L'histoire de la morphine remonte à la nuit des temps, bien loin souvent de toute préoccupation d'ordre thérapeutique... La morphine : drogue ou médicament ? Il a fallu attendre le développement de la chimie analytique pour qu'en 1806, Friedrich-Wilhem Sertürner, jeune pharmacien d'Eimbeck (Hanovre), parvienne à isoler du pavot un principe somnifère qu'il baptise en 1817 « morphine » en référence à *Morphée*, le dieu grec des Songes, fils du Sommeil et de la Nuit. En 1819, une préparation buvable d'acétate de morphine figure pour la première fois sur un formulaire de prescription des hôpitaux de Paris. Puis le médecin français François Magendie rédige la première publication sur les « gouttes calmantes » de morphine. Quant à la structure chimique de la morphine, elle ne sera élucidée qu'en 1825.

Patrice Queneau
Membre
de l'Académie
Nationale
de Médecine

Mots clés :
antalgique, douleur

Stupéfiante morphine !

Deuxième partie : morphine et endorphines

De l'accoutumance aux « stupéfiants »

Concernant la morphine, médecins et médias ont été longtemps péremptoires, gagnés par un subjectivisme parfois excessif, souvent teinté de religiosité ou de morale. D'autant que la souffrance la plus facile à supporter est bien celle des autres... Or, une enquête menée sur les conséquences d'injections réitérées de morphine auprès de plusieurs milliers d'Israéliens blessés lors de la guerre du *Yom Kippur* n'a fait état d'aucune assuétude aux narcotiques ; et ce, bien que la plupart des victimes étaient des jeunes, *a priori* vulnérables vis-à-vis de ce risque.

Qu'en est-il des malades qui reçoivent des opiacés pendant des mois ou des années ? Une réponse est apportée par l'administration auto-controlée (PCA) de morphine. On pouvait redouter une dérive vers des auto-administrations excessives, malgré les limites strictes imposées par les médecins doublées d'une surveillance continuelle. Les résultats furent étonnants : loin de dépasser les doses maximales autorisées, les malades allaient souvent diminuer spontanément les doses initialement prescrites. On voit donc toute l'inanité de l'équation : morphine = toxicomanie. Comme l'absurdité de cette phrase : *« Si vous continuez à réclamer de telles doses de morphine, vous allez devenir toxicomane »*... surtout lorsqu'elle s'adresse à un malade en fin de vie !

Certes, il existe un potentiel addictif, avant tout psychologique, conduisant certaines personnes en recherche d'évasion et d'oubli, à devenir les proies faciles de la dépendance. La triste porte d'entrée peut effectivement avoir été la douleur : blessures de guerre mais aussi douleurs intenses et rebelles (névralgies...) chez des civils, comme dans *La Belle Époque de l'Opium* [1]. Ce constat incite à deux commentaires : s'il revient au médecin de savoir débusquer une accoutumance, il ne doit jamais priver de morphine les malades cancéreux ou porteurs d'un sida le moment venu, sans atteindre les douleurs de l'extrême fin de la vie, et ce d'autant qu'il n'existe aucune accoutumance chez les malades douloureux qui recherchent l'antalgie par la morphine et non son euphorie.

Le danger provient de la quête d'euphorie : comme pour l'alcool, la dose nécessaire augmente ici beaucoup plus rapidement que pour l'antalgie, le « flash » euphorique pouvant s'approcher de la dose mortelle, effets pitoyables de l'abus de morphine que décrit fidèlement Arnould de Liedekerke [1].

Les découvertes modernes : des récepteurs opioïdes aux endorphines

Le progrès scientifique a levé le voile sur les mécanismes de l'action antalgique de la morphine, jadis

1. Ce raccourci historique n'a pour objectif que de souligner quelques étapes de la « saga » !

DOI : 10.1684/med.2008.0317

Encadré 1.

Les endorphines sont des opiacés endogènes

- Elles agissent dans le cerveau, sur les mêmes récepteurs que les alcaloïdes de l'opium.
- Elles présentent une certaine ressemblance chimique avec la morphine-médicament,
- Leur effet antalgique est 20 fois supérieur à celui de la morphine-médicament.
- Bêta-endorphine, enképhaline et dynorphine sont les principales endomorphines.
- La bêta-endorphine, neuro-hormone synthétisée dans l'hypophyse, peut être dosée dans le sang.

qualifiée de magique. Nous n'en sommes plus aux fantasmes, à l'élévation de la « constance de l'âme » ou à la résistance à l'écoulement douloureux du « fluide nerveux » (!) chère à Descartes.

En 1973, la même année, trois groupes de chercheurs découvrent **l'existence de récepteurs endogènes spécifiques pour la morphine et ses dérivés** : CB Pert et SH Snyder aux États-Unis [2], EJ Simon *et al.* [3] aux États-Unis, Lars Terenius [4] en Suède. Ces « récepteurs opioïdes » sont situés dans le système nerveux central, au niveau même des sites anatomiques impliqués dans l'intégration et le contrôle de la douleur (corne postérieure de la moelle épinière, tronc cérébral, thalamus, système limbique). Plusieurs types de récepteurs sont mis en évidence, le contrôle de la douleur étant sous la dépendance des récepteurs μ, spécialement abondants dans la corne postérieure de la moelle épinière.

Mais à Aberdeen, en Écosse, Hans Kosterlitz émet une nouvelle hypothèse : et si notre organisme était capable de sécréter lui-même des opioïdes endogènes destinés à ces récepteurs ? Son collaborateur John Hugues, chercheur obstiné, va parcourir les abattoirs d'Aberdeen pour y prélever des cerveaux de porc. Et le miracle se produit : **il met en évidence dans ces cerveaux une substance endogène dotée d'effets simulant ceux de la morphine et constituant un ligand avec les récepteurs opioïdes**. En réalité, il n'y avait pas une mais *deux* substances, chimiquement voisines. Publiant cette découverte dans la prestigieuse revue anglaise *Nature* en 1975, deux ans seulement après la mise en évidence des récepteurs opioïdes, J. Hugues, T.W. Smith et H.W. Kosterlitz dénomment ces deux substances *enképhalines*, du grec « dans la tête » [5]. Depuis lors, plus de vingt peptides opioïdes ont été isolés.

Nous savons donc fabriquer nous-mêmes nos propres « *endorphines* », médiateurs chimiques des voies inhibitrices de la douleur. Leur présence en plus ou moins grande quantité rendrait compte de la variabilité de la sensibilité à la douleur d'un sujet à l'autre et d'un moment à l'autre chez un même sujet, en fonction de la douleur en cause, de l'état psychique et physique... Ce qui explique qu'un bon état psychique ou le feu de l'action (activité, sport, guerre...) augmente la sécrétion d'endorphines, lesquelles élèvent à leur tour le seuil douloureux. Tel le célèbre *« Ah ! »*, sobre cri poussé par le duc de Guise, dit Henri le Balafré, dans la chaleur du combat, alors qu'il venait d'être transpercé d'une lance... Comme le sportif qui se blesse et dont la douleur ne s'affirme qu'après la fin du match.

De cette façon, la douleur apparaît lorsqu'elle dépasse les capacités de blocage des récepteurs par les endorphines. Et la douleur disparaît quand la morphine-médicament vient saturer les récepteurs libres. Ce qui explique (très schématiquement) le syndrome de sevrage et de manque, la suppression brusque de la morphine-médicament laissant inoccupés les récepteurs des opiacés ; d'où le besoin de reprendre de la morphine (ou un opiacé), expliquant le risque de dépendance toxicomaniaque.

Tout ceci peut être comparé à des serrures et à des jeux de clefs : nos propres clefs-endorphines sont antalgiques parce qu'elles s'introduisent dans nos serrures-récepteurs opioïdes ; et la morphine-médicament, sorte de fausse-clef très proche des vraies clefs-endorphines, est, elle aussi, antalgique parce qu'elle réussit à s'introduire dans ces mêmes serrures-récepteurs opioïdes : la clef-morphine-médicament entre dans nos serrures-récepteurs opioïdes, initialement destinées à nos clefs-endorphines naturelles.

Références :

1. De Liedekerke Arnould. La belle époque de l'opium. Paris: La Différence; 2001.
2. Pert CB, Snyder SH. Properties of Opiate-Receptor Binding in Rat Brain. PNAS. 1973;70:2243-7.
3. Simon EJ, Hilding DA, Kashgarian M. Micropuncture study of the mechanism of endolymph production in the frog. Am J Physiol. 1973;225:114-8.
4. Terenius L. Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1973;33(5):377-84.
5. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature. 1975;258:577-9.