

Pharmacologie du système nerveux

Chapitre 7

Les opiacés et opianalgésiques



*Papaver
somniferum*

Douleur : introduction

RAPPEL

Définition :

Perception désagréable et expérience émotionnelle associées à un dommage tissulaire réel ou potentiel

Rôle :

Mécanisme de défense de l'organisme

Favorise la cicatrisation, la récupération

Types :

par excès de nociception, neurogène, psychogène, cancéreuse

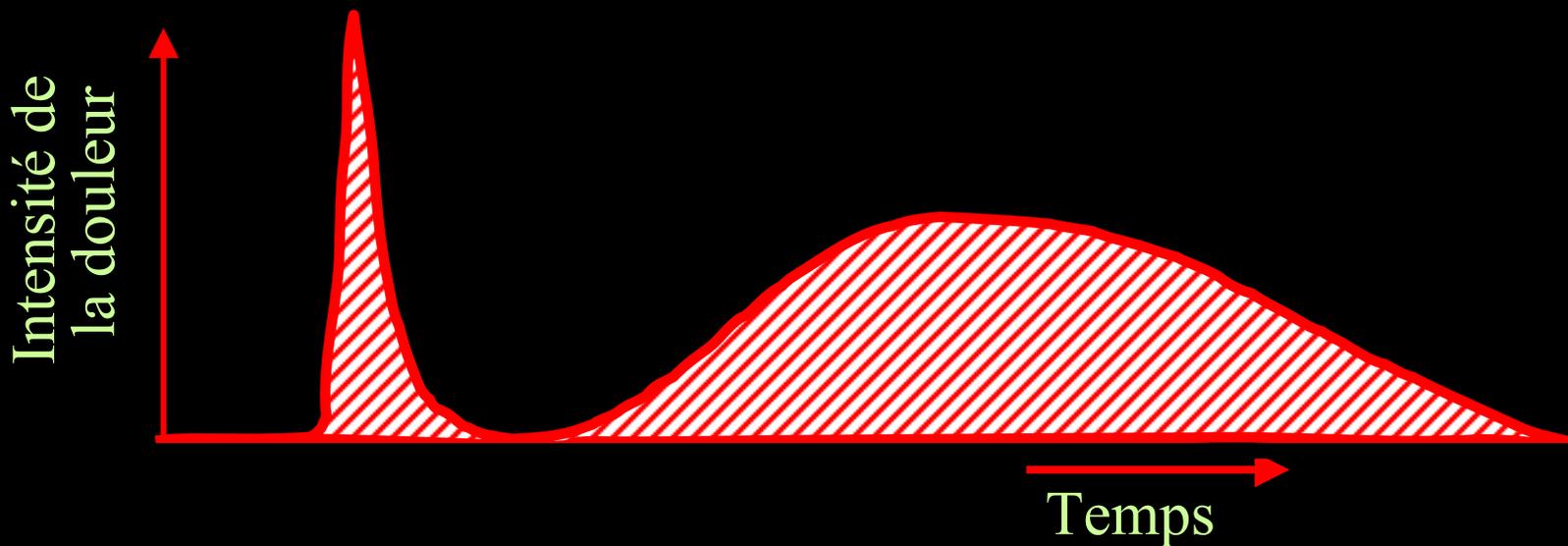
Origines :

Peau, viscères, muscles squelettiques, articulations, méninges (et tronc cérébral), tumeurs

Apparition et évolution du stimulus douloureux

Douleur primaire - Aiguë,
incisive, localisée
Fibres A δ myélinisées
(rapides 12-30 m/s)

Douleur tardive - Diffuse,
profonde, brulante
Fibres C non myélinisées
(lentes 0.5 - 2 m/s)

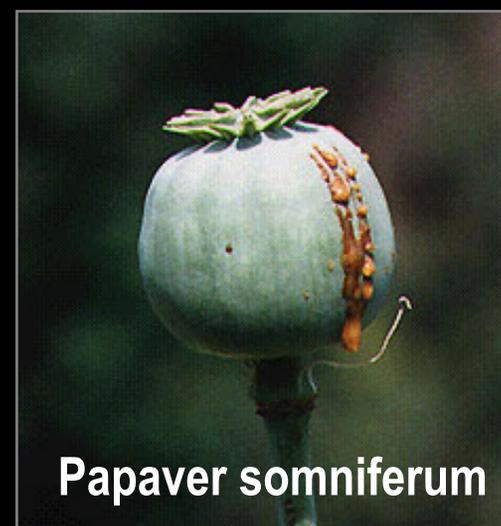


Les thérapeutiques de la douleur

Le schéma de l'Organisation Mondiale de la Santé prévoit 3 étapes dans le traitement de la douleur.

- La première étape prévoit l'administration d'un **analgésique courant** comme l'acide acétylsalicylique ou le paracétamol.
- La deuxième étape prévoit **l'association** d'un analgésique **narcotique mineur** comme la **codéine** à un **analgésique courant**.
- La troisième étape prévoit le passage à un analgésique **narcotique majeur** comme la **morphine**.

Chimie des alcaloïdes dérivés de l'opium



Opium

Dérivés Phénantrène

- Morphine
- Codéine
- Thébaïne

(semi-synthétiques : oxycodone,
naloxone, étorphine)

Analgésie (+)

Dérivés Benzylisoquinoléines

- Papavérine
- Noscapine

Analgésie (-)

Les opiacés endogènes

- **Proenképhaline (proenképhaline A),**
précurseur peptidique des Leu-enképhalines et Met-enképhalines
- **Prodynorphine (proenképhalin B):**
précurseur peptidique des Leu-enképhalines
- **Pro-opiomélanocortine (POMC) :**
précurseur des endorphines

Dérivés de la proenképhaline

met-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
leu-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
met-enképhaline-8	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu
met-enképhaline-Arg ⁶ -Phe ⁷	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe

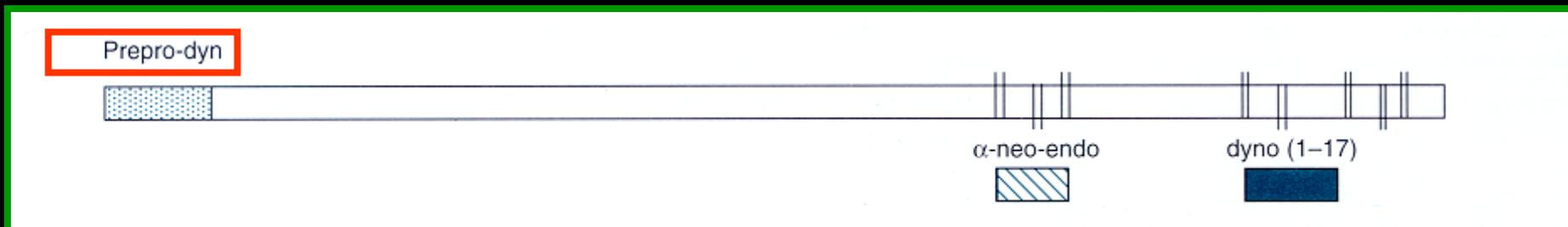
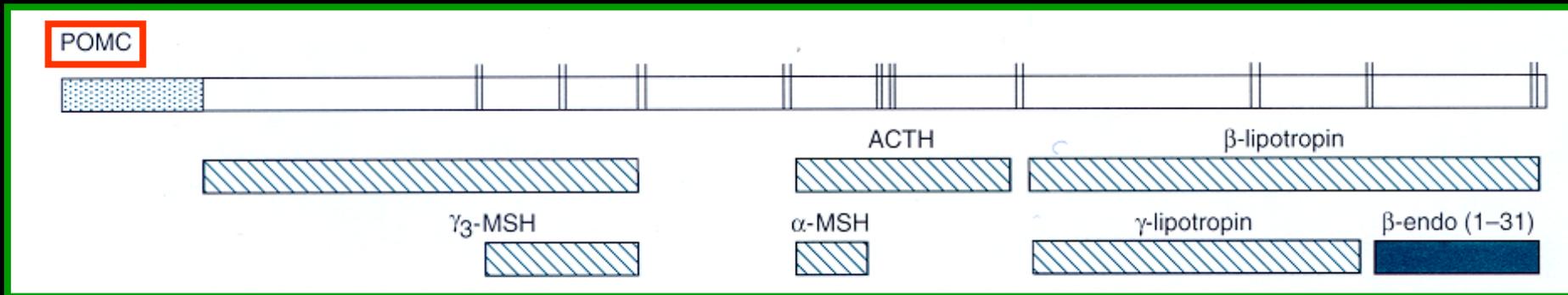
Dérivés de la prodynorphine

α-néo-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
β-néo-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
dynorphine A-(1-8)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile
dynorphine A- (1-17)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Trp-Asp-Asn-Gln
dynorphine B-(1-13)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

Dérivés de la POMC (pro-opiomélanocortine)

β-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln
--------------	---

Ligands endogènes et précurseurs



Représentation de l'organisation des peptides actifs au sein des 3 précurseurs

Katzung, 1998

Les inhibiteurs d'enképhalinases

Une piste future?

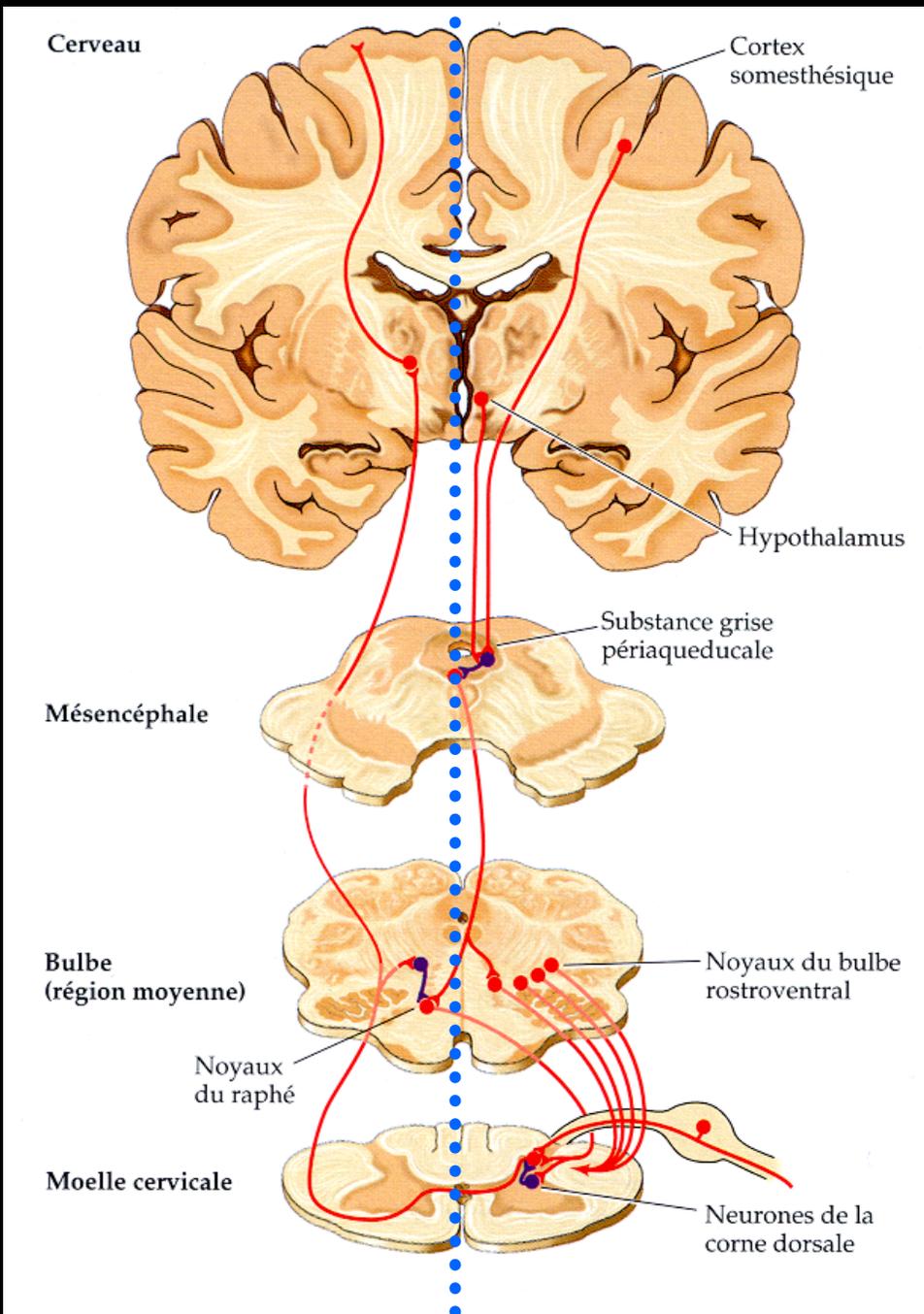
Finalité : induire l'analgésie 'in situ' en favorisant l'activité des peptides endogènes

Composés : Thiorphan
Kélatorphan
Acétorphan

Le système opiacé dans le système nerveux central

- *Tronc cérébral :*
 - Contrôle de la respiration, de la toux, du diamètre pupillaire, des nausées et vomissements, de la pression artérielle et des secrétions digestives
- *Thalamus médian :*
 - Contrôle de la douleur profonde
- *Moelle épinière :*
 - Contrôle de la douleur
- *Hypothalamus :*
 - Contrôle des secrétions endocrines
- *Système limbique :*
 - influence les comportements émotionnels

Voies ascendantes



Voies descendantes

RAPPEL

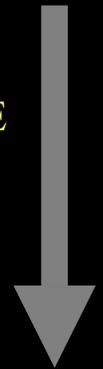
Les voies descendantes de la douleur

CORTEX et HYPOTHALAMUS

MESENCEPHALE

BULBE

CORNE DORSALE



Les voies descendantes de la douleur

RAPPEL

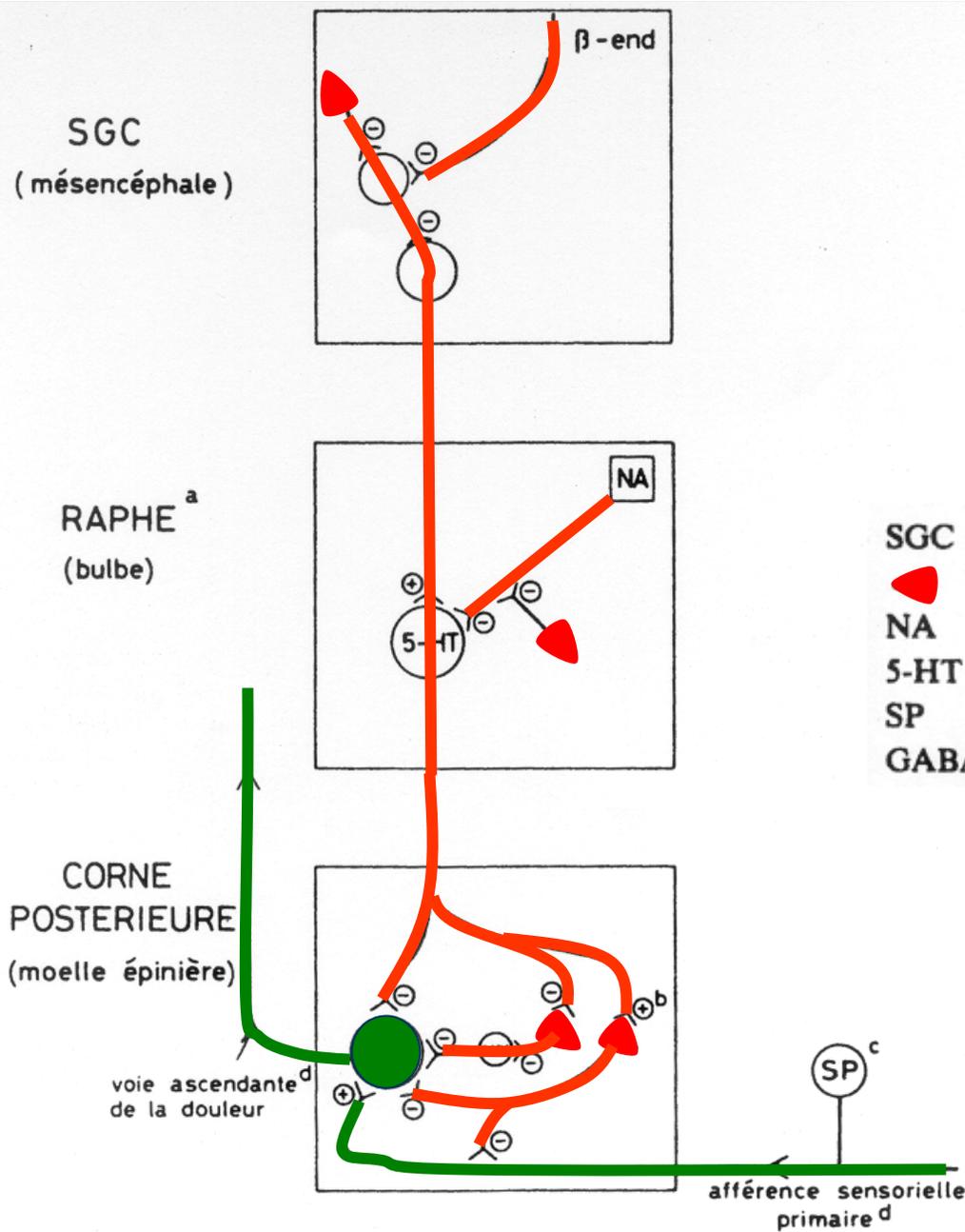
Plusieurs régions supérieures sont impliquées

- Cortex et hypothalamus
- Mésencéphale
(substances grises péri-aqueducule et périventriculaire)
- Bulbe
(noyau raphé et bulbe rostroventral)
reçoivent des influx sérotoninergique et noradrénergique
des systèmes mésencéphaliques

qui projettent sur les relais de la corne dorsale

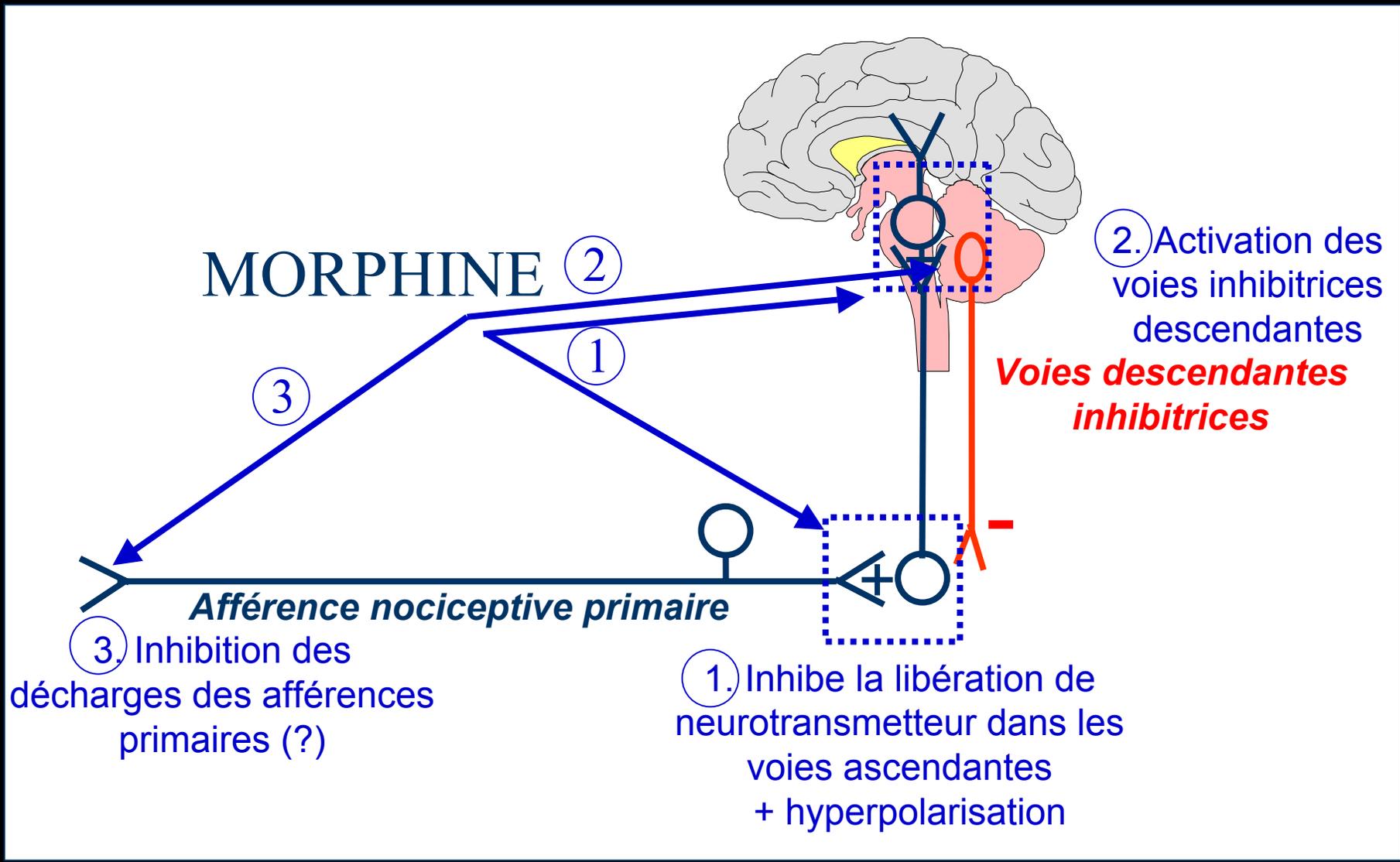
où s'opère un contrôle inhibiteur sur des neurones et interneurones nociceptifs

Modulations (positives) des voies descendantes du contrôle de la douleur par les opiacés

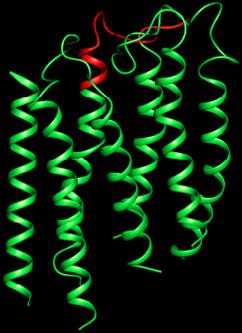


SGC	substance grise centrale
▲	neurones à opiacé
NA	noradrénaline
5-HT	sérotonine
SP	substance P
GABA	acide γ -aminobutyrique

La morphine agit à de multiples niveaux de la transmission des informations nociceptives



Récepteurs morphiniques (opiacés)



- ◆ 3 sous-types : mu (μ) delta (δ) kappa (κ)
- ◆ Environ 60% d'homologie entre eux
- ◆ Récepteurs couplés aux protéines G

Ligands endogènes (peptides)

<u>Peptide endogène</u>	<u>μ</u>	<u>δ</u>	<u>κ</u>
β -endorphin	+++	+++	+++
Leu-enképhalin	+	+++	-
Met-enképhalin	++	+++	-
Dynorphin	++	+	+++

Mécanismes moléculaires impliqués dans les effets des opiacés

Mu

Delta

Kappa

- Inhibition de la formation d'AMP cyclique (protéine G_i)

- Inhibition de canaux Ca^{2+}

- Activation de canaux K^+ hyperpolarisants

Hyperpolarisation neuronale

Implications fonctionnelles des récepteurs aux opiacés

• *Récepteur Mu*

- Analgésie supra-spinale (μ_1)
- Analgésie spinale (μ_2)
- Analgésie périphérique
- Dépression respiratoire (μ_2)
- Euphorie
- Sédation
- Dépendance physique
- Constipation
- Rétention urinaire
- Nausée, vomissements
- Myosis

• *Récepteur Delta*

- Analgésie spinale (δ_1)
- Analgésie supra-spinale (δ_2)
- Dépression respiratoire
- Nausée, vomissements

• *Récepteur Kappa*

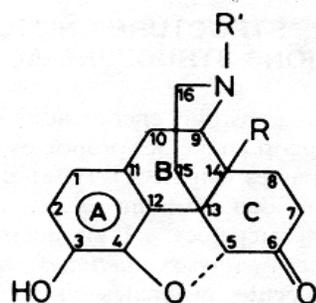
- Analgésie spinale
- Analgésie périphérique
- Myosis
- Sédation
- Dysphorie

Implications fonctionnelles des récepteurs aux opiacés

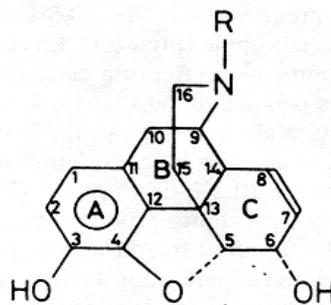
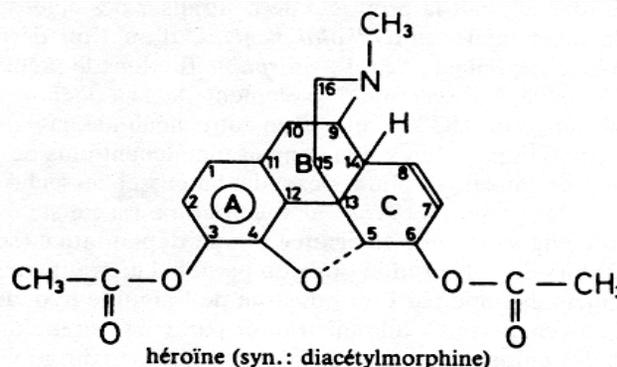
	μ	δ	κ
Analgesia			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Peripheral	++	-	++
Respiratory depression	+++	++	-
Pupil constriction	++	-	+
Reduced GI motility	++	++	+
Euphoria	+++	-	-
Dysphoria	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Physical dependence	+++	-	+

Chimie des alcaloïdes morphiniques semi-synthétiques

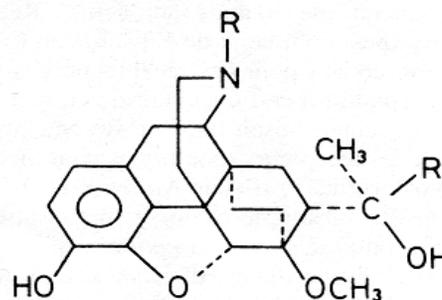
Semi-synthèse :
au départ de la
thébaïne et de la
morphine



- | | | | |
|---|--|-------------|---|
| R : H
R' : CH ₃ | | hydromorphe | |
| R : OH
R' : CH ₃ | | oxymorphe | |
| R : OH
R' : CH ₂ CH = CH ₂ | | naloxone | ▶ |
| R : OH
R' : CH ₂ ◻ | | naltrexone | |
| R : OH
R' : CH ₃
CH ₃ sur C-3 | | oxycodone | ▶ |



- | | | | |
|--|--|------------|---|
| R : CH ₂ CH = CH ₂ | | nalorphine | ▶ |
| R : ◻ | | nalbuphine | ▶ |



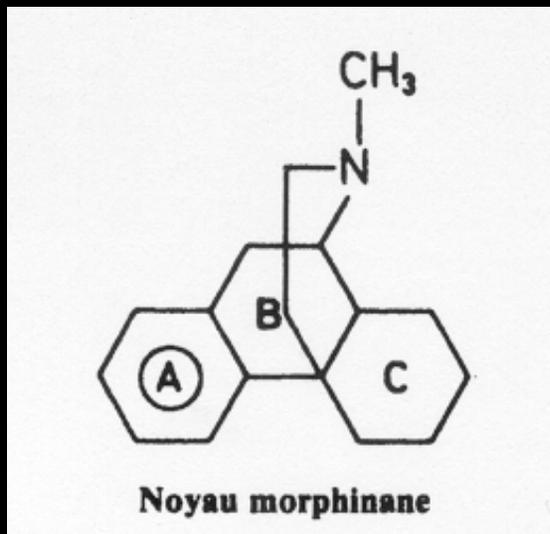
- | | | | |
|---|--|---------------|---|
| R : CH ₃
R' : C ₃ H ₇ | | étorphine | |
| R : CH ₂ ◻
R' : C(CH ₃) ₃
OH sur C-14 | | buprénorphine | ▶ |

Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

Noyau **morphinane**

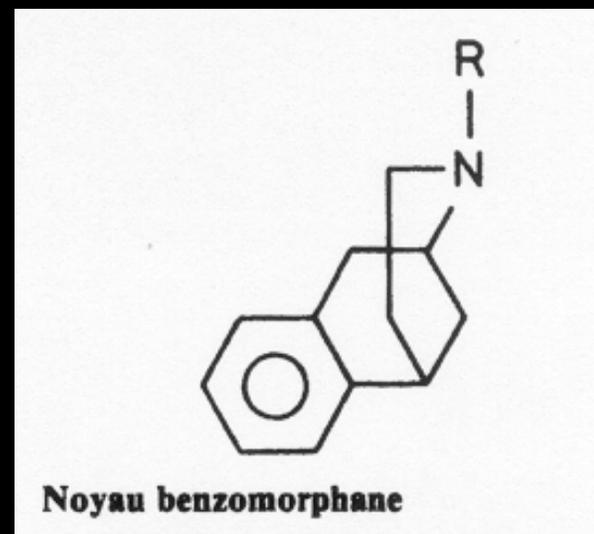
(perte du pont oxygène entre les cycles A et C)

ex : dextrométhorphan (antitussif)



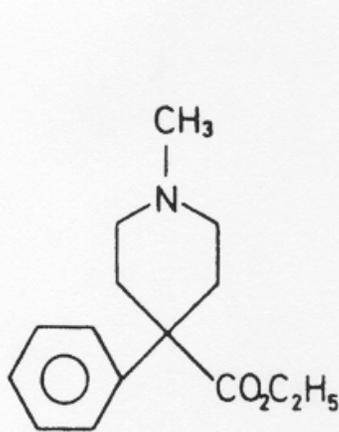
Noyau **benzomorphane**

ex : pentazocine

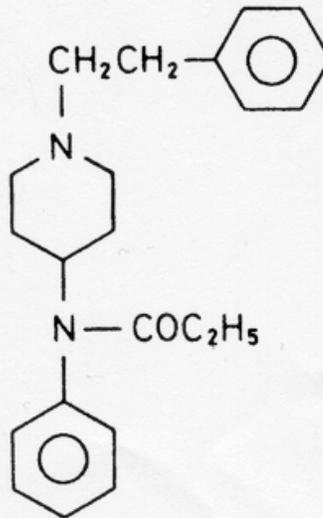


Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

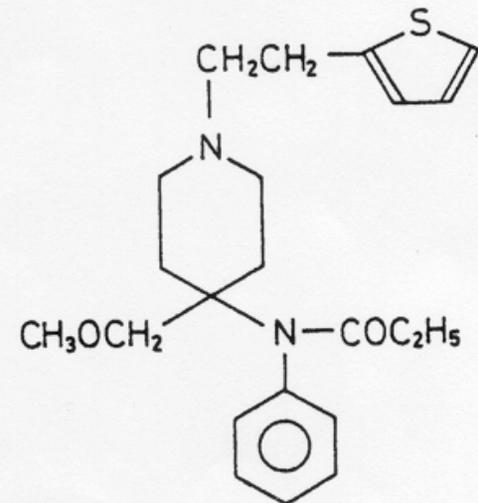
Phénylpipéridines



péthidine
(syn.: mépéridine)



fentanyl

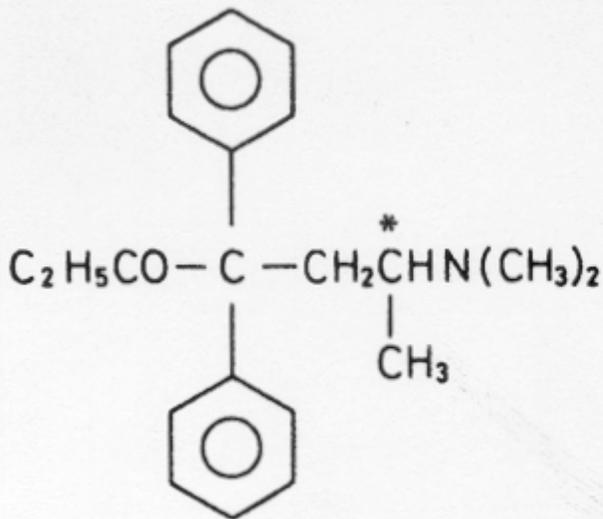


sufentanil

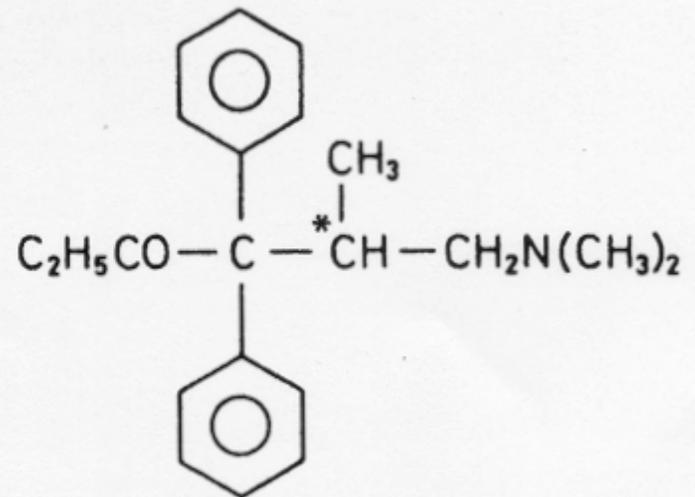
*Aussi des dérivés à activité uniquement périphérique :
diphénoxylate et lopéramide (antidiarrhéiques)*

Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

Aryl-propyl-amines acycliques



(±) méthadone



(+) propoxyphène

Classification des analgésiques opiacés

- **AGONISTS PUISSANTS**

- Utilisés pour le traitement des douleurs sévères
- Activent les récepteurs mu et kappa dans le SNC.

Morphine
Méthadone
Méperidine
Fentanyl
Lévorphanol

- **AGONISTES MODERES**

- Utilisés pour traiter les douleurs d'intensité moyenne
- Activent les récepteurs mu et kappa

Codéine
Oxycodone
Propoxyphène

- **COMPOSES MIXTES AGONISTES - ANTAGONISTES**

- Analgésiques efficaces avec moins de risque de dépendance et de tolérance
- stimulent les récepteurs kappa et bloquent les récepteur mu

Pentazocine
Nalbuphine
Butorphanol

- **ANTAGONISTES**

- Bloquent tous les récepteurs opiacés
- Utilisés dans le traitement des intoxication (overdose)

Naloxone
Naltrexone

Profil pharmacologique des opiacés

	<i>mu</i>	<i>delta</i>	<i>kappa</i>
agonistes			
<i>morphine</i> <i>codéine</i>	+++	+	+
<i>méthadone</i>	+++		
<i>fentanyl</i>	+++	+	
<i>d-propoxyphène</i>	+++	+	+
agonistes- antagonistes			
<i>buprenorphine</i>	(+++)		--
<i>pentazocine</i>	(+++)		+
<i>nalbuphine</i>	--		++
<i>nalorphine</i>	--		(++)
antagonistes			
<i>naloxone</i>	---	--	--

+ effet agoniste, (+) effet agoniste partiel, [-] effet antagoniste

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmac/>

Actions générales des opiacés (1)

A. Système nerveux central :

1. **Altération de l'humeur** (dysphorie, euphorie) et de **l'attention** (sommolence)
2. **Analgesie** : effet à la fois sur les aspects **sensoriels** de la douleur et **émotionnels** (+ diminution des réactions liées à la perception douloureuse). Cette analgésie se fait sans perte de conscience.
3. **Nausées et vomissements** (stimulation directe de la Chemoreceptor trigger zone - CTZ)
4. **Dépression respiratoire** (réduction de la sensibilité au CO₂), également broncho-constriction.
5. **Inhibition du réflexe de la toux** (propriétés antitussives)
6. **Myosis** (pas de tolérance, cfr supra)

Actions générales des opiacés (2)

B. Système gastro-intestinal :

1. Augmentation du tonus de la musculature lisse (sphincters)
2. Diminution du péristaltisme
3. Augmentation de la pression dans le tractus biliaire

▶ Bilan : Constipant / antidiarrhéique
Utilisation de composés à action excl. périphérique
(cfr pharmacocinétique) *Lopéramide, Diphénoxylate*

C. Système cardiovasculaire :

1. Dilatation artériolaire et veineuse
(hypotension orthostatique, vasodilatation cutanée, rougeur)
2. Bradycardie

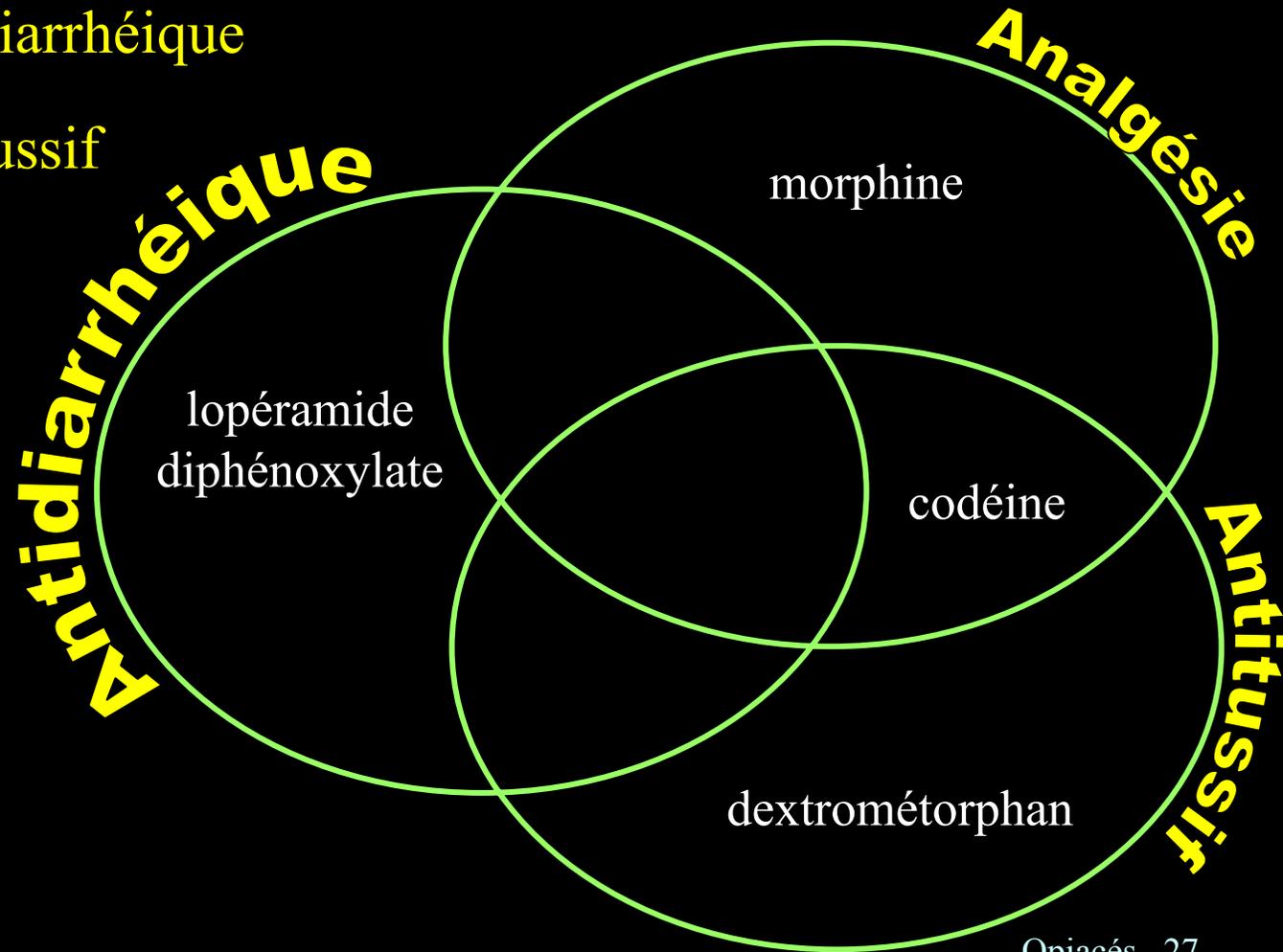
Indications thérapeutiques des opiacés

A. Analgésie (composés à action centrale)

Note : 10 mg morphine \equiv 120 mg codéine \equiv 500 mg aspirine

B. Traitement antidiarrhéique

C. Traitement antitussif



Morphine: effets indésirables

- **Aux concentrations thérapeutiques :**
 - Nausée, vomissements
 - Constipation
 - Somnolence
 - Rétention urinaire
 - Myosis
- **Surdosage :**
 - Dépression respiratoire
 - Hypotension
- **Après administrations répétées :**
 - Tolérance et dépendance

Morphine : pharmacocinétique

- **Administration** : *toutes les voies* sont utilisables.
 1. *Voie orale* : effet de premier passage hépatique très important et variable.
Résorption : 30 à 50 %
 2. *Voie intra-veineuse*
 3. *Voie sous-cutanée*
 4. *Voie intra-thécale (plus rare)*
- Passage de la **barrière hémato-encéphalique**
- Passage de la **barrière placentaire** (syndrome de sevrage chez le nouveau-né d'une mère toxicomane).
- **Métabolisme hépatique**, variable.
- **Élimination** par toutes les sécrétions : bile, urine, salive, (lait!).
- **Demi-vie** assez courte (2-3 h). Administration répétées toutes les 3-4 h. Formulations galéniques à libération retard.

Tolérance aux opiacés

- Nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet.
- Surtout observée pour les propriétés d'analgésie, d'euphorie, de sédation et de répression respiratoire.
- Importante tolérance croisée entre les différents opiacés.

Tolérance élevée

- Analgésie
- Euphorie/dysphorie
- Sensation de bien-être
- Sédation
- Dépression respiratoire
- Effet antidiurétique
- Nausées - vomissements
- Effet antitussif

Tolérance moyenne

- Bradycardie

Pas de tolérance

- Myosis
- Constipation
- Convulsion

Dépendance physique aux opiacés

- Le syndrome d'abstinence (de sevrage) apparaît lors de l'arrêt brutal du traitement :
 - agitation
 - frissons
 - accélération du pouls
 - accélération de la respiration
 - hypertension artérielle
 - fièvre
 - vomissements
 - diarrhée
- L'intensité des symptômes dépend
 - de la demi-vie de la substance
 - du degré de dépendance physique
- Le syndrome peut être déclenché par l'administration de composés présentant une composante antagoniste

+ Dépendance psychique
envie irrésistible de se
procurer de la drogue

Comparaison
de la **durée
d'action**, de
l'**activité**, et de
la **dépendance**
des divers
opiacés utilisés
en thérapeutique

*Dépendance :
implication de
l'activité
agoniste mu.*

Generic Name	Duration of Analgesia (hours)	Maximum Efficacy	Addiction/Abuse Liability
Morphine	4–5	High	High
Hydromorphone	4–5	High	High
Oxymorphone	3–4	High	High
Methadone	4–6	High	High
Meperidine	2–4	High	High
Fentanyl	1–1.5	High	High
Sufentanyl	1–1.5	High	High
Alfentanil	0.25–0.75	High	High
Levorphanol	4–5	High	High
Codeine	3–4	Low	Medium
Oxycodone ¹	3–4	Moderate	Medium
Dihydrocodeine ¹	3–4	Moderate	Medium
Propoxyphene	4–5	Very low	Low
Pentazocine	3–4	Moderate	Low
Nalbuphine	3–6	High	Low
Buprenorphine	4–8	High	Low
Butorphanol	3–4	High	Low

Les opiacés : usages et particularités

Morphine

- 'Chef de file' et souvent premier choix comme analgésique puissant des douleurs sévères.
- Nausées et vomissements fréquents
- Euphorisant et 'soulagement nerveux'
- Administrations toutes les 4 heures (ou 12 h si formulation retard)
- Dépendance physique, psychique et tolérance

Stupéfiant

Codéine (aussi antitussif) - Bien résorbé par voie orale

- Partiellement métabolisée en morphine et dihydrocodéine.
- Efficace pour les douleurs faibles ou modérées
- Très constipant (pas d'utilisation prolongée)

apparenté : Dihydrocodéine (aussi antitussif)

- analgésie semblable à la codéine
- risques de nausées et vomissements fréquents

Dextropropoxyphène

- Utilisé seul : analgésique faible (plus faible que la codéine, mais agit plus longtemps)
- Combinaisons avec paracétamol ou aspirine
- Note : surdosage = dépression respiratoire (dextropropoxyphène) et hépatotoxicité (paracétamol).

Les opiacés : usages et particularités

Fentanyl

- 300 fois plus puissant que la morphine.
- Usage en anesthésiologie (en injection)
- Usage en patch (voie transdermique) ayant un effet pendant 3 jours
- Effets anticholinergiques
 - Note : apparenté : réfémifentanyl : métabolisme très rapide, action très rapide et brève
 - Note : apparenté : sulfentanyl : plus puissant que fentanyl
 - Note : apparenté : alfentanyl : plus faible et plus bref que fentanyl

Stupéfiant

Méthadone

- Peu sédatif
- Action prolongée (éviter accumulation : max 2 x par jour)
- Administration orale
- Usage principal : détoxification Sevrage plus modéré (mais plus long)
 - Note : apparenté : lévométhadyl acétate (L-acétylméthadol) présente une demi-vie encore plus longue (premiers symptômes de sevrage après 72 h)

Stupéfiant

Pethidine (synonyme mépéridine) - très similaire à la morphine

- Analgésie rapide et brève
- Efficacité moyenne (ne convient pas pour douleurs sévères)
- Norpéthidine, Métabolite neuroexcitateur (convulsions) (! accumulation insuffisance rénale).

Stupéfiant

Les opiacés : usages et particularités

Nalbuphine

Pas en Belgique

- Activité mixte agoniste kappa puissant (douleur) et antagoniste mu
- Uniquement en injectable
- Efficacité analgésie similaire la morphine
- Moins d'effets secondaires (nausées et vomissements), moins de risque de dépression respiratoire
- Mais pas d'antagonisme par la naloxone
- Moins de dépendance (?)

Pentazocine

- Activité mixte agoniste kappa (douleur) et antagoniste mu (ne pas associer à morphine) (risque de crise de sevrage chez toxicomanes).
- Efficacité moyenne (moins que morphine, mais mieux que codéine)
- Hallucinations, troubles cardiovasculaires
- Moins de dépendance (?)

Spécialement réglementé

Les opiacés : usages et particularités

Buprénorphine

- Activité mixte agoniste (ou antagoniste?) kappa et agoniste partiel mu (ne pas associer à morphine, sinon sevrage)
- Durée d'action prolongée (6-8 h d'effet).
- Sublingual ou injection (i.m. ou i.v.)
- Les effets ne sont pas antagonisés par la naloxone parce que dissociation lente des récepteurs mu
- Intérêt en détoxification

Spécialement
réglementé

Tramadol - métabolite de la Trazodone (antidépresseur)

- Analgésie par double mécanisme :
 - Effet opiacé (faible)
 - Augmente la transmission serotoninergique et adrénergique (inhibition recapture)
- Peu d'effets secondaires opiacés

Les opiacés : usages et particularités

Naloxone

- **ANTAGONISTE** opiacé pur, plus puissant sur les récepteurs mu.
- Administration en urgence par injection i.v.
- Traitement des intoxications (overdoses)
- Durée d'action courte, nécessite de répéter l'administration (sinon, symptômes du surdosage réapparaissent 1 à 2 h après injection)

note : Naltrexone, autre antagoniste pur.

- Durée d'action prolongée
 - Voie orale
 - Usage dans les cures de désintoxications (si le toxicomane accepte !)
-
- Association Naloxone + Tilidine (agoniste d'efficacité moyenne) permet d'éviter les abus. Par voie orale
 - Basse dose (dose thérapeutique) : La naloxone est métabolisée par effet de premier passage et n'affecte pas l'action analgésique de la tilidine.
 - Dose élevée (toxicomanes) : L'effet de premier passage pour la naloxone est saturé. Les effets de la tilidine sont antagonisés. La naloxone empêche l'action euphorique de la tilidine.

"That's all Folks!"



Cartoon Songs From

MERRIE MELODIES & LOONEY TUNES

Analgés

r

m

bé

buq

dext

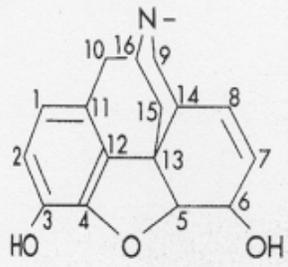
pi

neu

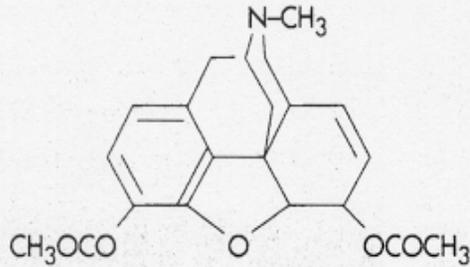
ne

hène

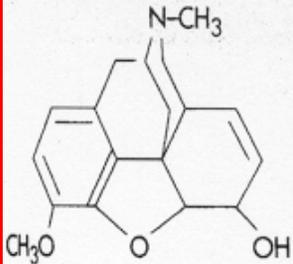
Addendum : Chimie des opiacés (1)



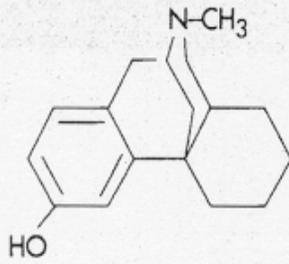
Morphine



Heroin

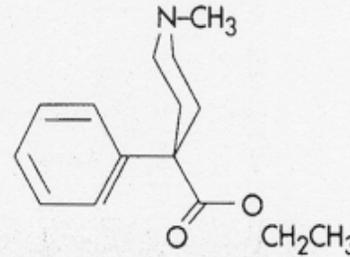


Codeine

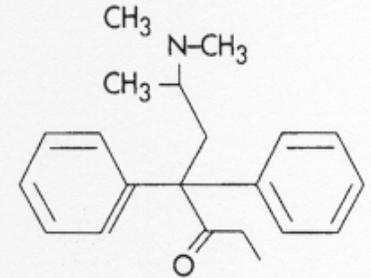


Levorphanol

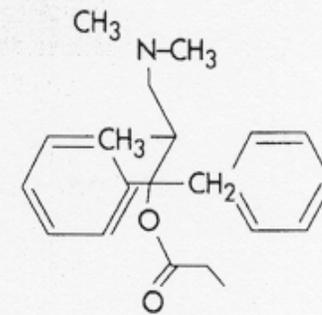
(A) Morphine and Derivatives



Meperidine



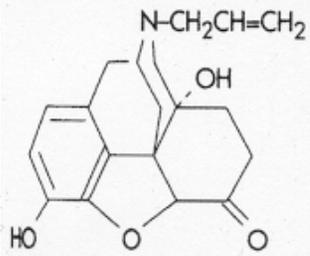
Methadone



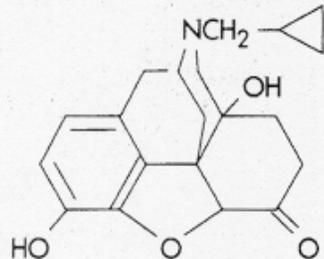
Propoxyphene

(B) Synthetic Opioid Agonists

Addendum : Chimie des opiacés (2)

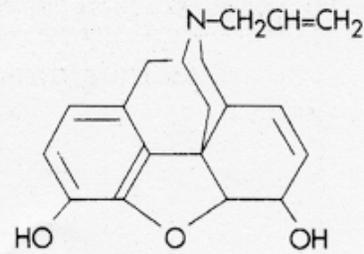


Naloxone

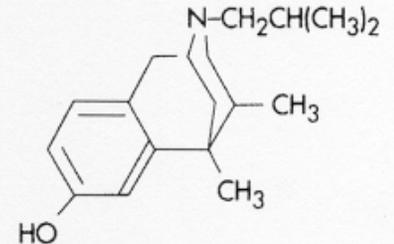


Naltrexone

(C) Opioid Antagonists

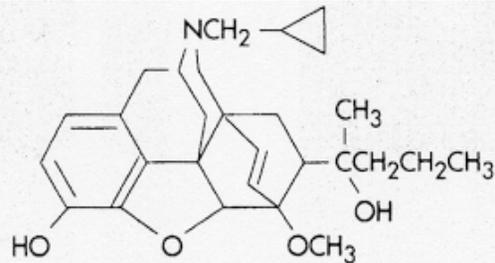


Nalorphine



Pentazocine

(D) Mixed Agonists-Antagonists



Buprenorphine

(E) Partial Agonist

“That’s all Folks!”



Cartoon Songs From

MERRIE MELODIES & LOONEY TUNES