

# OPIACES

## DEFINITION

Les opiacés sont l'ensemble des dérivés extraits du pavot. Ils sont utilisés depuis très longtemps pour leurs propriétés analgésiques et psychoactives. La morphine et la codéine sont des produits naturels ; l'héroïne, produit semi-synthétique, est une substance illicite à l'origine de nombreux décès par « overdose » ; l'opium n'est quasiment plus employé. La morphine est largement utilisée en médecine pour ses propriétés analgésiques, et la codéine, pour ses propriétés antitussives. Leur usage peut toutefois être détourné à des fins de toxicomanie. L'utilisation de l'héroïne à de telles fins a diminué depuis 1996 grâce à la mise en place de programmes de substitution à la buprénorphine (Subutex®) ou à la méthadone (Méthadone chlorhydrate®). Néanmoins, nous assistons à une augmentation importante des utilisateurs d'opiacés et d'opioïdes légaux : produits de substitution (*cf. ci-dessus*), antidouleurs morphiniques et opiacés libres de prescription, commercialisés comme antitussifs ou détournés comme succédanés de drogues par les toxicomanes.

### Effets des principaux opiacés et produits de substitution (d'après Pépin G, Revue française des laboratoires, 2000).

Substance	Principaux effets	Effets de surdosage	Syndrome de sevrage
Morphine (ou opium)	Analgésie, dépression, euphorie, demi-sommeil, bien-être	Ralentissement respiratoire, coma pouvant entraîner la mort	Panique, convulsions, vomissements, nausées, frissons, sueurs froides
Héroïne	Analgésie, dépression, grande euphorie, toxicité très importante	Ralentissement respiratoire, coma pouvant entraîner la mort	Panique, convulsions, vomissements, nausées, frissons, sueurs froides
Codéine	Antalgique faible, antitussif, effets variables selon la dose	Variables, pouvant entraîner la mort	Variable, sévère
Méthadone	Analgésie, dépression, euphorie, effet plus lent que la morphine	Ralentissement respiratoire, convulsions, coma pouvant entraîner la mort	Convulsions, vomissements, nausées
Buprénorphine	Analgésie, dépression	Ralentissement respiratoire, coma pouvant entraîner la mort	Syndrome de sevrage bien moins important qu'avec la morphine

### Les opiacés et les opioïdes (d'après Pépin G, Opiacés et opioïdes, 1998)

Opiacés naturels	Opium, morphine, codéine
Opiacés semi-synthétiques	Héroïne (ou diacétyl-morphine), codéthyline, pholcodine
Opioïdes semi-synthétiques	Buprénorphine Naloxone
Opioïdes synthétiques	Méthadone, dextromoramide, péthidine, phénopéridine, fentanyl, alfentanil, sufentanil, pentazocine

## BIOPATHOLOGIE

Compte tenu de leur mésusage à des fins de toxicomanie, la détection et l'identification des opiacés dans les urines, qu'il s'agisse de substances illicites, de produits de substitution ou de produits en vente libre, sont nécessaires pour quantifier et déterminer la nature de la substance en cause, en médecine du travail, chez les patients sous traitements substitutifs et chez les conducteurs automobiles (la loi n°99-905 du 18 juin 1999 prévoit un dépistage systématique des stupéfiants pour les conducteurs impliqués dans un accident mortel). La loi prévoit que tout résultat de dépistage urinaire positif doit être confirmé dans le sang par une technique analytique spécifique. Seuls les dosages sanguins reflètent l'imprégnation cérébrale et l'effet sur le comportement.

## INDICATIONS DE DOSAGE

Recherche/confirmation d'une intoxication aux opiacés, soit dans un contexte médical (agitation, coma), soit dans un contexte médico-légal (médecine du travail, accident de la route, actes délictueux, dopage...).

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Circonstances de la demande de dosage : médico-légale, suivi de traitement substitutif ?

Si possible, circonstances de l'intoxication, traitements connus en cours ?

## METHODES DE DOSAGE

Dépistage : immunochimique (dépistage du noyau morphinan) FPIA, EMIT... (tests qualitatifs ou semi-quantitatifs). Tous les opiacés sont reconnus sauf la méthadone ou la buprénorphine pour lesquelles il existe des kits spécifiques.

Méthodes de confirmation spécifiques : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, HPLC couplée à la spectrométrie de masse.

## VALEURS DE REFERENCE

Dépistage négatif en l'absence de prise de ces substances.

## INTERPRETATION

(Voir tableau)

Le métabolisme des opiacés conduit à l'élimination urinaire de la morphine libre ou conjuguée. C'est le noyau morphinane qui est reconnu par les anticorps des trousse de dépistage. Ainsi, les urines contenant des molécules utilisées en thérapeutique (codéine, codéthylline ou pholcodine) ou des molécules d'usage illicite (6-acétyl morphine, métabolites de l'héroïne) seront indifféremment reconnues, dès lors que leur concentration urinaire sera supérieure au seuil de détection de la technique.

Inversement, les morphinimimétiques (buprénorphine, méthadone) dont la structure chimique comporte un noyau morphinane modifié, ne seront pas reconnus, même en cas d'usage abusif.

L'interprétation des résultats doit être fondée sur les

connaissances pharmacocinétiques et métaboliques complexes des produits (par exemple la morphine est métabolisée en dérivés glucuroconjugés qui pourront être détectés dans les urines jusqu'à 48 h après la prise de morphine, mais aussi en cas de prise de codéine, de pholcodine ou d'héroïne dont elle est un métabolite).

En cas de positivité d'une méthode de dépistage, il est impératif d'avoir recours à une méthode de confirmation appropriée qui permettra de différencier une prise d'héroïne, de morphine ou de codéine et d'en faire le dosage précis, voire de déterminer la présence spécifique d'agents potentialisateurs (benzodiazépines...).

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Pepin G., Cheze M., *Opiacés et produits de substitution*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.
- Pepin G., Dubourvieux N., Cheze M., *Opiacés et opioïdes : usages, effets, dépistage, dosage*, Revue française des laboratoires 2000;322:41-45.
- Pepin G., *Opiacés et opioïdes*. In : Toxicologie et pharmacologie médico-légales, coordinateur P. Kintz, Collection Option/Bio, Elsevier Ed, Paris 1998:335-430.
- Pepin G., Cheze M., *Les opiacés*. In: Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile, coordinateur Patrick Mura, Collection Option/Bio, Elsevier Ed, Paris 1999 : 75-95.

biomnis – biomnis

	Métabolites	Temps de détection dans l'urine suivant la prise	Interprétation - traitement
<b>Héroïne</b>	- Héroïne - 6-MonoAcétylMorphine (6MAM) - Morphine - Métabolites urinaires glucuroconjugés	- entièrement métabolisée - 7 h - 12 à 48 h - 36 à 72 h	Taux toxiques très variables selon les individus. La présence de 6MAM signe l'absorption d'héroïne. Traitement de la dépression respiratoire et/ou naloxone
<b>Morphine</b>	Différents métabolites glucuro et sulfoconjugés dont la morphine 6-glucuronide très active et la codéine	- 12 à 48 h (morphine) - 36 à 72 h (morphine LP)	En théorie, un résultat positif correspond à la prise de morphine (attention aux interférences, cf ci-dessous). Traitement de la dépression respiratoire et/ou naloxone
<b>Codéine</b>	Morphine (10 %) Norcodéine Sulfo et glucuroconjugés	- 24 à 54 h	Entre 10 et 20 h après l'ingestion de codéine, le rapport urinaire codéine/morphine > 1 et la présence de norcodéine signent la prise de codéine comme première drogue. Entre 20 et 40 h, le rapport devient < 1, la norcodéine n'est plus présente et il n'est plus possible de distinguer par l'analyse la drogue prise initialement. Traitement en cas d'ingestion massive : charbon activé
<b>Buprénorphine</b>	Norbuprénorphine Glucuroconjugés, élimination 20 % dans les urines	- 20 à 25 h	Un dosage sanguin est nécessaire pour déterminer l'intoxication. Traitement de la dépression respiratoire + naloxone
<b>Méthadone</b>	Principal métabolite : EDDP (2 éthylidène-1,5 diméthyl-3,3diphénylpyrrolidine) inactif	- 72 h	Technique de dépistage : peu d'interférences et seuil de positivité satisfaisant. Traitement de la dépression respiratoire + naloxone