

Neuropharmacologie:

1. Opiacés

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. E. Hermans

Les opiacés et opianalgésiques



***Papaver
somniferum***



Rodin, Le cri, 1886

Douleur : introduction

Définition :

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

Rôle :

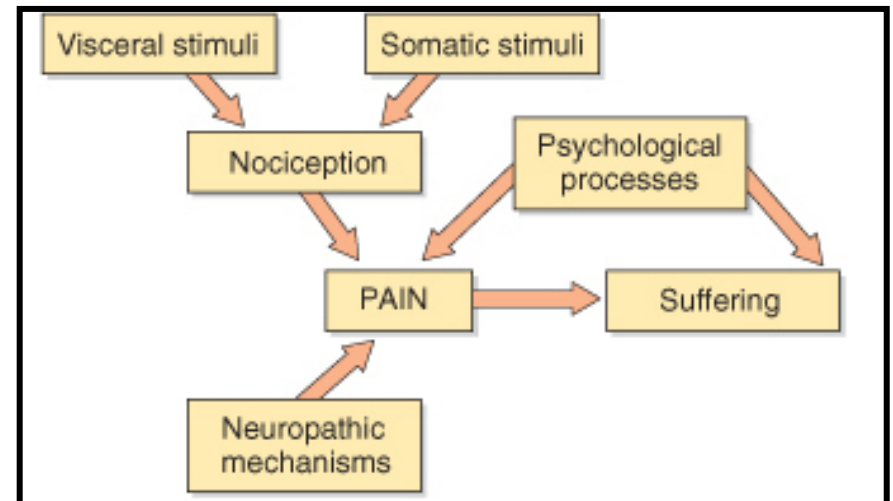
Mécanisme de défense de l'organisme
Favorise la cicatrisation, la récupération

Types :

par excès de nociception, neurogène, psychogène, cancéreuse

Origines :

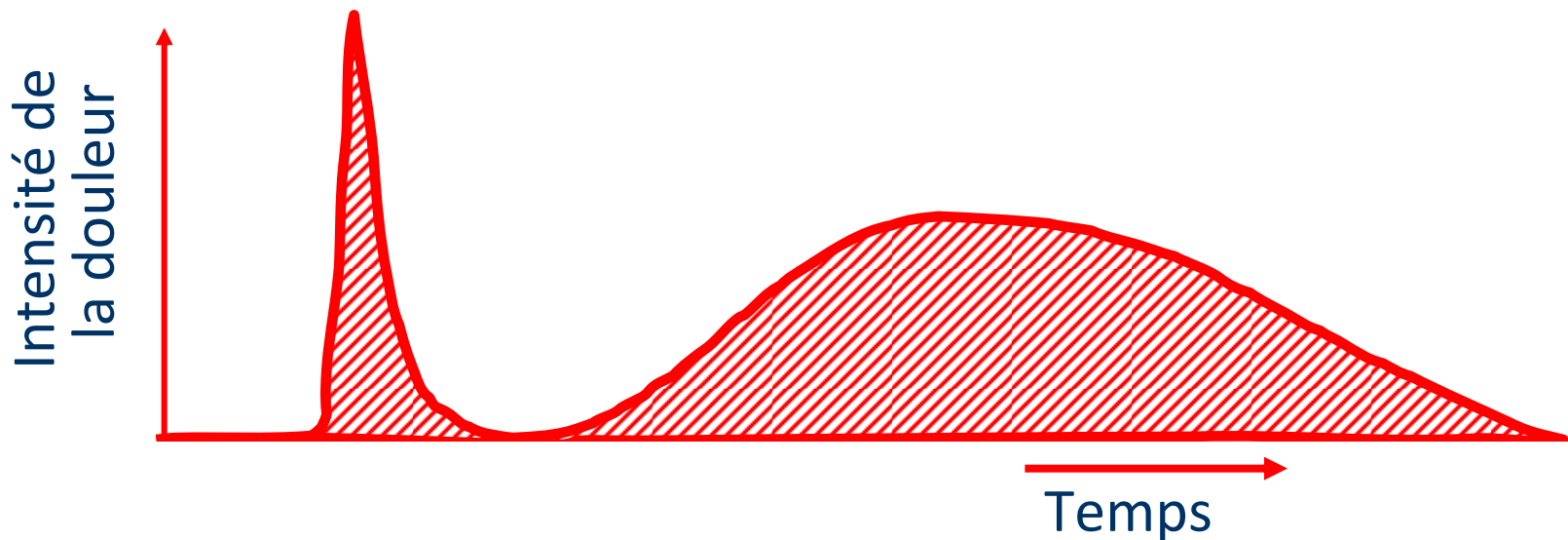
Peau, viscères, muscles squelettiques, articulations, méninges (et tronc cérébral), tumeurs



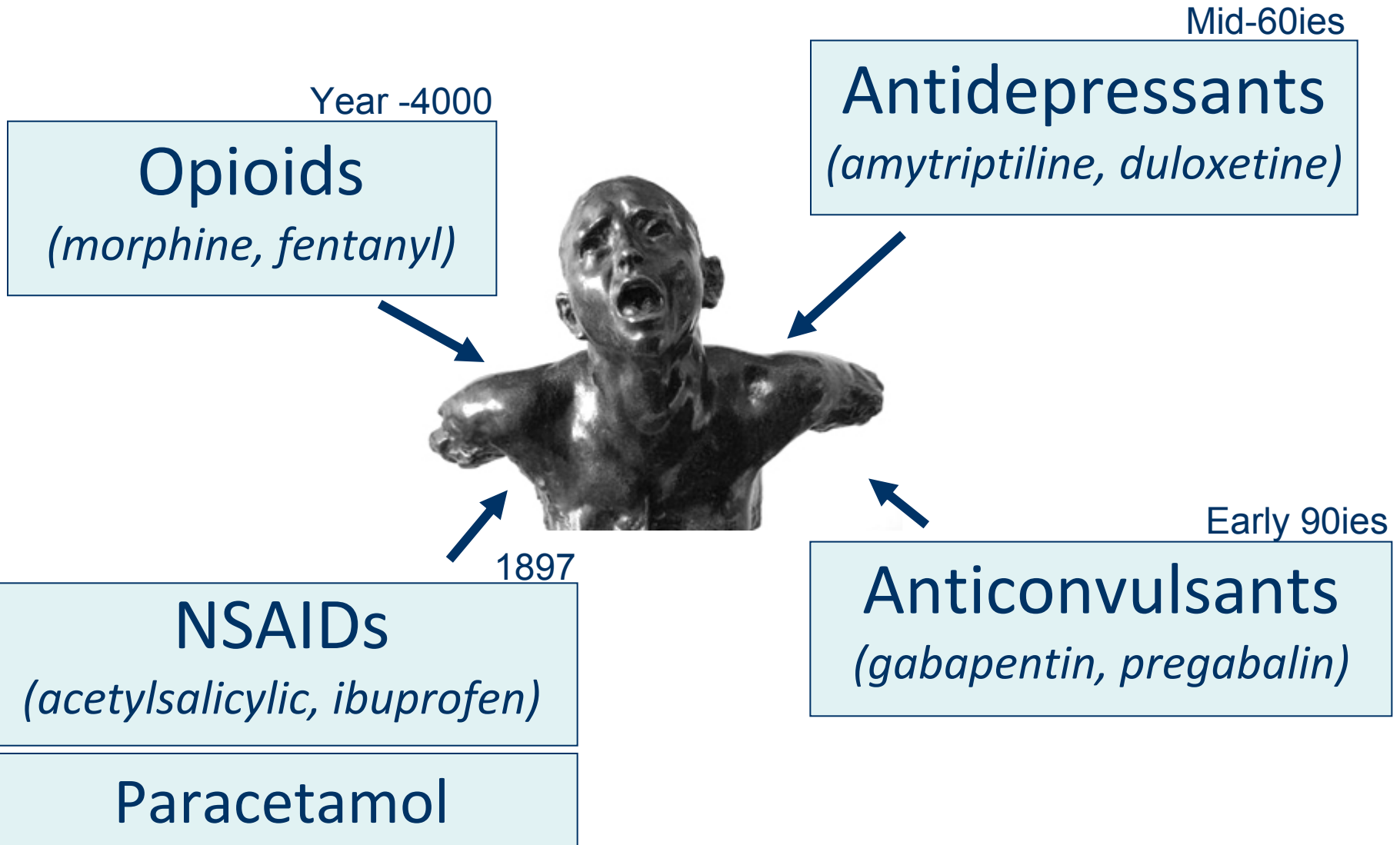
Apparition et évolution du stimulus douloureux

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)



Standards for pain management



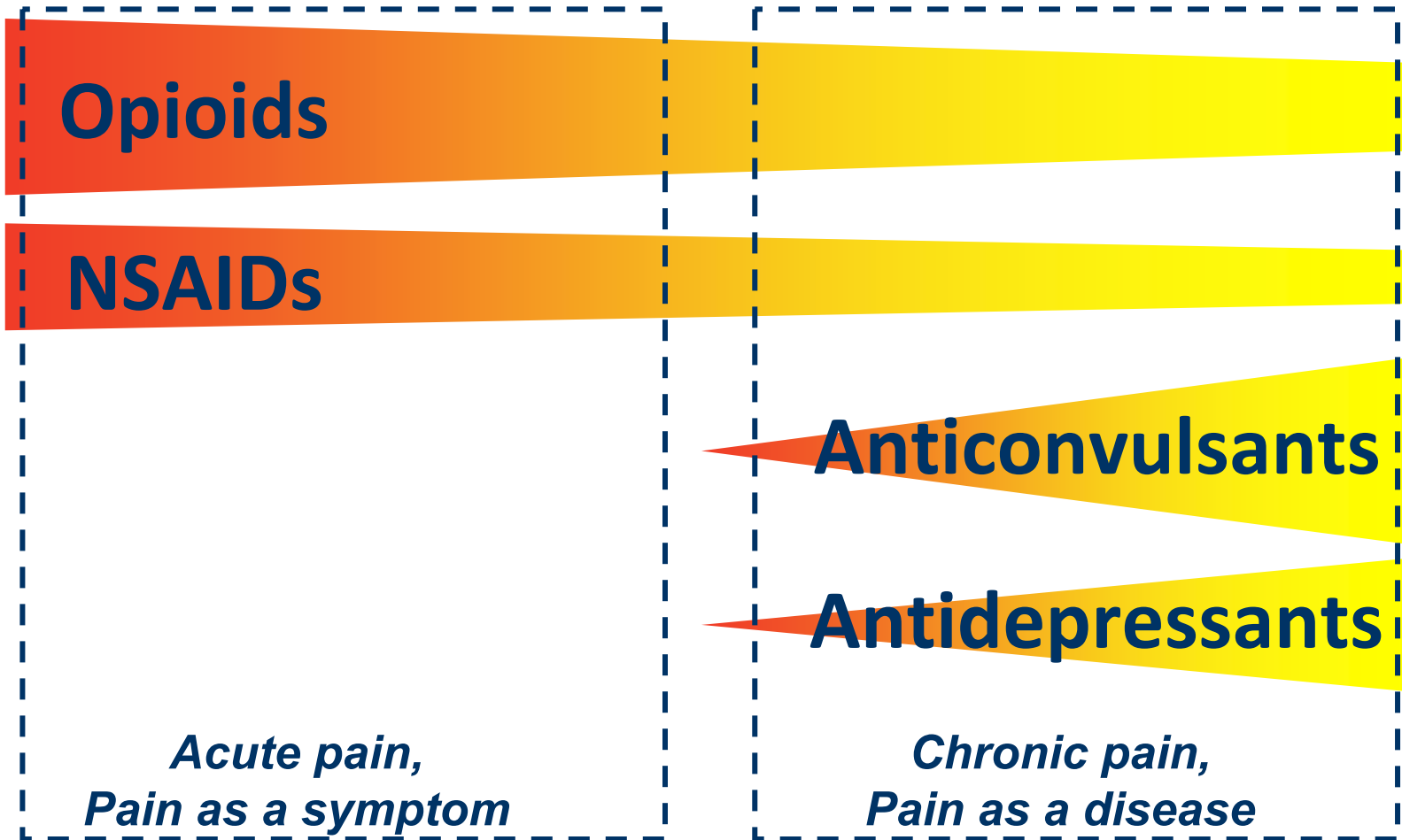
Les thérapeutiques de la douleur

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

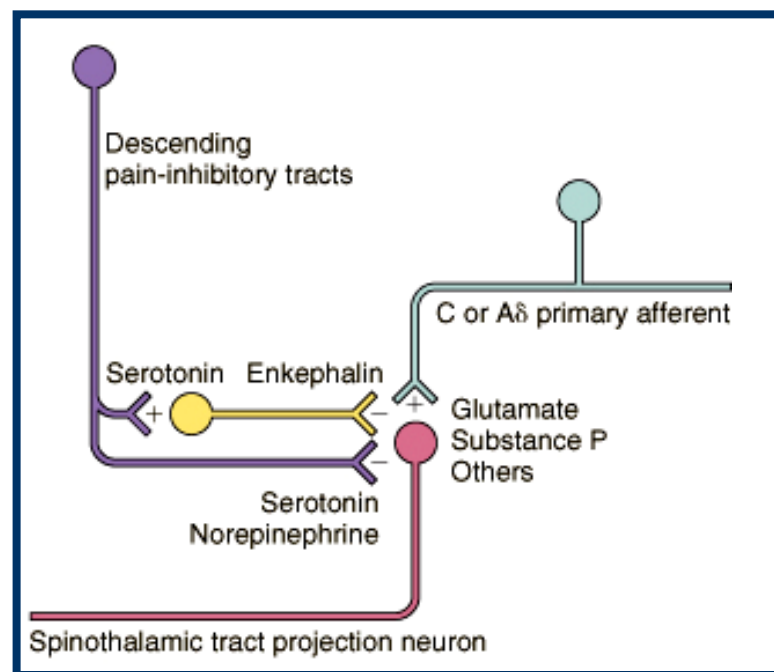
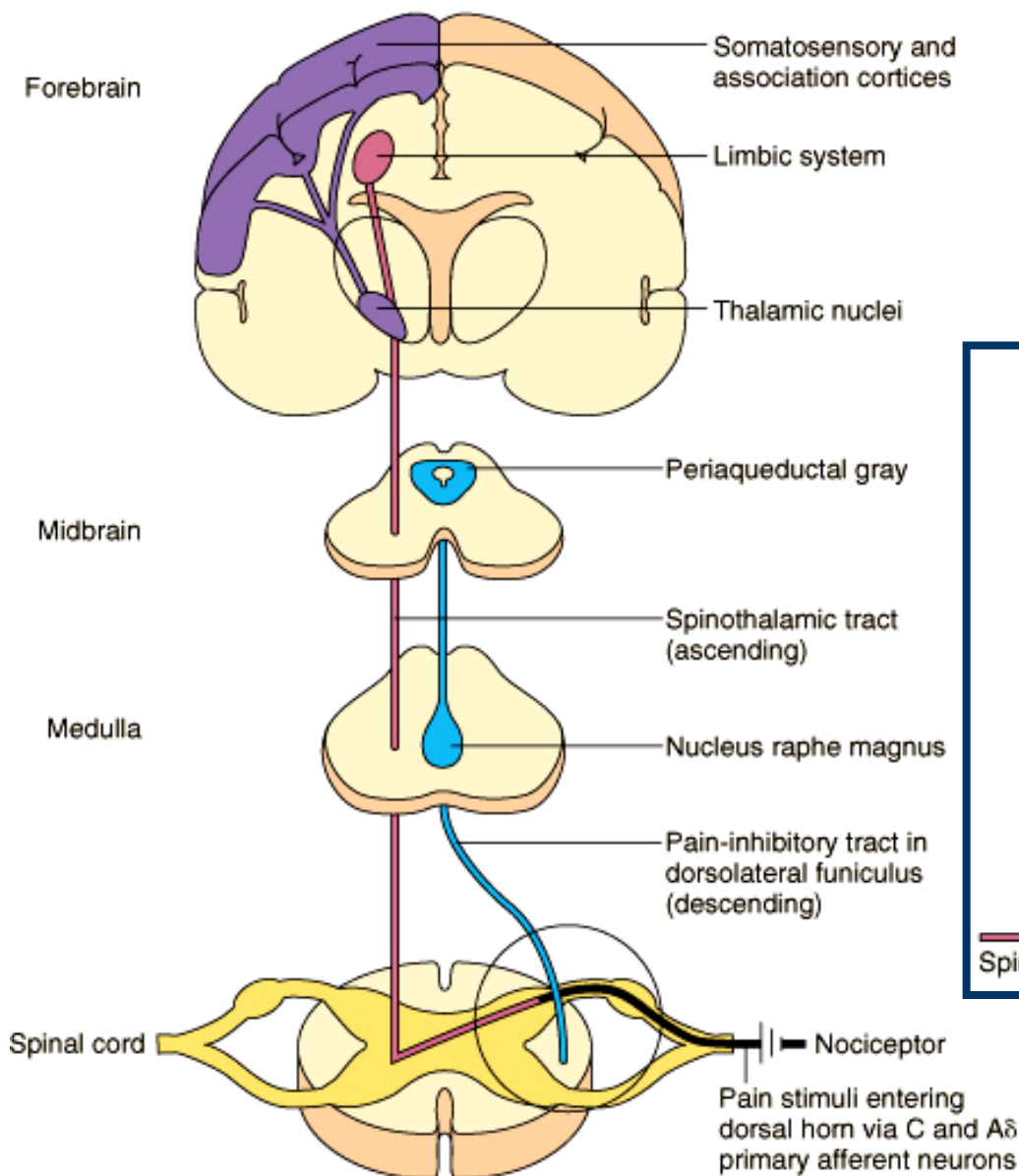
- La première étape prévoit l'administration d'un analgésique courant comme **l'acide acétylsalicylique** ou le **paracétamol**.
- La deuxième étape prévoit l'association d'un analgésique **narcotique mineur** comme la **codéine** à un analgésique courant.
- La troisième étape prévoit le passage à un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

Standards for pain management

Acute vs Chronic



Les voies ascendantes et descendantes de la douleur



Les opiacés endogènes

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

Dérivés de la proenképhaline

met-enképhaline

leu-enképhaline

met-enképhaline-8

met-enképhaline-Arg⁶-Phe⁷

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe

Dérivés de la prodorphine

α-néo-endorphine

β-néo-endorphine

dynorphine A-(1-8)

dynorphine A- (1-17)

dynorphine B-(1-13)

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Trp-Asp-Asn-Gln

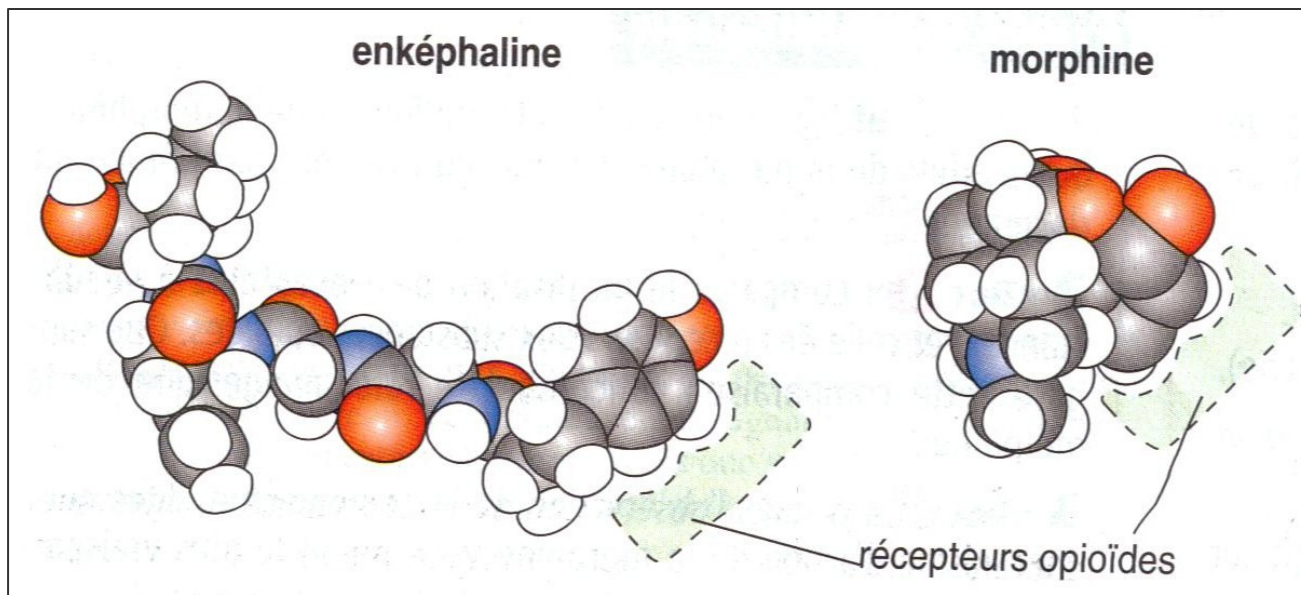
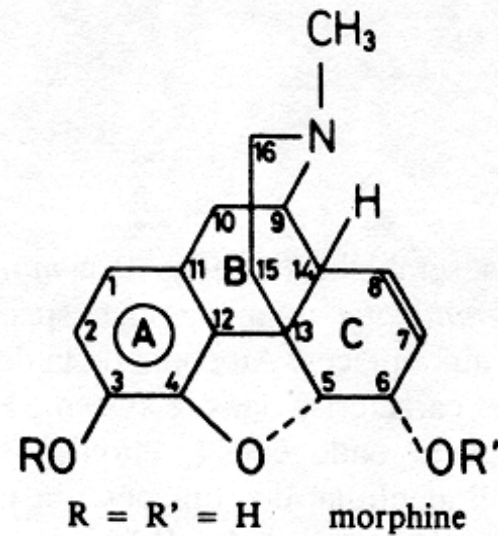
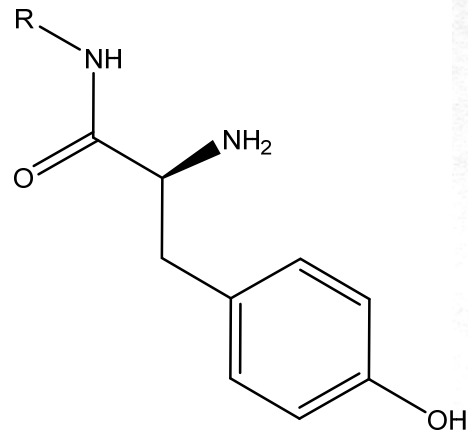
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

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

Enkephalines - Morphine



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

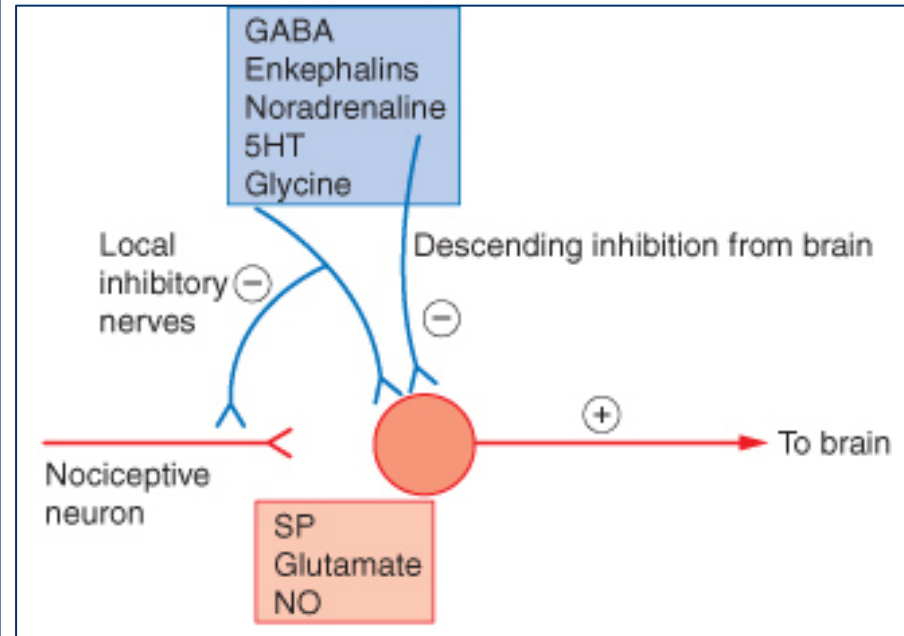
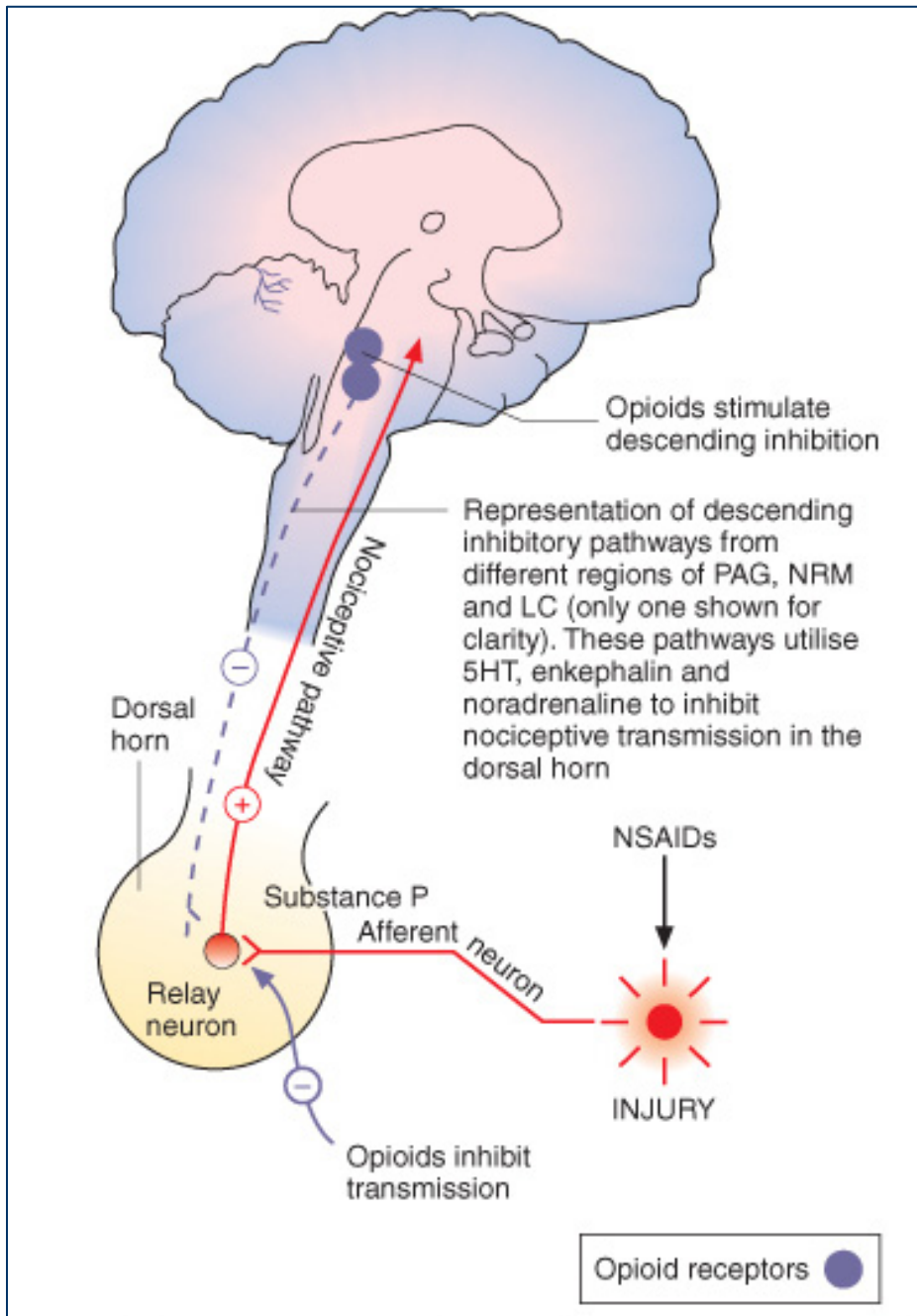
Les voies descendantes de la douleur

Plusieurs régions supérieures sont impliquées

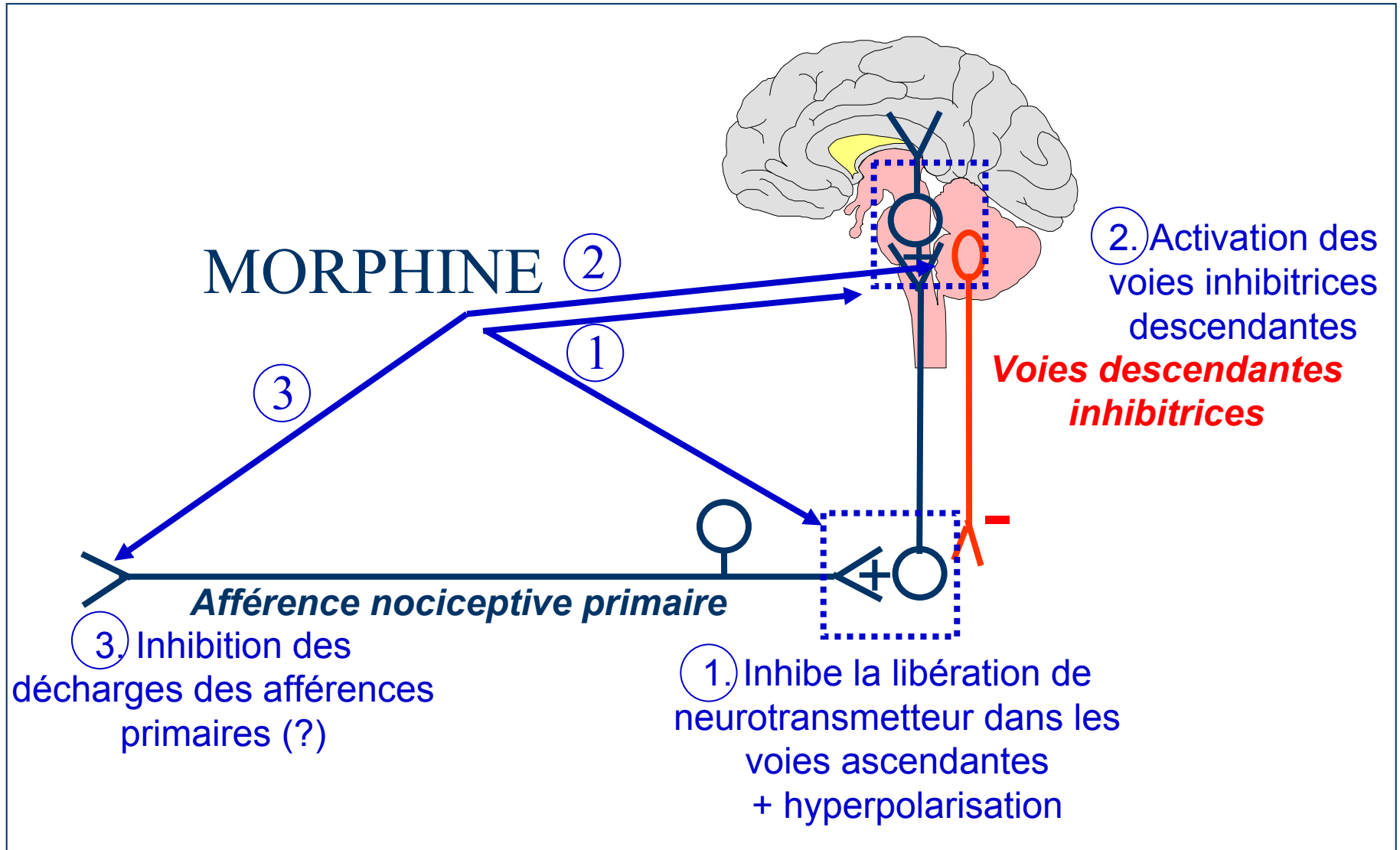
- Cortex et hypothalamus
- Mésencéphale
(substances grises péri-aqueducale et périventriculaire)
- Bulbe
(noyau raphé et bulbe rostroventral)
reçoivent des influx **sérotoninergique** et noradrénergique
des systèmes mésencéphaliques

qui projettent sur les relais de la corne dorsale

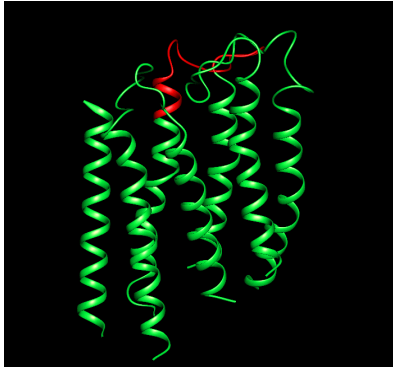
où s'opère un contrôle inhibiteur sur des neurones et interneurones nociceptifs



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)

Peptide endogène

	$\underline{\mu}$	$\underline{\delta}$
β -endorphin	+++	+++
Leu-enképhalin	+	+++
Met-enképhalin	++	+++
Dynorphin	++	+

Mécanismes moléculaires impliqués dans les effets des opiacés

Mu

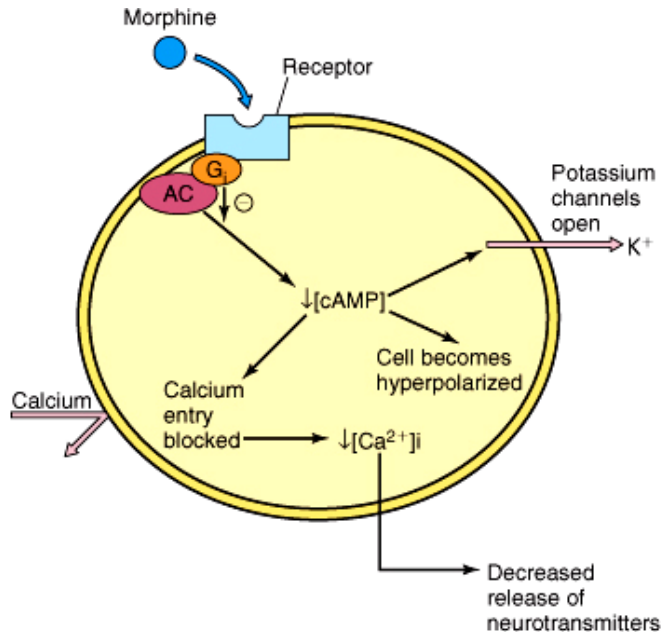
Delta

Kappa

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

- Inhibition de canaux Ca^{2+}

- Activation de canaux K^+ hyperpolarisants



Hyperpolarisation neuronale

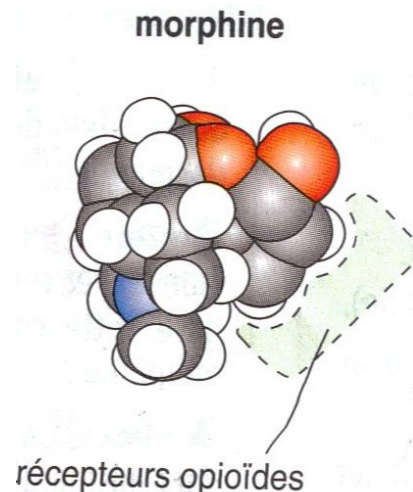
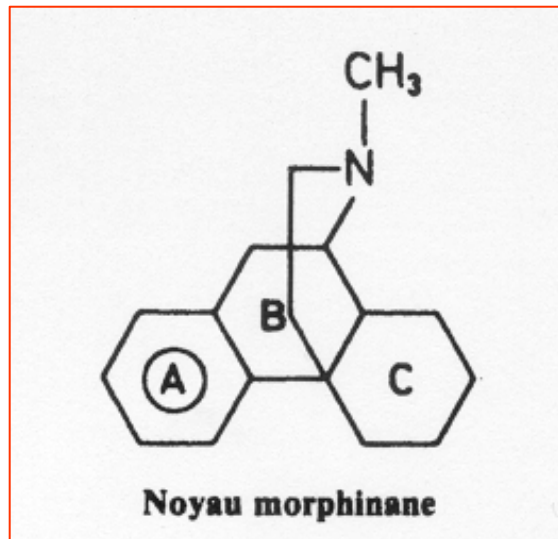
Implications fonctionnelles des récepteurs aux opiacés

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

Chimie des alcaloïdes: vers des morphiniques entièrement synthétiques

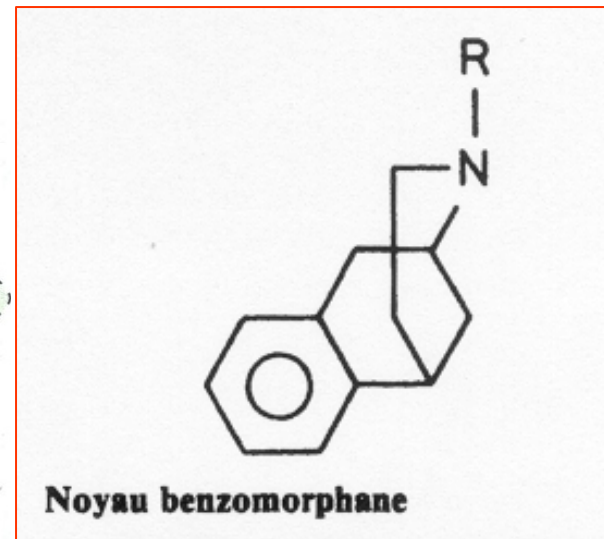
Noyau morphinane

(perte du pont oxygène entre les cycles A et C)
ex : dextrométhorphan (antitussif)



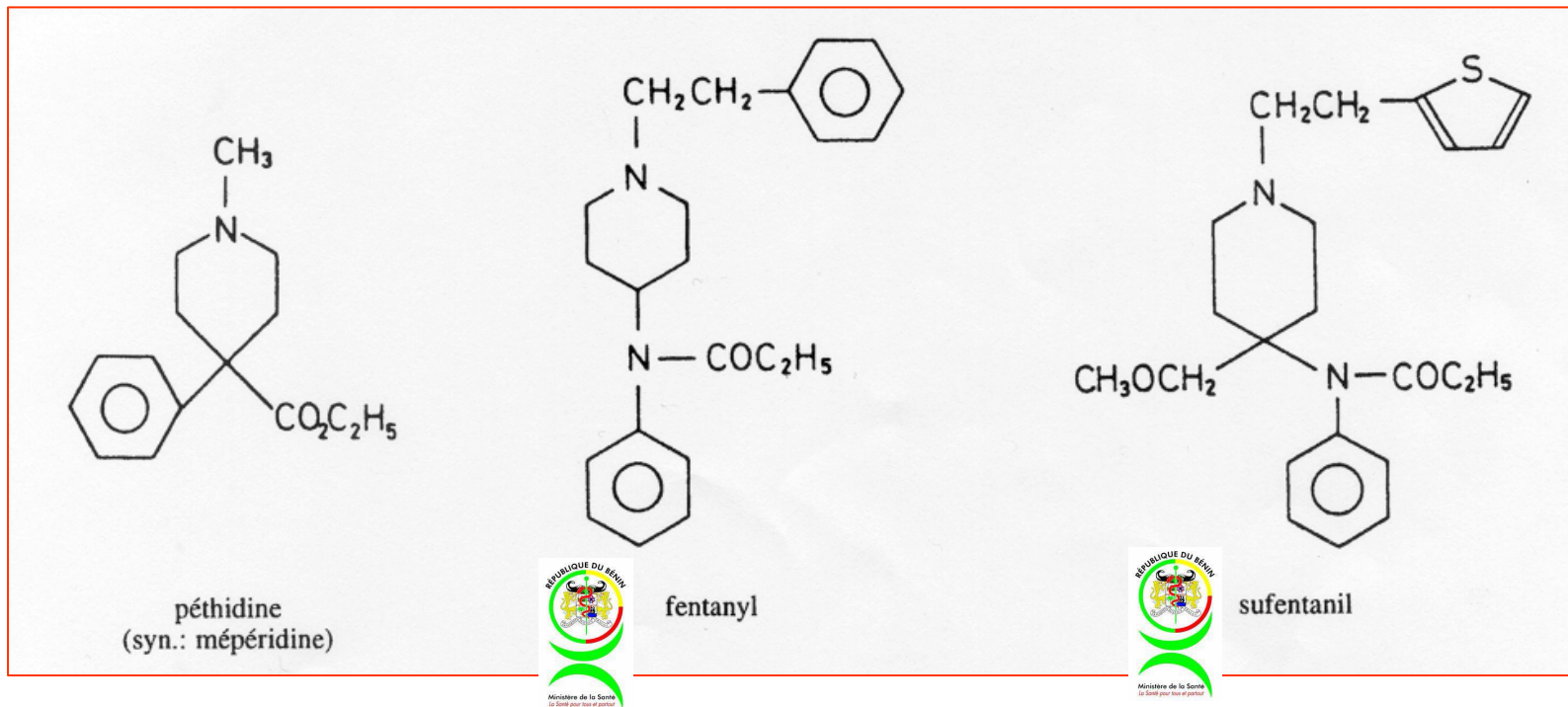
Noyau benzomorphane

ex : pentazocine



Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

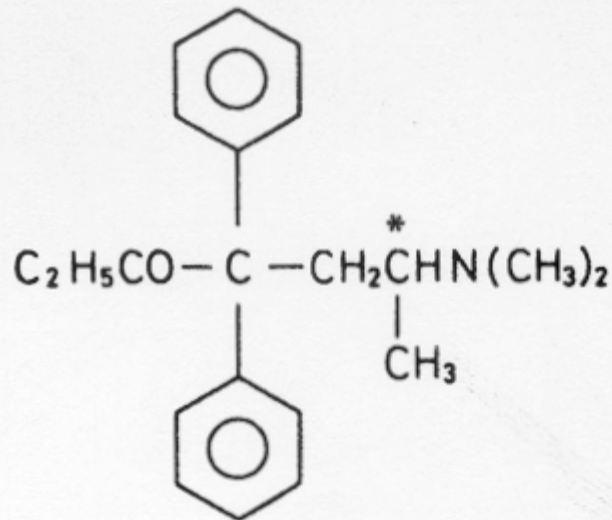
Phénylpipéridines



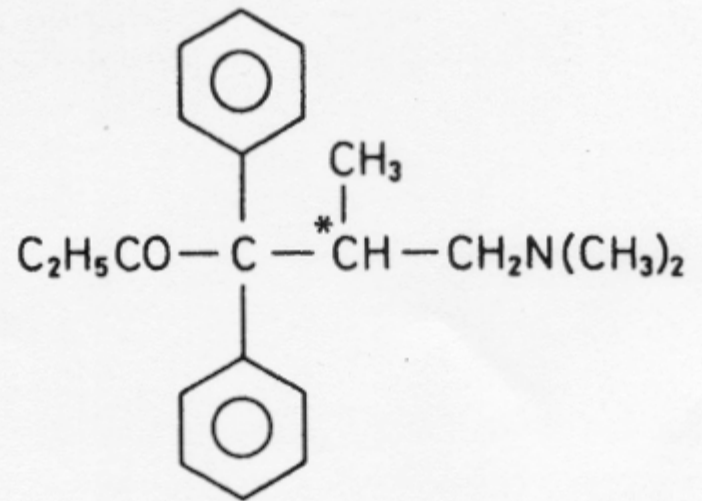
*Aussi des dérivés à activité uniquement périphérique :
diphénoxylate et lopéramide (antidiarrhéiques)*

Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

Aryl-propyl-amines acycliques

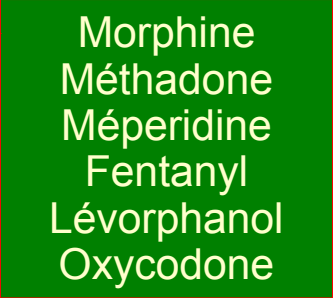



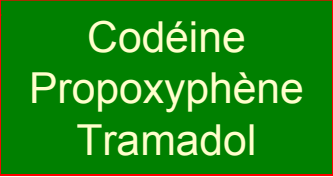
(±) méthadone

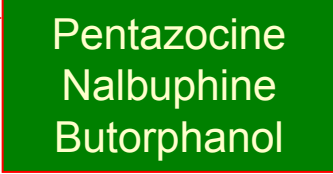



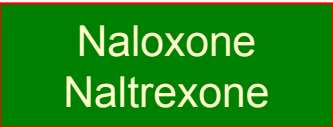

(+) propoxyphène

Classification des analgésiques opiacés

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

Morphine
Méthadone
Méperidine
Fentanyl
Lévorphanol
Oxycodone
- **AGONISTES MODERES**
 - Utilisés pour traiter les douleurs d'intensité moyenne
 - Activent les récepteurs mu et kappa

Codéine
Propoxyphène
Tramadol
- **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>	---	--	--

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

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

Actions générales des opiacés (1)

A. Système nerveux central :

1. Altération de l'humeur (dysphorie, euphorie) et de l'attention (**somnolence**)
2. **Analgésie** : 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 (induction libération histamine)
(hypotension orthostatique, vasodilatation cutanée, rougeur,
parfois démangeaisons)
2. **Bradycardie**

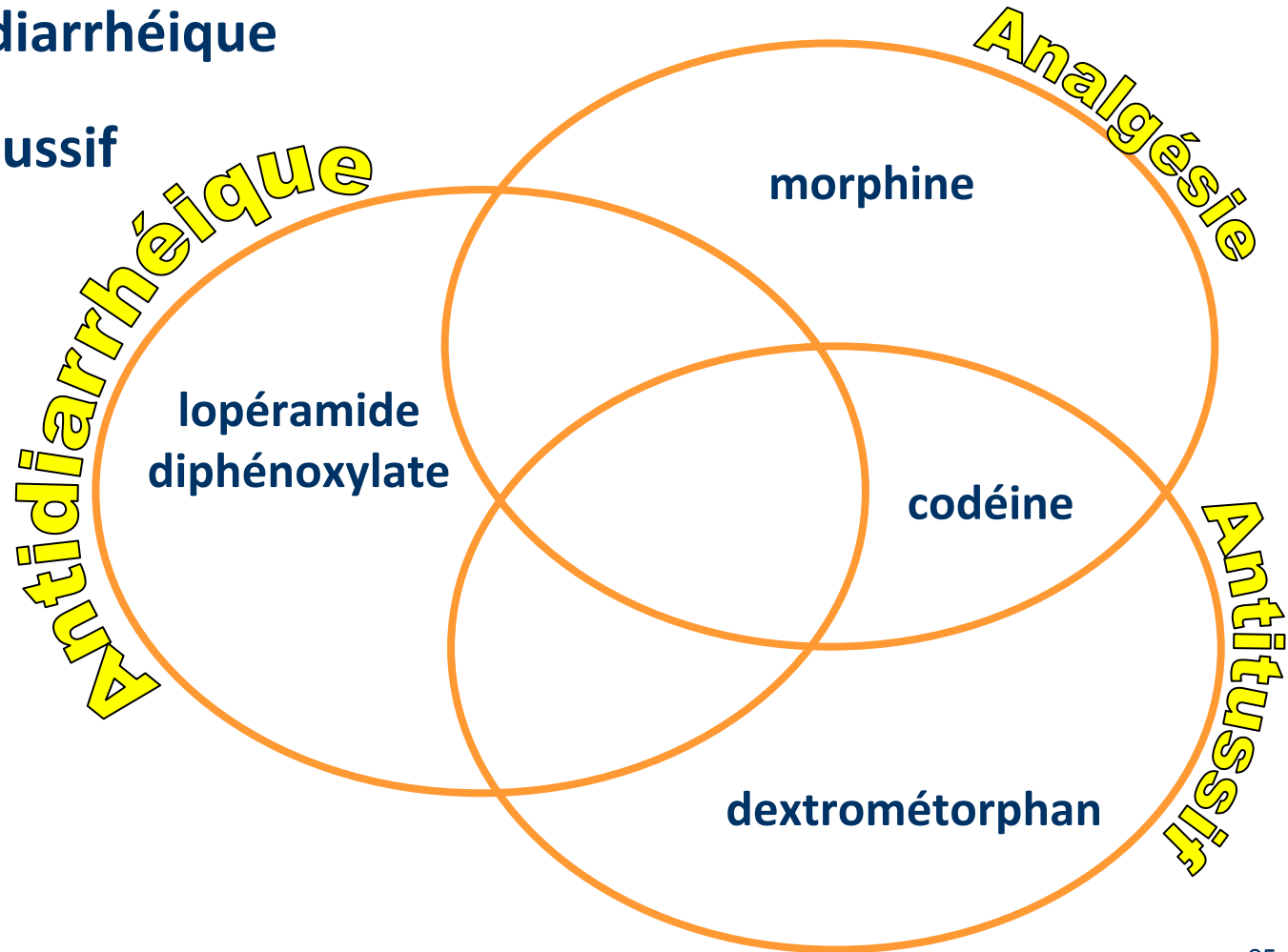
Indications thérapeutiques des opiacés

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
- prurit

} **TOUJOURS!!**, et très
**problématique chez personnes
âgées**

- **Surdosage :**

- Dépression respiratoire
- Hypotension

- **Après administrations répétées :**

- Tolérance et dépendance



Jim Morrison 1943-1971
(overdose héroïne)

Morphine : pharmacocinétique

- **Administration : toutes les voies sont utilisables.**

1. *Voie orale* : effet de premier passage hépatique très important et variable.
Résorption : 30 à 50 %

Pas avec la codéine

2. *Voie intra-veineuse*

3. *Voie sous-cutanée*

4. *Voie intra-thécale (plus rare)*

*Voie orale : Sulfate de M
Autres : Chlorhydrate de M*

- **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 (Glucurono-conj)**. → Métabolite actif
- **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 : comprimés enrobés. Aussi des pompes à morphine (inject).

Standard : 10 mg toutes les 4 heures

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 dépression 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

Katzung, 1998

Les opiacés : usages et particularités

Morphine (sulfate et chlorhydrate)

- '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
- Avantage : pharmacocinétique rapide = titrage facilité

Préparation magistrale standard :
"sirop de morphine"

R/ Morphine chlorhydrate trois cent milligrammes
Aqua conservans 300 ml.

Ce sirop se conserve deux semaines à l'abri de la lumière.

Stupéfiant

Codéine (aussi antitussif)

- Bien résorbé par voie orale
- Partiellement métabolisée en morphine (CYP2D6) et dihydrocodéine. *10% patients 'résistants', d'autres sont 'ultrarapides'*
- Efficace pour les douleurs faibles ou modérées
- Très constipant (pas d'utilisation prolongée)
- apparenté : Dihydrocodéine (usage antitussif)
 - analgésie semblable à la codéine
 - risques de nausées et vomissements fréquents

Les opiacés : usages et particularités

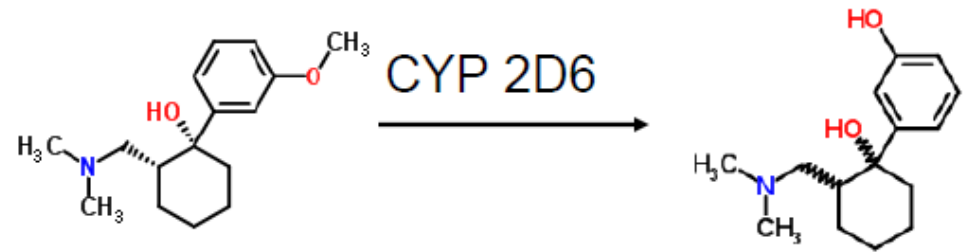
Tramadol

- Analgésie par double mécanisme :
 - Effet opiacé (faible) (isomère *d*-)
 - Augmente la transmission **serotonergique** et **adrénergique** (inhibition recapture) (isomère *l*-)
- Peu d'effets secondaires opiacés
- Mais effets potentiels 5-HT
- Transpiration abondante
- Diminution seuil épileptique

Attention aux associations avec SSRI cfr dépression, risque additivité effet, syndrome sérotoninergique

Tramadol (1978)

deux activités
pharmacologiques dans un
seul composé!

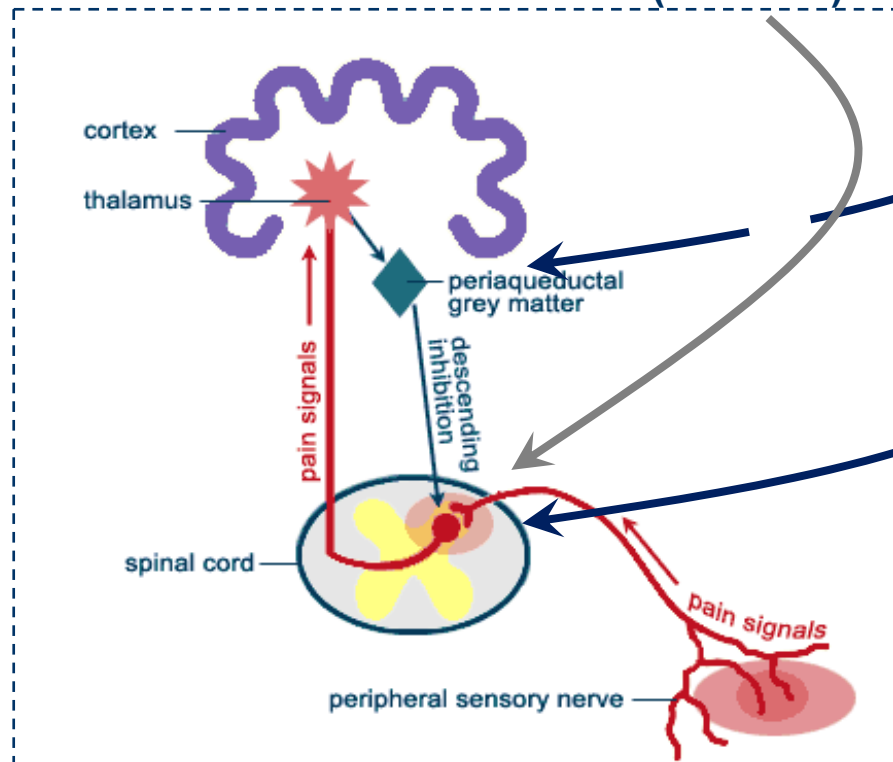


TRAMADOL

Parent drug :
inhibition of inhibition
of NA (isomer-) and
5-HT reuptake
(isomer+)

O-DESMETHYL- TRAMADOL

Metabolite :
intermediate
opioid agonist



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.)
- Mais aussi (et surtout) **en patches!** (3 jours)
- Les effets ne sont pas antagonisés par la naloxone parce que dissociation lente des récepteurs mu
- Analgésique + intérêt en détoxification (doses différentes)

Spécialement réglementé

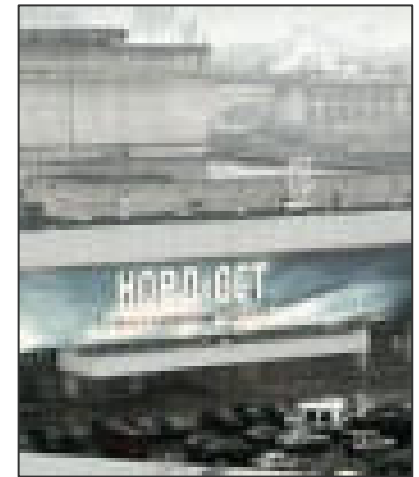
Fentanyl

- 300 fois plus puissant que la morphine.
- Usage en anesthésiologie (en injection)
- **Usage analgésique en patches** (voie transdermique) ayant un effet pendant 3 jours
- **NEW 06/2011 ! : usage en sublingual.** Rapide (10 min), $\frac{1}{2}$ vie 7h. Douleurs cancéreuses
- New 2012 : fentanyl spray nasal (douleurs paroxystiques)
- Effets anticholinergiques (attention personnes âgées, prostate, glaucome, cognition...)
 - Note : apparenté : rémifentanyl : métabolisme très rapide, action très rapide et brève
 - Note : apparenté : sufentanyl : plus puissant que fentanyl
 - Note : apparenté : alfentanyl : plus faible et plus bref que fentanyl



Stupéfiant

27 octobre 2002



Unexpected "Gas" Casualties in Moscow:
A Medical Toxicology Perspective

Carfentanil ?

Les opiacés : patches

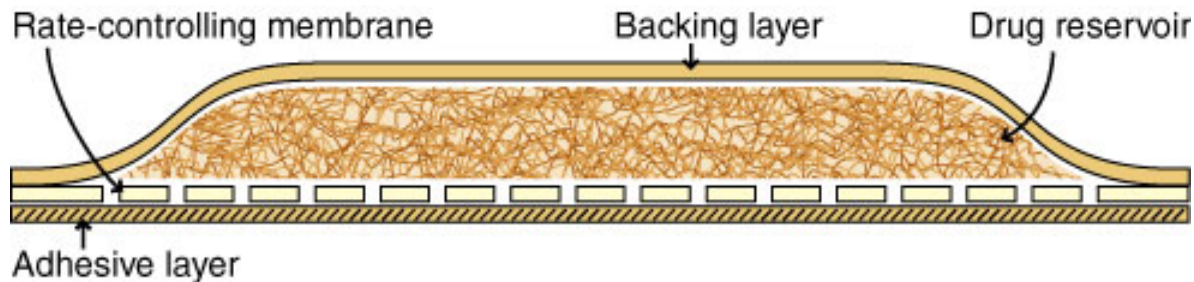
Fentanyl et Buprénorphine


Avantages :

Et depuis peu, Fentanyl

- compliance du patient
- facilité d'usage
- peu d'abus (>< toxicomanie)
- concentration plasmatique constante
- conservation
- d'abord stabiliser l'effet opianalgésique (morphine)

Mais.... le prix ! ± € 10.00/patch



New : aussi
Butorphanol 
en spray nasal

Les opiacés : sub-lingual

Buprénorphine (usage sub-lingual)

Double indication :

- Prise en charge de la toxicomanie

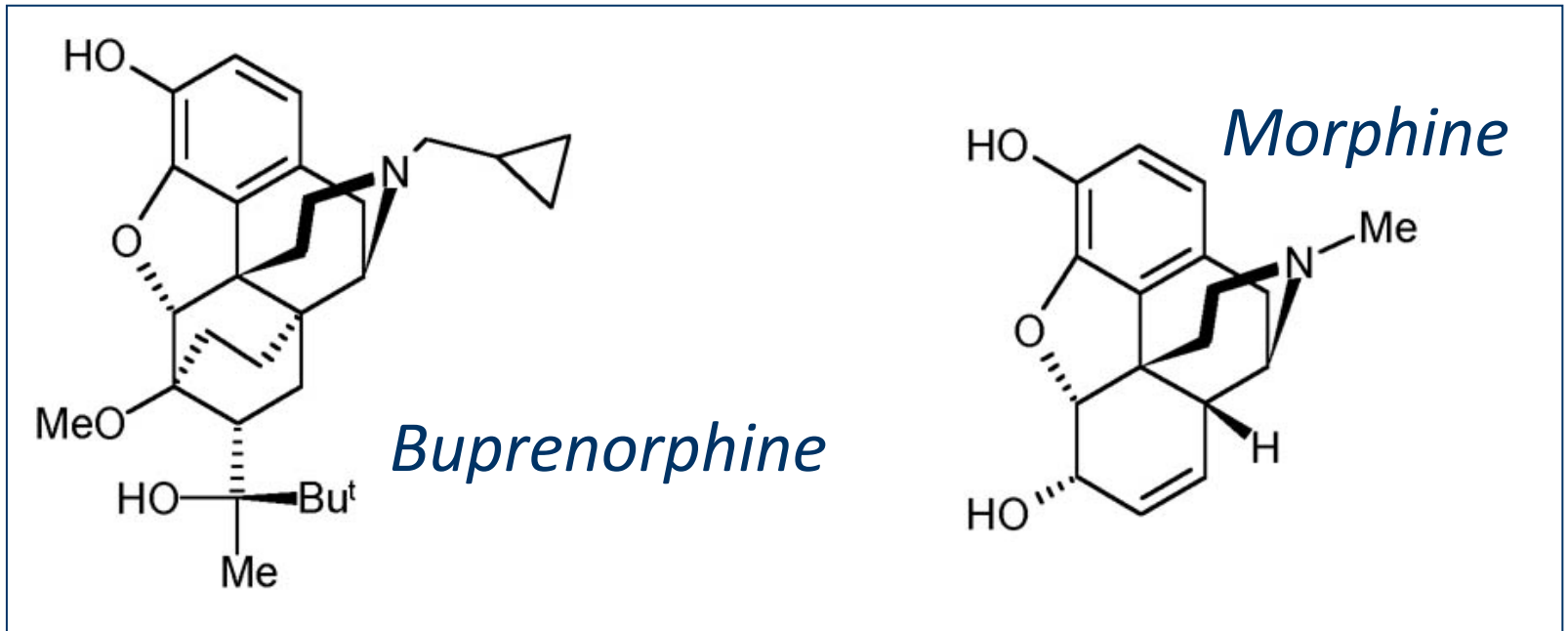
(Subutex[®])

- traitement de la douleur

(Temgesic[®])

Subutex (Schering-Plough)		
[buprénorphine]		
compr. (subling.)		
€	7 x 0,4 mg	Rx b
€	7 x 2 mg	Rx b
€	7 x 8 mg	Rx b
(pour le traitement de substitution chez les toxicomanes)		
(médicament spécialement réglementé)		
Temgesic (Schering-Plough)		
[buprénorphine]		
compr. (subling., séc.)		
€	20 x 0,2 mg	Rx b
€	50 x 0,2 mg	Rx b
amp. i.m. ou i.v.		
€	5 x 0,3 mg/1 ml	Rx
<i>Posol.</i>		
- <i>subling.</i> : 0,2 à 0,4 mg toutes les 6 à 8 h		
- <i>i.m. ou i.v. lente</i> : 0,3 à 0,6 mg toutes les 6 à 12 h		
(médicament spécialement réglementé)		

Jacob et al., 1979 Mixed agonist-antagonist opiates and physical dependence. Br J Clin Pharmacol. 1979;7 Suppl 3:291S-296S



Remarque : ne pas confondre

notion **d'activité mixte** agoniste/antagoniste

Pentazocine : agoniste kappa et antagoniste mu

notion **d'agonisme partiel**

Buprénorphine : agoniste partiel mu

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)



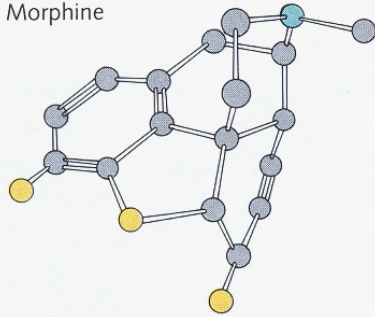
note : Naltrexone, autre antagoniste pur.

- Durée d'action prolongée
 - Voie orale (usage après la phase initiale de désintoxication avec Naloxone)
 - Usage chronique 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.
 - NEW : association Oxycodone + Naloxone. (ago puissant et donc STUPEFIANT). Idem association Buprénorphine+Naloxone per os.

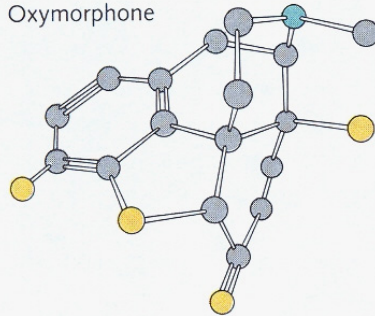
Aussi buprénorphine + naloxone

Agonists

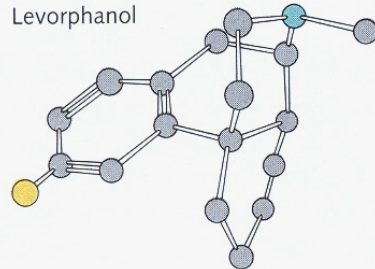
Morphine



Oxymorphone



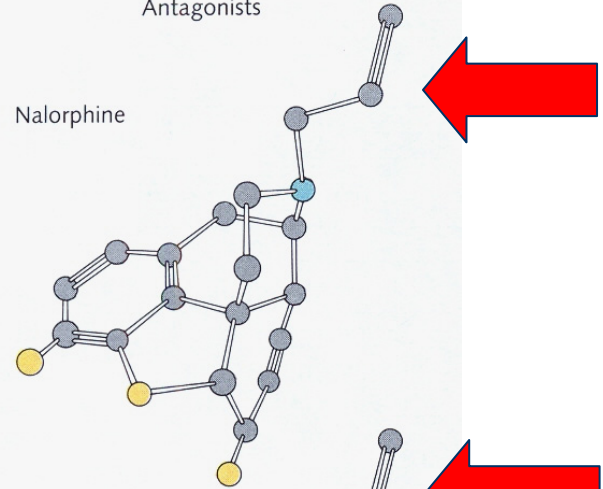
Levorphanol



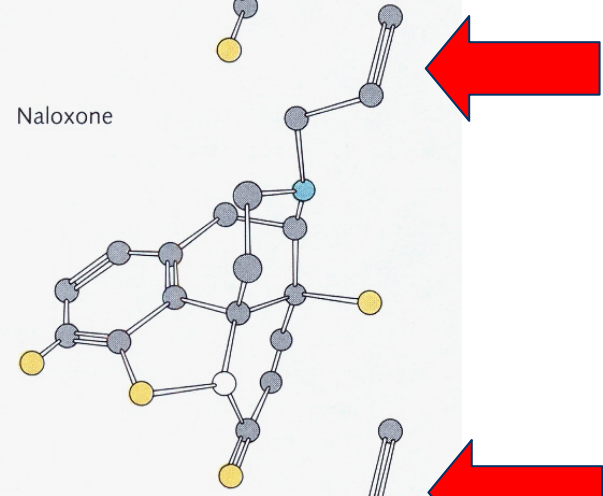
● Carbon ● Nitrogen ● Oxygen

Antagonists

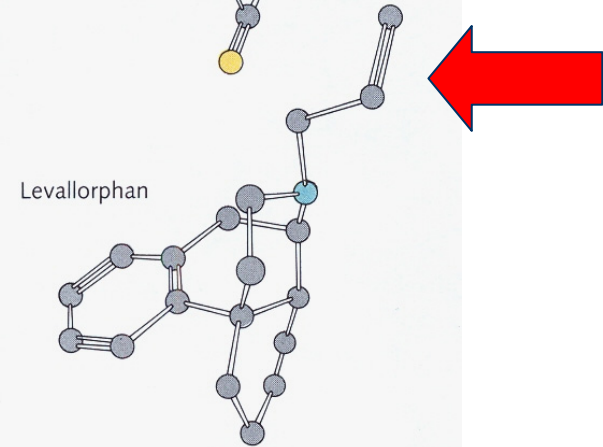
Nalorphine



Naloxone



Levallorphan



Chapitre 1 en résumé :

Les opiacés

Analgésiques puissants

morphine

méthadone

bézitramide

buprénorphine

dextromoramide

fentanyl

piritramide

Analgésiques de puissance intermédiaire

péthidine

pentazocine

tilidine

tramadol

Analgésiques peu puissants

codéine

dihydrocodéine

dextropropoxyphène

Les antagonistes

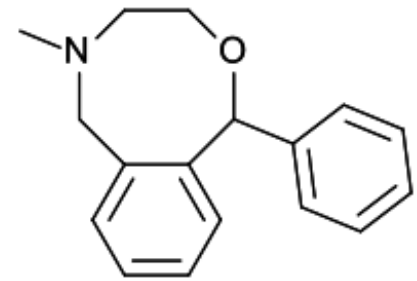
naloxone

nalotrexone



Nefopam

Nefopam



- Nefopam is a centrally-acting but **non-opioid** analgesic drug of the benzoxazocine chemical class
- widely used for the relief of moderate to severe pain as an **alternative to opioid analgesic drugs**.
- additional action in the prevention of shivering, which may be a side effect of other drugs used in surgery.
- Nefopam at a dose of 30–120 mg is
 - **significantly more effective than aspirin as an analgesic**
 - around **a third to half the potency and slightly less effective as an analgesic compared to morphine**
 - has **much less abuse potential**, and so is useful either as an alternative to opioids, or as an adjunctive treatment for use alongside opioid(s) or other analgesics.

effets anticholinergiques

- **6.2.3. Effets indésirables anticholinergiques**

- Certains médicaments sont classés dans ce Répertoire comme “anticholinergiques” (syn. antagonistes des récepteurs muscariniques ou atropiniques) étant donné que l'effet recherché avec ces médicaments repose sur cet effet anticholinergique. Il s'agit du bromhydrate de butylhyoscine en cas de crampes abdominales, des anticholinergiques en cas de problèmes vésicaux, des anticholinergiques en cas d'asthme et de BPCO, des anticholinergiques en cas de maladie de Parkinson, de certains mydriatiques et cycloplégiques, de l'atropine. Bon nombre d'autres médicaments ont des propriétés anticholinergiques mais ne sont pas utilisés pour ces propriétés; ils sont néanmoins également associés à des effets indésirables anticholinergiques. Il s'agit surtout de certains antidépresseurs (surtout les ATC et apparentés mais aussi certains ISRS et inhibiteurs de la MAO), de certains antihistaminiques H1 (surtout la prométhazine, la diphenhydramine, l'hydroxyzine, la chlorphénamine, la cétirizine, la loratadine, la méclozine), de certains antipsychotiques (surtout les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide, la rispéridone), du baclofène, de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine, du disopyramide, du néfopam et de la tizanidine.
- Les effets indésirables anticholinergiques centraux se traduisent surtout par des vertiges, rarement de la confusion, avec ou sans agitation. Les effets indésirables anticholinergiques périphériques se manifestent surtout sous forme d'une sécheresse de la bouche et des yeux, une diminution de la sudation, des nausées et de la constipation, une mydriase et des troubles de l'accommodation, de la rétention urinaire; rarement, une tachycardie et des arythmies.
- Les principales contre-indications des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont: le glaucome par fermeture de l'angle, l'œsophagite par reflux, la sténose du pylore, l'atonie intestinale, l'iléus paralytique, la colite ulcéreuse sévère, la myasthénie grave (sauf pour combattre les effets cholinergiques des inhibiteurs des cholinestérases).
- La prudence est surtout de rigueur chez les enfants et les personnes âgées car ils sont plus sensibles aux effets indésirables; une diminution de la dose peut être indiquée. D'autres situations à risque sont l'hypertrophie prostatique, la diarrhée, l'hyperthermie, la tachycardie (p. ex. due à une hyperthyroïdie ou à une insuffisance cardiaque), l'hypertension artérielle et l'infarctus du myocarde.