respiratoire de la morphine se développe généralement avec l'utilisation à long terme. Cependant, la tolérance à tous les effets secondaires ne se développe pas au même rythme; les spasmes musculaires, les tremblements, les confusions mentales, les hallucinations et les convulsions peuvent donc se présenter. Il y a une tolérance croisée avec tous les opioïdes. L'utilisation continue peut entraîner une dépendance physique et psychologique. Des symptômes de sevrage pourront apparaître si l'opioïde est abruptement interrompu ou si un antagoniste opioïde est administré. Les patients suivant un traitement prolongé à la morphine devraient donc être sevrés graduellement du médicament si celui-ci n'est plus nécessaire pour le soulagement de la douleur.

### **PRÉCAUTIONS**

À administrer avec de grandes précautions dans les cas de dépression SNC, d'anorexie, d'hypercapnie, d'insuffisance respiratoire (les patients peuvent devenir comateux suivant la rétention du dioxyde de carbone), de patients avec des réserves respiratoires sensiblement réduites (emphysème, cypho-scoliose, maladies pulmonaires), de colites ulcéreuses fulminantes, de coliques biliaires, de myxœdème non-traité, de maladies pulmonaires chroniques, d'hypertrophie prostatique, de rétrécissement de l'urètre et en état de choc.

La morphine peut entraîner une diminution de la résistance vasculaire systémique chez les patients avec des infarctus du myocarde. Une baisse temporaire de la pression artérielle systémique peut entraîner une hypotension importante. Administrée en doses importantes, la morphine peut entraîner une hypotension importante même chez les patients en position couchée.

Administrer avec prudence la morphine aux patients souffrant d'hypothyroïdisme, de la maladie d'Addison, d'insuffisance rénale, d'hypopituitarisme, d'anémie, d'un volume sanguin réduit, de malnutrition grave, ainsi qu'aux patients traités aux agents antipsychotiques, aux barbituriques et aux autres médicaments qui provoquent une dépression respiratoire.

Une tolérance peut se développer lors de l'utilisation à long terme. Augmenter le dosage selon les besoins du patient.

L'interruption abrupte de l'administration de la morphine ou l'administration d'un antagoniste opioïde peut provoquer des symptômes de sevrage puisque l'utilisation continue peut entraîner une dépendance physique et psychologique.

Des nausées et des vomissements sont des symptômes qui sont souvent observés auprès des patients atteints du cancer en phase terminale. Si un médicament phénothiazine doit être utilisé comme agent antiémétique, celui-ci devrait être administré 30 minutes avant la morphine et ne doit pas faire partie de la même préparation en raison de sa potentialisation de l'effet de la morphine. La dose et le choix de médicament phénothiazine dépendra du patient individuel, de sa maladie, de son/ses traitement(s) et du niveau de sédation nécessaire.

### **Grossesse**

Les risques-avantages doivent être soupesés puisque les analgésiques opioïdes traversent le placenta et les niveaux fœtaux peuvent potentiellement être plus élevés que ceux de la circulation maternelle. À utiliser uniquement si les avantages potentiels sont plus importants que les risques possibles aux fœtus et à la femme enceinte. L'utilisation régulière lors de la grossesse peut entraîner la dépendance physique chez le fœtus, ainsi que des symptômes de sevrage (convulsions, irritabilité, pleurs excessifs, tremblements, réflexes hyperactifs, fièvre, vomissements, diarrhée, éternuements, bâillements et insomnies) chez le nouveau-né.

L'utilisation d'analgésiques opioïdes pendant le travail peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né, principalement chez les nouveau-nés prématurés. Ces agents, s'ils sont utilisés, devraient être utilisés avec prudence lors du travail d'accouchement d'un enfant prématuré.

Bien que les effets tératogéniques chez les humains n'aient pas été documentés, il a été montré que la morphine est tératogénique chez les animaux à de très fortes doses.

### **Allaitement maternel :**

Il a été démontré que la morphine est excrétée dans le lait maternel. Il faut faire preuve de prudence lorsque de la morphine est administrée à une mère qui allaite.

### **Pédiatrie :**

Les patients pédiatriques peuvent être plus sensibles aux effets, principalement aux effets de dépression respiratoire, de la morphine.

### **Gériatrie :**

Les patients gériatriques peuvent être plus sensibles aux effets, principalement aux effets de dépression respiratoire, de la morphine. Il se peut qu'il soit nécessaire d'administrer des doses moins élevées que celles normalement recommandées pour les adultes à ces patients.

### **Interactions médicamenteuses :**

La morphine doit être administrée avec précaution lors de l'utilisation concomitante avec : l'alcool, les anesthésiques généraux, les dépresseurs du SNC; des effets additifs peuvent être observés. Il y a possibilité de décès, l'utilisation concurrente peut potentialiser la dépression du SNC. Si utilisée concurremment avec des dépresseurs du SNC, un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire.

### **Anticoagulants par voie orale :**

La morphine peut augmenter la réaction aux anticoagulants, cependant l'utilisation à court terme ne semble pas entraîner un important effet.

### **Phénothiazines :**

Ils peuvent augmenter la dépression respiratoire causée par la morphine et peuvent également augmenter les risques d'hypotension puisqu'il y a possibilité d'effets hypotensifs additionnés.

L'utilisation concurrente de phénothiazines peut augmenter les effets sédatifs, mais, en même temps, quelques phénothiazines (prométhazine) ont un effet anti-analgésique.

### **Relaxants des muscles squelettiques :**

L'effet dépressif de la morphine sur le SNC ajoute au bloc neuromusculaire des relaxants musculaires. Il est alors possible d'observer de l'atélectasie et l'augmentation de la dépression respiratoire. Faire preuve de prudence accrue si utilisée de manière concurrente.

### **Antidépresseurs tricycliques :**

Ils peuvent augmenter la dépression respiratoire causée par la morphine, possiblement en raison des effets anticholinergiques additifs. Faire preuve de prudence si la morphine est administrée aux patients traités aux dépresseurs tricycliques atteints d'une maladie du poumon, ou chez qui la dépression respiratoire peut s'avérer dangereuse. Ceci s'applique à tous les analgésiques opioïdes, notamment avec la morphine à un niveau moindre.

### **Antimuscariniques :**

Ils peuvent entraîner un risque accru de constipation grave et/ou de rétention urinaire.

### **Hydroxyzine :**

Il peut entraîner une augmentation de l'effet analgésique et de la sédation.

### **Levallorphan/naloxone :**

Ils contrent les effets analgésiques et les effets dépresseurs sur le SNC et le système respiratoire des analgésiques agonistes opioïdes et peuvent précipiter des symptômes de sevrage chez les patients présentant une dépendance physique : le dosage du levallorphan et de la naloxone devrait être soigneusement titré lorsqu'utilisé pour traiter un surdosage d'opioïdes chez les patients dépendants.

### **Méthadone ou analgésiques agonistes opioïdes :**

Des effets additifs de dépression du SNC, du système respiratoire et de l'hypotension peuvent se produire si deux analgésiques agonistes opioïdes ou plus sont utilisés en même temps.

### **Antagonistes neuromusculaires :**

Les effets de dépression respiratoire des antagonistes neuromusculaires peuvent être additifs aux effets de dépression respiratoire centrale des analgésiques opioïdes, il faut faire preuve de prudence lorsqu'un médicament opioïde est administré lors d'une chirurgie ou immédiatement lors de la période postopératoire à un patient qui a reçu un antagoniste neuromusculaire.

La morphine interfère avec la détermination diagnostique de la pression du liquide céphalorachidien, des concentrations d'amylase plasmatique, de lipase plasmatique, du sérum glutamatopyruvique transaminase (SGPT), du sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), de la bilirubine et phosphatase alcaline sérique.

La morphine peut perturber les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la performance de tâches potentiellement dangereuses, telles que la conduite d'une voiture ou la manœuvre de machinerie. La morphine en combinaison avec d'autres analgésiques opioïdes, phénothiazines, sédatifs/hypnotiques et avec l'alcool a des effets déprimeurs additifs. Le patient devrait donc en être informé.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les dangers importants associés à la morphine, ainsi qu'aux autres analgésiques opioïdes, sont la dépression respiratoire, et à un niveau moindre, la dépression circulatoire. L'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque sont des effets qui ont déjà eu lieu suite à l'utilisation par voie orale ou parentérale de la morphine.

### **Les effets indésirables les plus communs nécessitant un traitement médical :**

Les effets secondaires les plus souvent observés pour les opioïdes analgésiques tels que la morphine sont la sédation, les nausées, les vomissements, la constipation et les sueurs.

### **Sédation :**

La plupart des patients ressentent une somnolence initiale en partie pour des raisons pharmacocinétiques et en partie parce que les patients ont souvent à récupérer d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La somnolence disparaît normalement après trois à cinq jours et ne pose pas normalement de préoccupations dans la mesure où elle n'est pas excessive et n'est pas associée à des symptômes d'instabilité ou de confusion. Si une sédation excessive persiste, ses causes doivent être identifiées. À savoir : des médicaments sédatifs concomitants, une insuffisance hépatique ou rénale, une insuffisance respiratoire exacerbée, des doses trop élevées que celles tolérées chez les patients plus âgés ou le patient qui est réellement plus malade qu'on ne le croyait. S'il est nécessaire de diminuer la dose, elle peut être augmentée de manière prudente après trois à quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien soulagée. Des étourdissements et une instabilité peuvent être causés par une hypotension posturale surtout chez les patients âgés ou débilisés. Ils peuvent disparaître si le patient se couche. En raison de l'élimination moins rapide chez les patients âgés de plus de 50 ans, une dose appropriée pour cette tranche d'âge peut être aussi basse que la moitié ou moins de la dose normale pour la tranche d'âge plus jeune.

### **Nausées et vomissements :**

On observe souvent des nausées et des vomissements après des doses uniques d'opioïdes ou comme effet indésirable d'un traitement régulier par opioïdes. Lors de la mise en place d'un traitement prolongé pour soulager la douleur chronique, la prescription routinière d'antiémétiques devrait être considérée. Les patients traités avec des doses de 20 mg ou plus de morphine toutes les quatre heures nécessitent généralement un antiémétique en début de traitement. De faibles doses de prochlorpérazine ou d'halopéridol sont les antiémétiques les plus souvent prescrits. La fréquence des nausées et des vomissements diminue généralement après la première semaine en raison de la stase gastrique causée par les opioïdes. Chez ces patients, le métoclopramide est souvent utile.

### **Constipation :**

Presque tous les patients traités avec des opioïdes sur une base prolongée deviennent constipés. Dans certains cas, surtout chez les patients âgés ou alités, ils peuvent devenir impactés. Il est essentiel de prévenir les patients à cet effet et de leur donner un schéma posologique approprié pour aider à la gestion du transit intestinal au début d'un traitement prolongé par opioïdes. Des émoullients fécaux, des laxatifs et d'autres mesures appropriées devraient être utilisés au besoin,

### **Parmi les autres effets indésirables sur les systèmes, citons :**

#### **Cardiovasculaire :**

Tachycardie supraventriculaire, hypotension posturale, palpitations, évanouissement et syncope.

#### **Système nerveux central :**

Euphorie, dysphorie, faiblesse, insomnie, étourdissements, symptômes de confusion et hallucinations occasionnelles.

#### **Gastro-intestinal :**

Dessèchement buccal, anorexie, constipation, crampes, modifications gustatives et crampes du tractus biliaire.

#### **Génito-urinaire :**

Rétention urinaire ou miction difficile, diminution de la libido ou de la puissance.

#### **Endocrine :**

Un syndrome de sécrétion hormonale antidiurétique inappropriée caractérisée par une hyponatrémie secondaire, afin de restreindre l'excrétion de l'eau libre peut être évidente (le suivi des électrolytes peut s'avérer nécessaire).

### **Allergie :**

Prurit, urticaire, autres irritations de la peau et œdème. La dépendance psychologique suit souvent l'administration chronique.

### **Syndrome de sevrage (abstinence) :**

La dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique suit souvent l'administration chronique. Le syndrome d'abstinence peut être précipité lorsque l'administration d'opioïdes est interrompue ou que des antagonistes opioïdes sont administrés. Les symptômes de sevrages suivants peuvent être observés après l'interruption des opioïdes : douleurs au corps, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nervosité ou agitation, nez qui coule, éternuements, tremblements, crampes abdominales, nausées, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle des sueurs et des bâillements, faiblesse, tachycardie et fièvre inexplicée. Avec la bonne utilisation médicale des opioïdes et un sevrage graduel du médicament, ces symptômes sont généralement légers.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE :** Symptomatologie :

une surdose importante de morphine se caractérise par une dépression respiratoire (réduction de la fréquence respiratoire et/ou du volume respiratoire : respiration de Cheyne-Stokes; cyanose), somnolence extrême menant à la stupeur ou à un coma, flaccidité des muscles squelettiques, peau froide ou moite, parfois accompagnée d'hypotension et de bradycardie. Une surdose importante peut entraîner l'apnée, le collapsus cardiovasculaire, l'arrêt cardiaque et la mort.

Traitement : il faut d'abord assurer l'établissement d'un échange respiratoire adéquat grâce à une intubation et une ventilation contrôlée ou assistée. L'antagoniste opioïde chlorhydrate de naloxone est l'antidote spécifique pour soigner la dépression respiratoire causée par une surdose ou par une sensibilité inhabituelle à la morphine. Une dose appropriée de l'antagoniste doit donc être administrée, préférablement par voie intraveineuse. La dose adulte initiale de naxolone par voie intraveineuse est de 0,4 mg ou plus. Des efforts concomitants de ressuscitation respiratoire devraient accompagner le traitement. Puisque de la durée de l'action de la morphine peut dépasser celle de

l'antagoniste, le patient doit demeurer sous surveillance continue et des doses d'antagoniste doivent être administrées aussi longtemps que nécessaire pour maintenir une respiration adéquate.

Un antagoniste ne devrait pas être administré en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. L'oxygène, les liquides intraveineux, les vasopresseurs et les autres mesures de supports doivent être utilisés tels que recommandés.

Si un individu a une dépendance physique aux opioïdes, l'administration de la dose normale d'antagonistes opioïdes précipitera un syndrome de sevrage aigu. La gravité du syndrome dépendra du niveau de dépendance physique et de la dose d'antagoniste administrée. L'utilisation d'antagonistes opioïdes chez de tels individus devrait être évitée si possible. Si un antagoniste opioïde doit être utilisé pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient ayant une dépendance physique, l'antagoniste devrait être administré avec une diligence extrême à l'aide de titration du dosage, commençant avec 10 à 20 % de la dose initiale généralement recommandée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Voir PRÉCAUTIONS, CONTRE-INDICATIONS et SURDOSE pour plus de renseignements.

Les exigences de posologie individuelles varient considérablement selon l'âge, le poids, l'intensité de la douleur et les antécédents médicaux et analgésiques de chaque patient.

Dose adulte initiale : la dose initiale la plus souvent utilisée est de 10-30 mg toutes les quatre heures en continu. Le liquide pour voie orale n'est pas aromatisé et peut être dilué dans du jus de fruit avant l'ingestion s'il est préférable au goût.

Le suppositoire doit être placé contre la muqueuse rectale. Le médicament ne sera pas absorbé s'il est inséré dans les selles ou s'il est placé dans le canal anal.

Les patients de plus de 50 ans ont souvent besoin de doses de morphine beaucoup moins forte que ceux moins âgés. Chez les patients âgés ou débilisés ou chez ceux qui présentent une détérioration de

la fonction respiratoire ou une fonction rénale significativement diminuée, la dose initiale devrait être la moitié de la dose normalement recommandée.

Titrage de la dose : la titration de la dose est la clé du succès des traitements à base de morphine. LA BONNE OPTIMISATION DES DOSES MESURÉES POUR LE SOULAGEMENT DE LA DOULEUR DU PATIENT DEVRAIT AVOIR POUR BUT L'ADMINISTRATION RÉGULIÈRE DE LA DOSE DE MORPHINE LA MOINS ÉLEVÉE QUI POURRA GARDER LE PATIENT SANS DOULEUR EN TOUT TEMPS. Les ajustements de la dose devraient se faire selon les réactions cliniques du patient. Des doses plus élevées peuvent être justifiées chez certains patients lors de périodes d'activités physiques.

Ajustement ou diminution posologique : lors des deux ou trois premiers jours de soulagement effectif de la douleur, le patient peut présenter des signes de somnolence ou dormir pour des périodes prolongées. Ceci peut être interprété, à tort, comme étant les effets d'une posologie analgésique excessive plutôt que le premier signe du soulagement de la douleur chez un patient épuisé. La dose doit donc être maintenue pendant au moins trois jours avant toute diminution, tant que la sédation n'est pas excessive ou associée avec des symptômes d'instabilité ou de confusion, et que l'activité respiratoire et que les autres signes vitaux sont adéquats. Si une sédation excessive persiste, les causes d'un tel effet doivent être identifiées. À savoir : des médicaments sédatifs concomitants, l'insuffisance hépatique ou rénale, une insuffisance respiratoire exacerbée, des doses trop élevées que celles tolérées chez les patients plus âgés ou un patient qui est réellement plus malade qu'on ne le croyait. S'il est nécessaire de diminuer la dose, elle peut être augmentée de manière prudente après trois à quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien soulagée.

Après le soulagement d'une douleur intense, des tentatives périodiques de diminution de la dose d'opioïde devrait être tentées. Des doses moins importantes, ou l'interruption complète, d'un analgésique opioïde peuvent être possibles en raison de changements de l'état du patient ou d'un état mental amélioré.

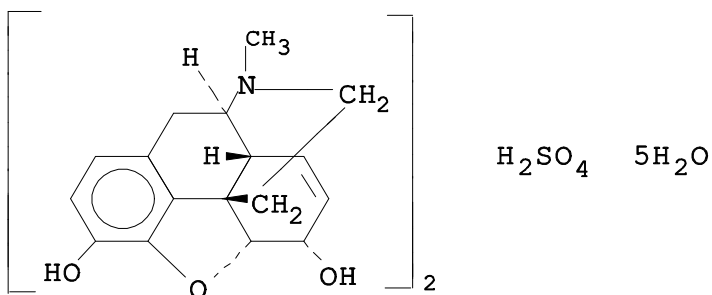
Les agents opioïdes ne soulagent pas efficacement la douleur dissidente, la névralgie post-herpétique, les douleurs en coup de poignard, les douleurs liées à des activités et certains types de céphalées. Ceci ne veut pas dire que les patients atteints d'un cancer avancé qui souffrent de certains de ces types de douleurs ne devraient pas faire un essai adéquat des analgésiques opioïdes, mais il se peut qu'il soit nécessaire de référer ces patients au plus tôt pour d'autres formes de traitement de la douleur. Généralement, la douleur sans nociception ne répond pas au traitement pas opioïdes.

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES :**

Nom propre : sulfate de morphine

Nom chimique : Sulfate de di(7,8-didéshydro-4,5 $\alpha$ -époxy-17-méthylmorphinane-3,6 $\alpha$  -diol) pentahydraté

Formule développée :



Masse moléculaire : 668,76

Description : pentahydraté, blanc, fin, inodore, sous forme de cristaux, de poudre ou de masses cubiques (avec un goût amer). Perd de l'eau à la température ambiante, se décolore en présence de la lumière. Soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme et l'éther.

## **DISPONIBILITÉ DES FORMES DE DOSAGE :**

Gouttes orales Statex : 20 mg/ml : chaque 1 ml de liquide clair, non aromatisé et incolore, contient 20 mg de sulfate de morphine. Offert en flacons gradués de 25 ml et de 100 ml, avec compte-gouttes étalonnés à 1 ml (20 mg de sulfate de morphine). Valeur calorigène : 160 kcal/100 ml.

Gouttes orales Statex : 50 mg/ml : chaque 1 ml de liquide clair, non aromatisé et incolore, contient 50 mg de sulfate de morphine. Offert en flacons gradués de 50 ml, avec compte-gouttes étalonnés à 1 ml (50 mg de sulfate de morphine) Valeur calorigène : 160 kcal/100 ml.

Sirop oral Statex : 1 mg/ml : offert en sirop non aromatisé (clair) et à saveur d'orange. Chaque millilitre contient 1 mg de sulfate de morphine. Offert en flacons gradués de 250 ml et 500 ml PETG et en doses uniques de 5, 10 et 15 ml (non aromatisé) dans des flacons de verre ambre.

Sirop oral Statex : 5 mg/ml : offert en sirop non aromatisé (clair) et à saveur d'orange. Chaque millilitre contient 5 mg de sulfate de morphine. Offert en flacons gradués de 250 ml et 500 ml PETG et en doses uniques de 5 et 10 ml (non aromatisé) dans des flacons de verre ambre.

Sirop oral Statex 10 mg/ml : offert en sirop non aromatisé. Chaque millilitre contient 10 mg de sulfate de morphine. Offert en flacons gradués de 250 ml PETG.

Suppositoires Statex : chaque suppositoire blanc en forme de cône contient : 5, 20 ou 30 mg de sulfate de morphine. Offert en boîtes de 10. Le suppositoire doit être placé contre la muqueuse rectale. Le médicament ne sera pas absorbé s'il est inséré dans les selles ou s'il est placé dans le canal anal.

Comprimés oraux Statex : doses offertes : 5 mg (vert), 10 mg (bleu), 25 mg (rose), 50 mg (orange), ronds, rayé d'un côté et identifié avec « pms » de l'autre. En flacons de 100 ou en plaquettes à dosage contrôlé de 100. (4 x 25 comprimés dans un emballage alvéolé). 100 mg (blanc) rond, à face plate et à bord biseauté, sans rien d'un côté et avec pms imprimé au dessus de la bissectrice et 100 en dessous de l'autre côté. En flacons de 100 et en plaquettes à dosage contrôlé de 100 (4 x 25 comprimés dans un emballage alvéolé).

Emballage et entreposage : entreposer toutes les préparations entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F) dans un contenant hermétique résistant à la lumière.

## **PHARMACOLOGIE :**

La morphine modifie la perception de la douleur ainsi que la réponse émotionnelle à la douleur. La gamme d'actions de la morphine causée par son affinité au récepteur inclut également une motilité gastro-intestinale réduite, une dépression de la respiration, des nausées, des vomissements, de la somnolence, des modifications de l'humeur, des modifications des systèmes endocriniens et nerveux autonomes et la suppression du réflexe de la toux.

Il a été proposé qu'il y a plusieurs sous-types de récepteurs opioïdes, chacun jouant un rôle dans la création d'effets thérapeutiques et/ou secondaires des médicaments opioïdes. Les actions d'un analgésique opioïde peut donc dépendre de son affinité de liaison pour chaque type de récepteur et s'il agit à titre de plein agoniste ou d'agoniste partiel ou s'il est inactif à chaque type de récepteur.

Au moins deux de ces types de récepteurs (mu et kappa) jouent un rôle analgésique. Il se peut qu'un troisième type de récepteur (sigma) ne joue pas un rôle analgésique; l'action à ce récepteur peut produire les effets subjectifs et psychotomimétiques caractéristiques des opioïdes ayant une activité agoniste/antagoniste mixte.

**TABLEAU 1**ANALGÉSIFIQUES OPIOÏDES : ÉQUIVALENCE ANALGÉSIFIQUE APPROXIMATIVE <sup>(1)</sup>

MÉDICAMENT	Dose équivalente (mg) <sup>(2)</sup> (comparé à 10 mg morphine IM)		Durée de l'action (heures)
	Parentéral	Orale	
<b>Agonistes opioïdes forts :</b>			
Morphine (dose unique)	10	60	3-4
(dose chronique)	10	20-30 <sup>(3)</sup>	3-4
Hydromorphone	1,5-2	6-7,5	2-4
Aniléridine	25	75	2-3
Lévorphanol	2	4	4-8
Mépéridine <sup>(4)</sup>	75	300	1-3
Oxymorphone	1,5	5 (rectal)	3-4
Méthadone <sup>(5)</sup>			
Héroïne	5-8	10-15	3-4
<b>Agonistes opioïdes faibles :</b>			
Codéine	120	200	3-4
Oxycodone	5-10	10-15	2-4
Propoxyphène	50	100	2-4
<b>Agonistes-antagonistes mixtes<sup>(6)</sup> :</b>			
Pentazocine <sup>(4)</sup>	60	180	3-4
Nalbuphine	10		3-6
Butorphanol	2		3-4

<sup>(1)</sup> Références :

Cancer Pain : A Monograph on the Management of Cancer Pain. Health and Welfare  
Canada, 1984.

Foley, K.M., New Engl. J. Med. 313 : 84-95, 1985.

Aronoff, G.M. et Evans, W.O., dans : Evaluation and Treatment of Chronic Pain, 2e éd., G.M. Aronoff (Ed.), Williams et Wilkins, Baltimore, pp. 359-368, 1992.

Cherny, N. I. et Portenoy, R.K., dans : Textbook of Pain, 3e éd., P.D. Wall et R. Melzack (Eds.). Churchill Livingstone, London, pp. 1437-1467, 1994.

- (2) La plupart de ces données ont été dérivées d'études de douleurs aiguës à dose unique et devraient être prises comme des approximations lors de la sélection de doses pour le traitement de la douleur chronique.
- (3) Pour la douleur aiguë, la dose par voie orale de la morphine est six fois la dose par injection. Cependant pour les doses chroniques, ce ratio tombe à 2 ou 3:1, possiblement en raison de l'accumulation des métabolites actifs.
- (4) Ces médicaments ne sont recommandés pour la gestion de la douleur chronique.
- (5) Dose équianalgésique fortement variable. Les patients devraient subir une titration personnalisée commençant à environ 1/10 de la dose de morphine.
- (6) Des agonistes/antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients traités avec des agonistes opioïdes purs.

Le sulfate de morphine est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Les deux tiers d'une dose par voie orale sont absorbés avec un effet analgésique maximal après 60 minutes, cependant l'effet d'une dose donnée est variable. La courbe de temps est souvent longue par voie orale et les niveaux de plasma élevés pour la morphine se trouvent à 15 minutes suivant l'ingestion. La demi-vie plasmatique de la morphine se trouve à 2 ou 3 heures suivant l'ingestion avec une grande variabilité entre patients.

La morphine traverse peu la barrière hémato-encéphalique mais apparaît dans tous les tissus. La morphine est métabolisée dans le foie par biotransformation. Environ 10 % de la dose de morphine est excrétée par la bile aux selles. Le reste est excrété par filtration glomérulaire dans l'urine sous forme de conjugués ou de morphine libre. Des petites quantités sont excrétées dans le lait maternel et la sueur. Environ 90 % d'une dose unique de morphine est excrétée en 24 heures, avec des traces jusqu'à 48 heures.

## BIBLIOGRAPHIE

1. « British National Formulary », 7e éd., British Medical Association et The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England, 1984, pp. 163-167.
2. « Compendium of Pharmaceuticals and Specialties ». 19e éd., C.M.E. Krogh, éd., Southam Murray, Toronto, Ontario, 1984, p.403.
3. Davis. A.J. : Brompton's cocktail : Making good-byes possible. Am. J. Nurs. 78:610-612, 1978.
4. « The Dispensary of the United States of America », 24e éd., A. Osol et al, éd., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa. 1950, pp. 714-720.
5. Drug Information for the Health Care Provider, Vol. I. USPDI, 5e éd., Mack Printing Co., Easton, Pa. 1984. pp. 887-901.
6. Interagency Committee on New Therapies for Pain and Discomfort. Rapport à la Maison blanche :U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institute of Health, May 1979.
7. Lipman, A. : Drug Therapy in Chronic Pain, J. Cont. Ed. Clin. Hosp. Phar., 1, (fév) 1979.
8. « Martindale :The Extra Pharmacopoeia », 28e éd. J.E.F. Reynolds, éd. Pharmaceutical Press, London, England, 1982. pp. 1018-1021.
9. Melzack, R., Mount, B.M. et Gordon, J.M. : The Brompton mixture vs morphine solution given orally : effects on pain. Can. Med. Assoc. J. 120:435-438 (fév. 17 1979).
10. « The Merck Index ». 10e éd., M. Windholz, Ed., Merck & Co. Inc., Rahway, N.J., 1983, pp. 898-899.
11. Mount, B.M. : Palliative Care of the Terminally Ill. Royal College Lecture (27 janvier 1978).
12. Mount, B.M., Ajemian, I., et Scott, J.F. : Use of the Brompton mixture in treating the chronic pain of malignant disease. Can. Med. Assoc. J. 115:112-124 (17 juillet 1976).
13. « Physician's Desk Reference », 37e éd., Medical Economics Co. Inc., Oradell, N.J., 1983, pp. 1758-1759.
14. Twycross, R.G. : Value of cocaine in opiate containing elixirs, Br. Med. J. 2 :1348 (nov. 19)1977.
15. « The United States Pharmacopeia ». 21e rév., Mack Publishing Company, Easton, Pa. 1984, p. 701.