

Pharmacologie du système nerveux

Chapitre 1

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

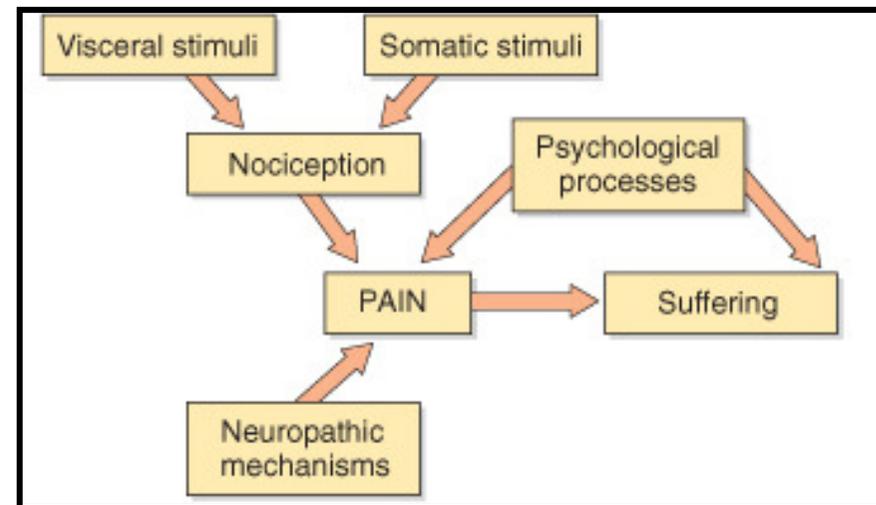
Favorise la cicatrisation, la récupération

Types :

par excès de nociception, neurogène, psychogène, cancéreuse

Origines :

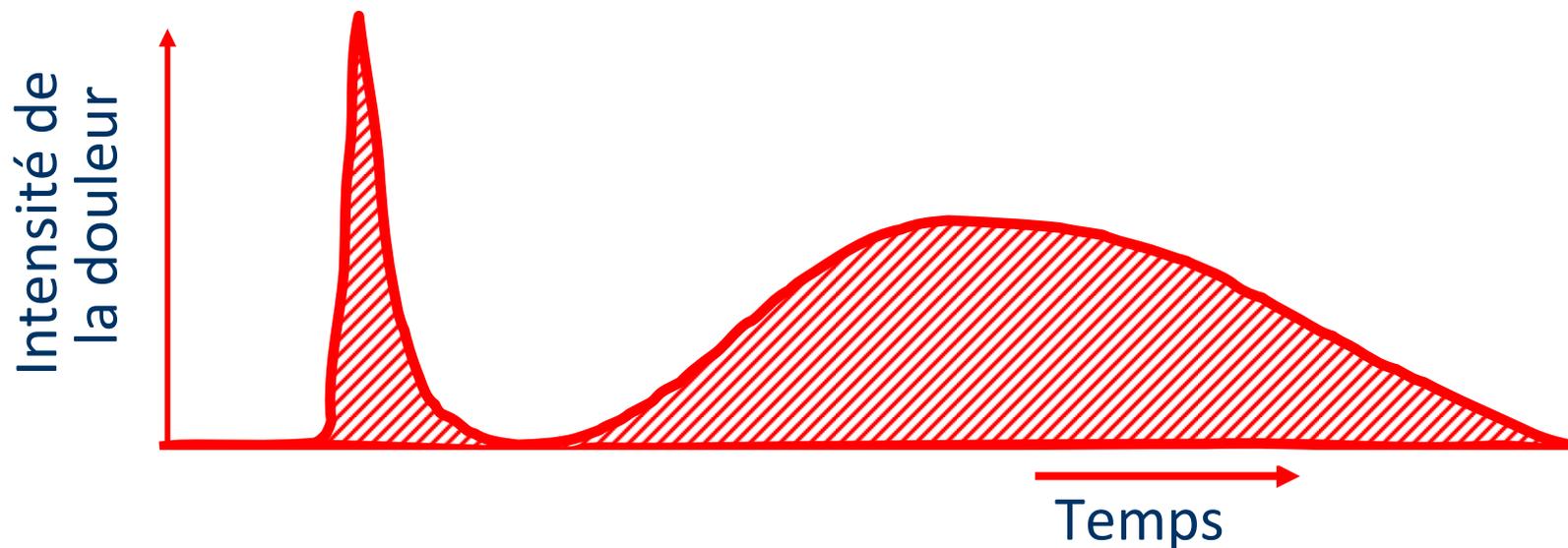
Peau, viscères, muscles squelettiques, articulations, méninges (et tronc cérébral), tumeurs



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)

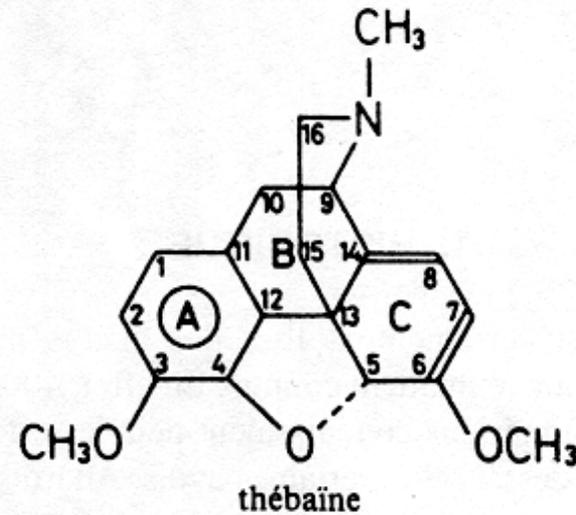
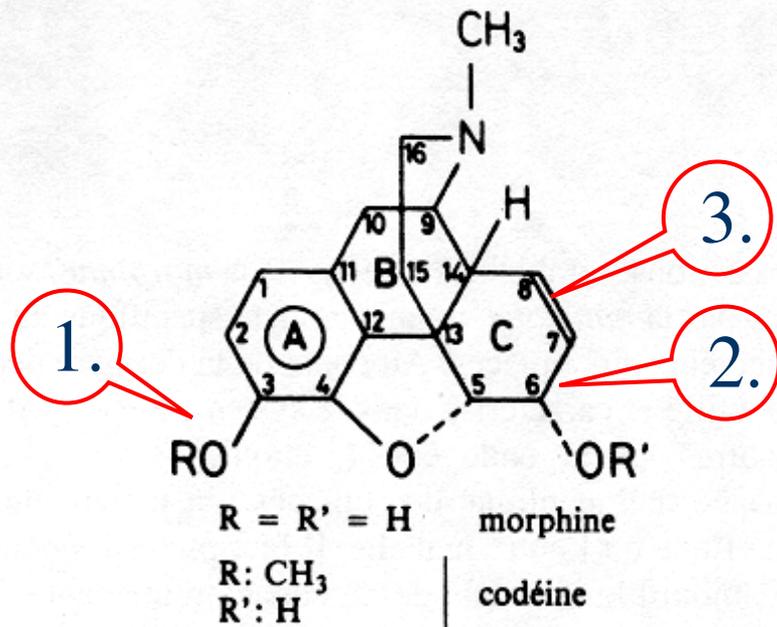
Analgésie (+)

Dérivés Benzylisoquinoléines

- Papavérine
- Noscapine

Analgésie (-)

Chimie des alcaloïdes naturels de l'opium



Altérations de structure modifient la pharmacocinétique

- Alkyl en (1) diminue l'activité analgésique
- Acyl en (1) augmente l'activité analgésique
- Oxydation en (2) augmente l'activité analgésique
- La réduction de la double liaison (3) réduit l'activité

**Utilisée en
hémisynthèse**

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

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-Arg⁶-Phe⁷

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

Dérivés de la prodorphine

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)

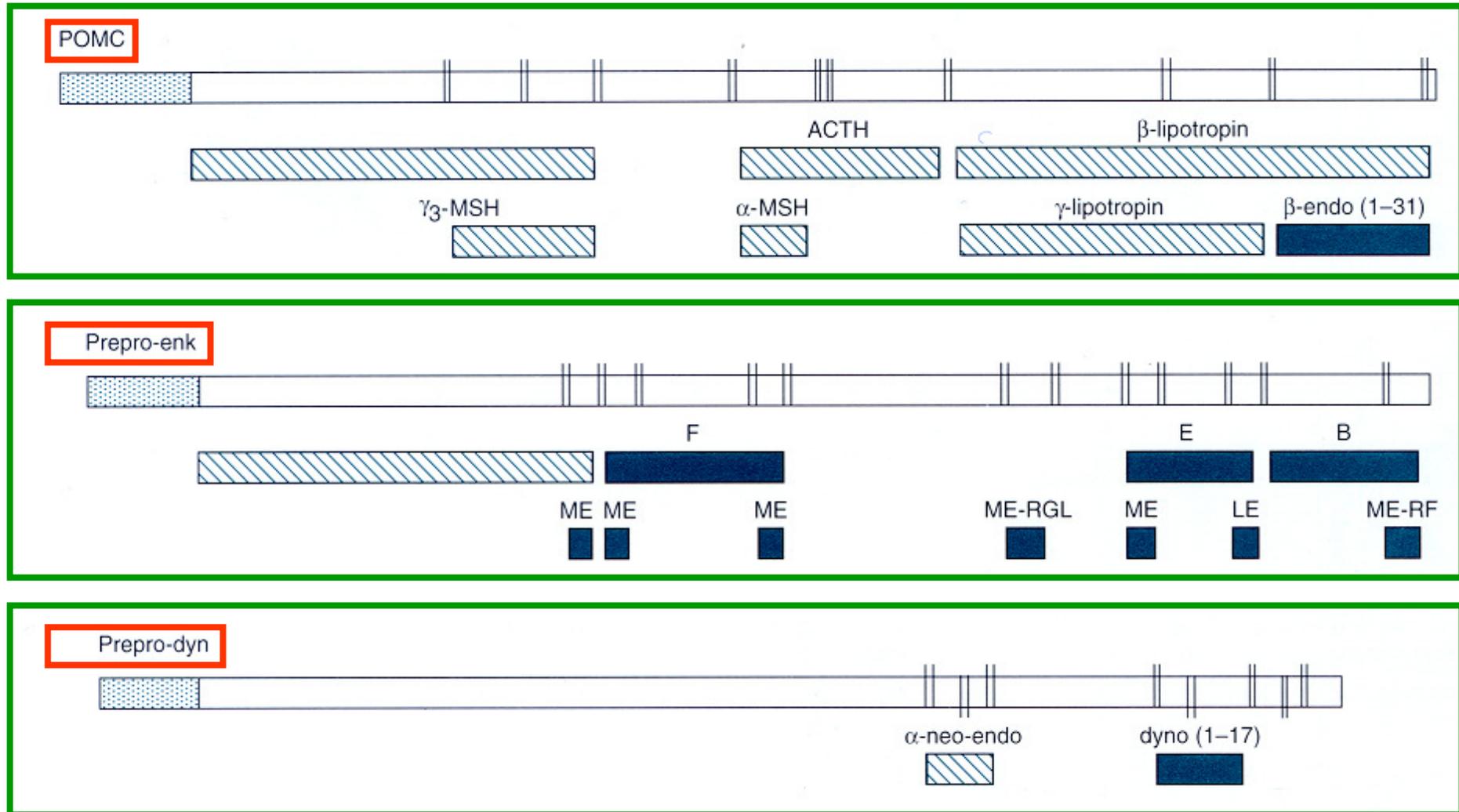
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

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... désuète (?)

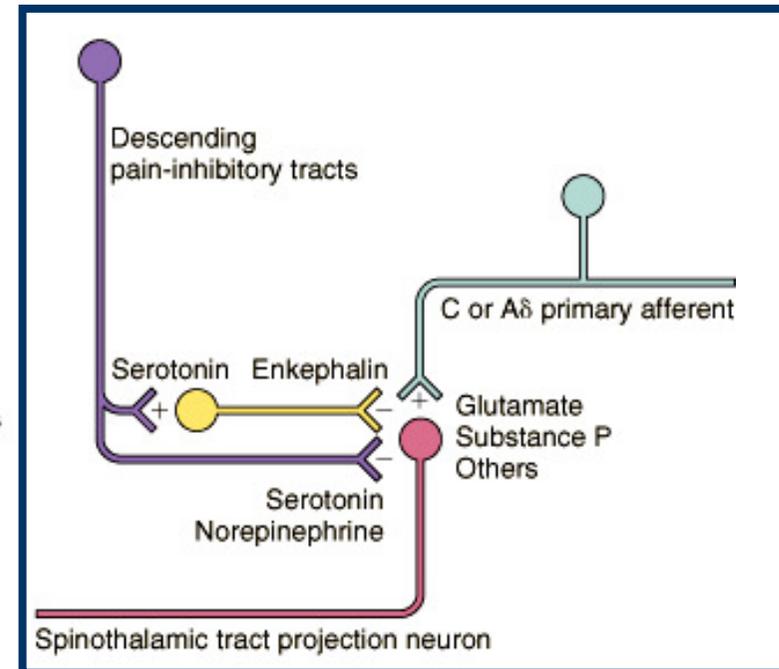
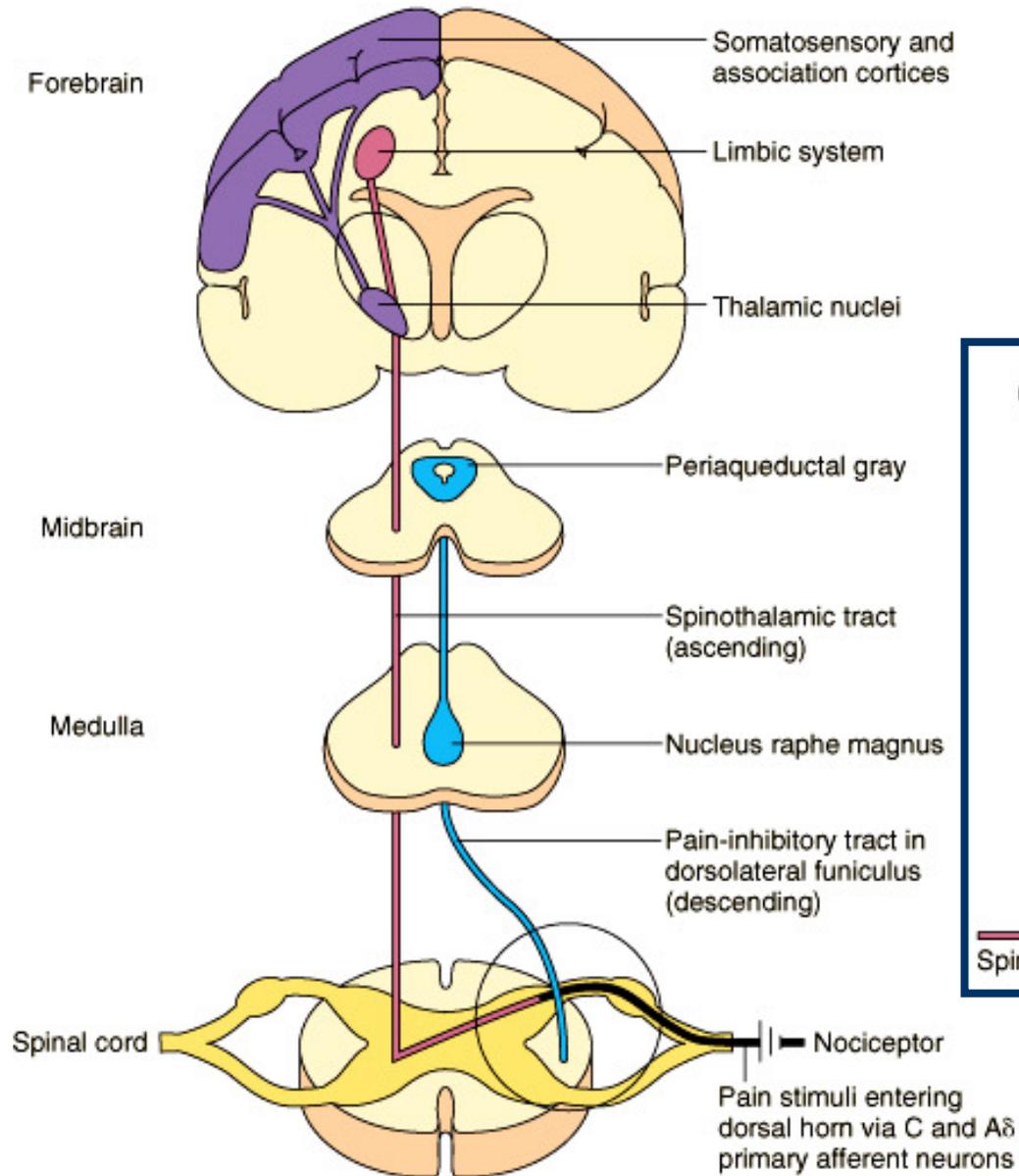
Finalité : induire l'analgésie 'in situ' en favorisant l'activité des peptides endogènes, en inhibant les enzymes (protéases) qui dégradent les enképhalines.

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

Les voies ascendantes et descendantes de la douleur



Les voies descendantes de la douleur

RAPPEL

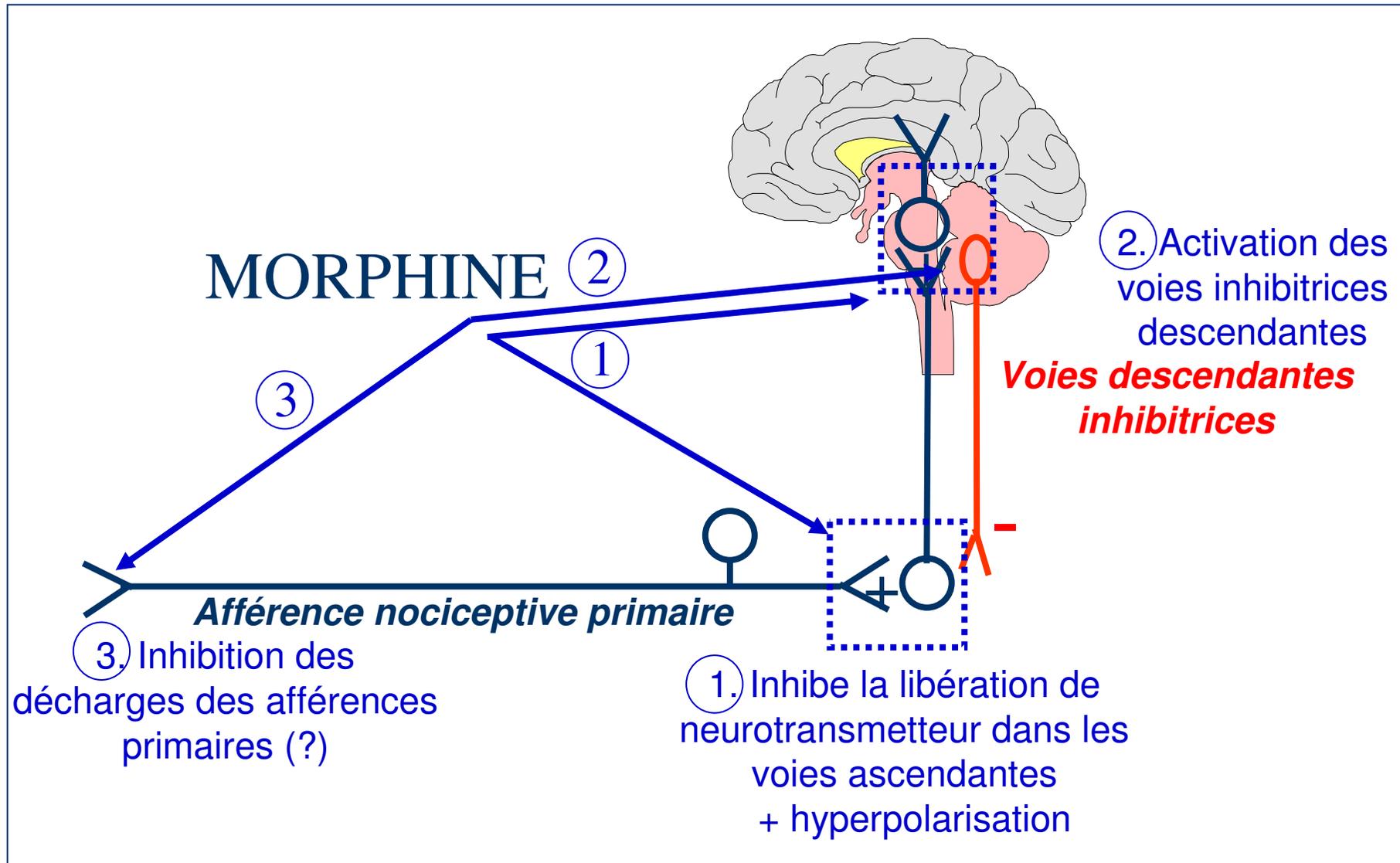
Plusieurs régions supérieures sont impliquées

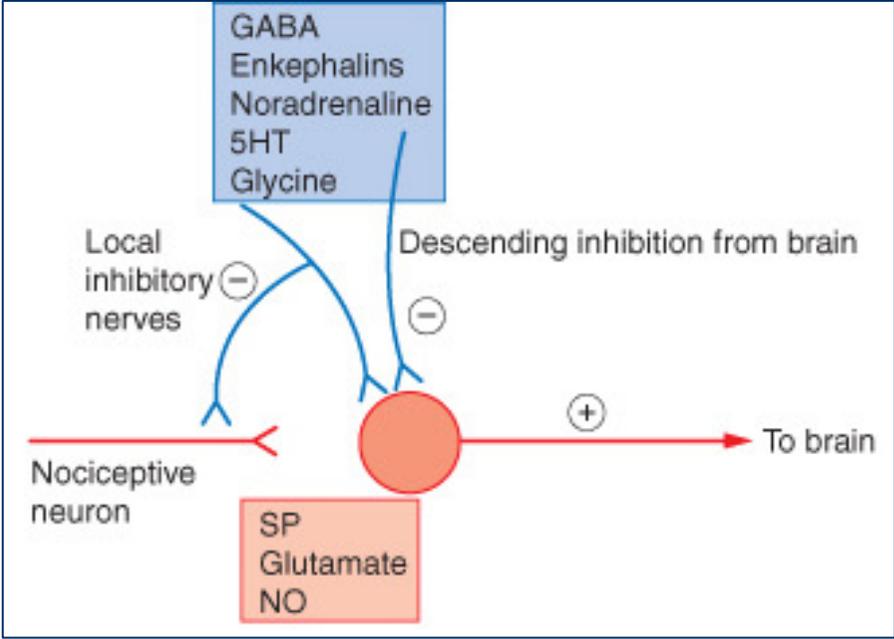
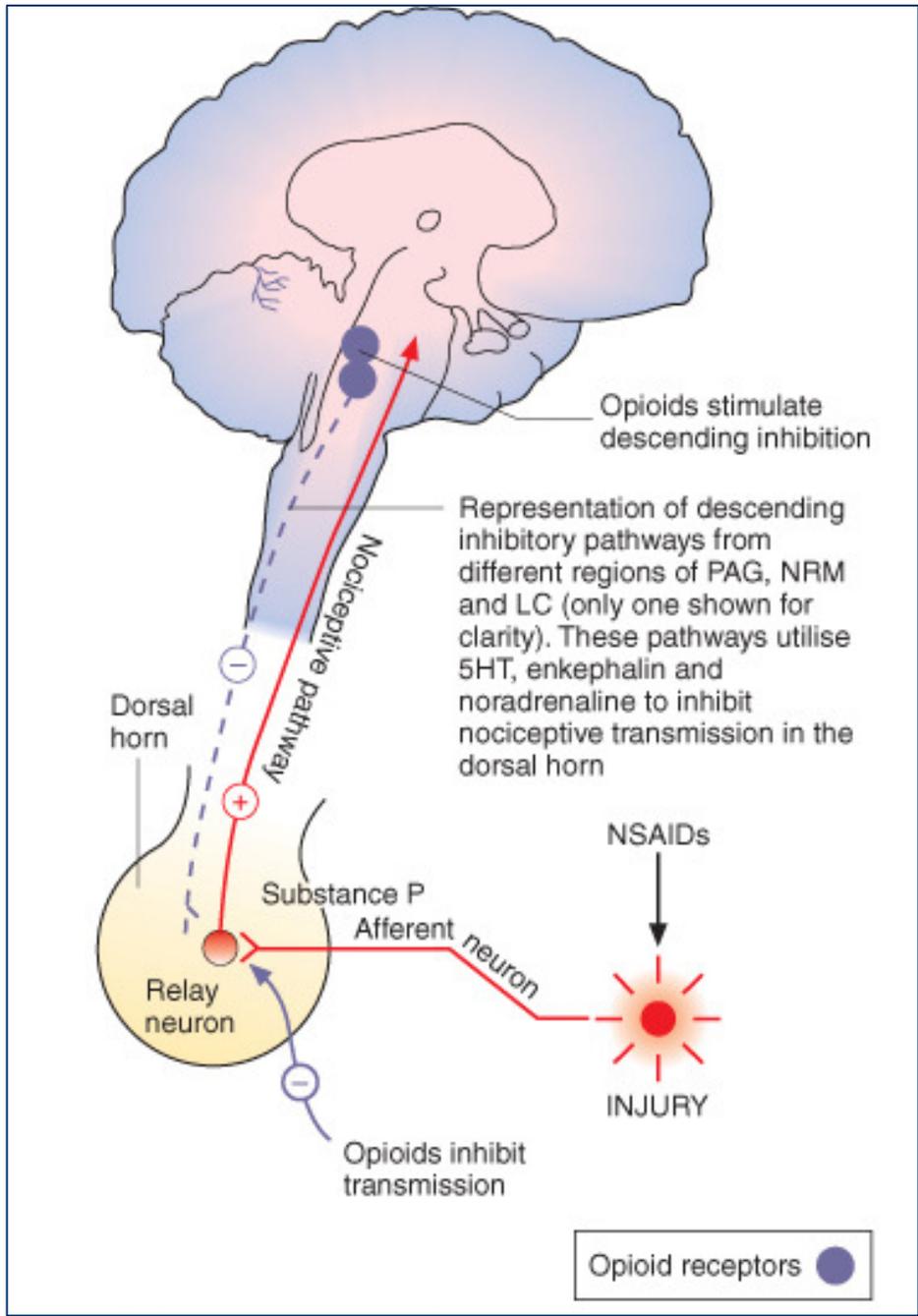
- Cortex et hypothalamus
- Mésencéphale
(substances grises péri-aqueducule et périventriculaire)
- Bulbe
(noyau raphé et bulbe rostroventral)
reçoivent des influx **sérotoninergique** et noradrénergique
des systèmes mésencéphaliques

qui projettent sur les relais de la corne dorsale

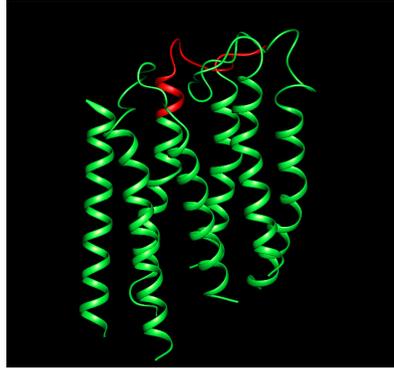
où s'opère un contrôle inhibiteur sur des neurones et interneurones nociceptifs

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

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

Mécanismes moléculaires impliqués dans les effets des opiacés

Mu

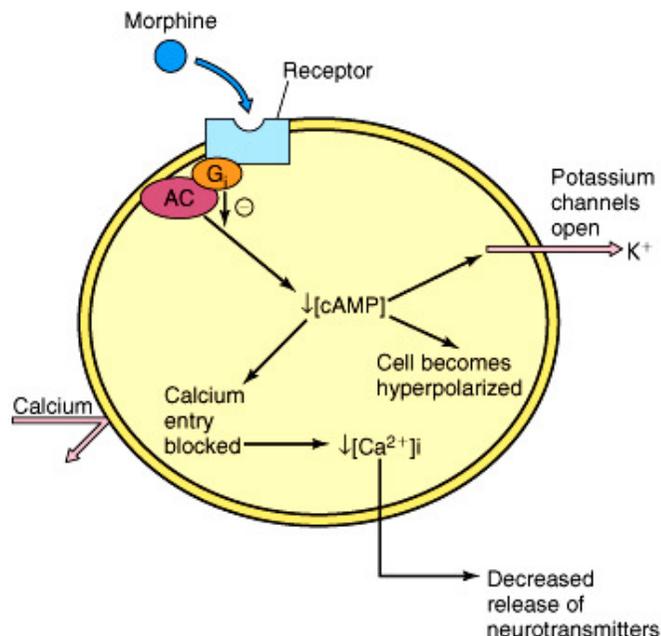
Delta

Kappa

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

- Activation de canaux K^+ hyperpolarisants

- Inhibition de canaux Ca^{2+}



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

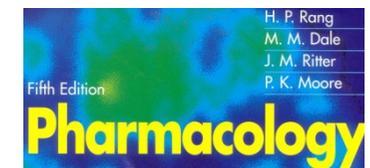
- Analgésie spinale (δ_1)
- Analgésie supra-spinale (δ_2)
- Dépression respiratoire
- Nausée, vomissements

• Récepteur Kappa

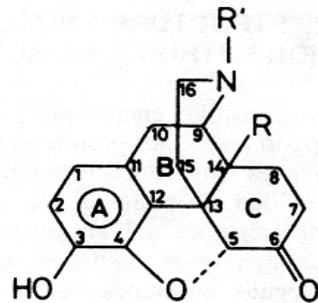
- Analgésie spinale
- Analgésie périphérique
- Myosis
- Sédation
- Dysphorie

Implications fonctionnelles des récepteurs aux opiacés

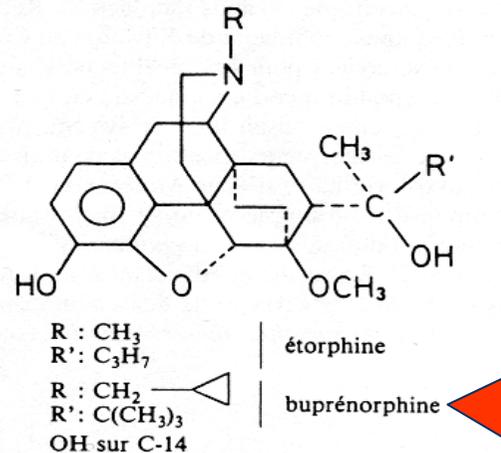
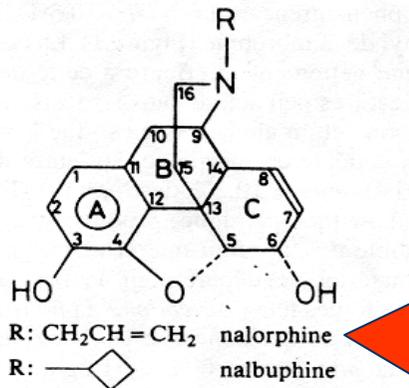
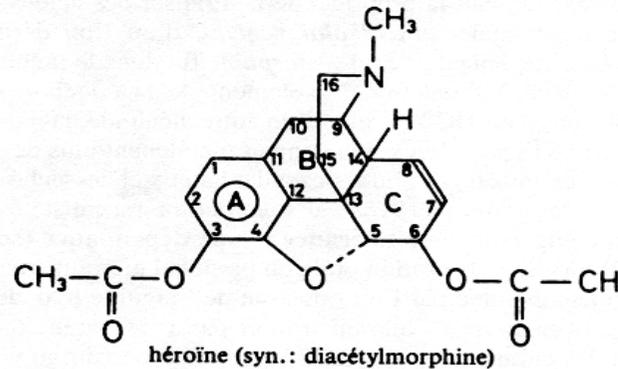
	μ	δ	κ
Analgesia			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Peripheral	++	-	++
Respiratory depression	+++	++	-
Pupil constriction	++	-	+
Reduced GI motility	++	++	+
Euphoria	+++	-	-
Dysphoria	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Physical dependence	+++	-	+



Chimie des alcaloïdes morphiniques semi-synthétiques



- | | | |
|---|---------------|---|
| R : H
R' : CH ₃ | hydromorphone | |
| R : OH
R' : CH ₃ | oxymorphone | |
| 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 | ▶ |



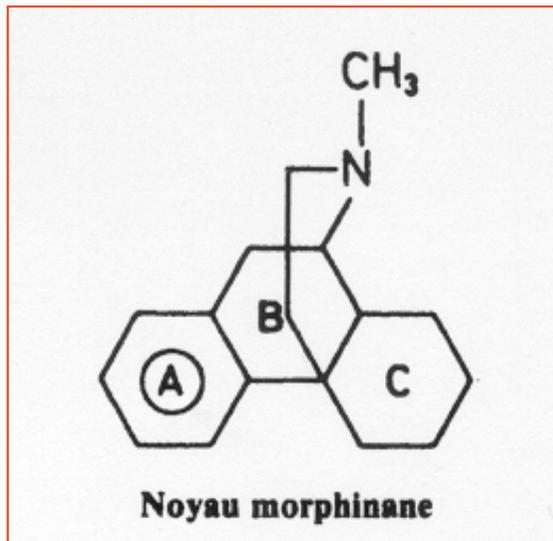
Semi-synthèse :
au départ de la
thébaïne et de
la morphine

Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

Noyau morphinane

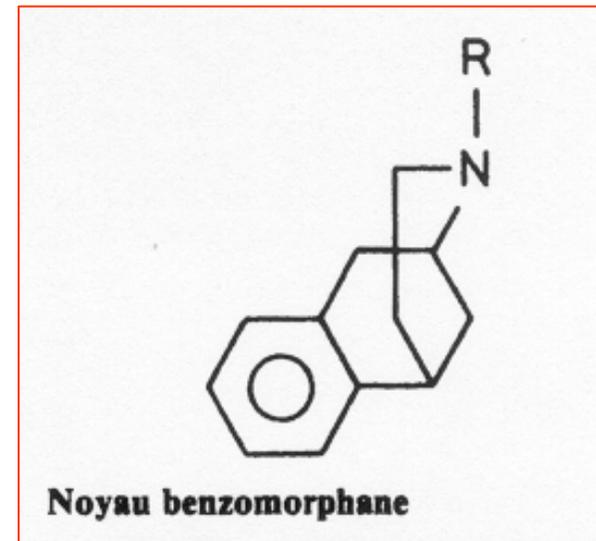
(perte du pont oxygène entre les cycles A et C)

ex : dextrométhorphan (antitussif)



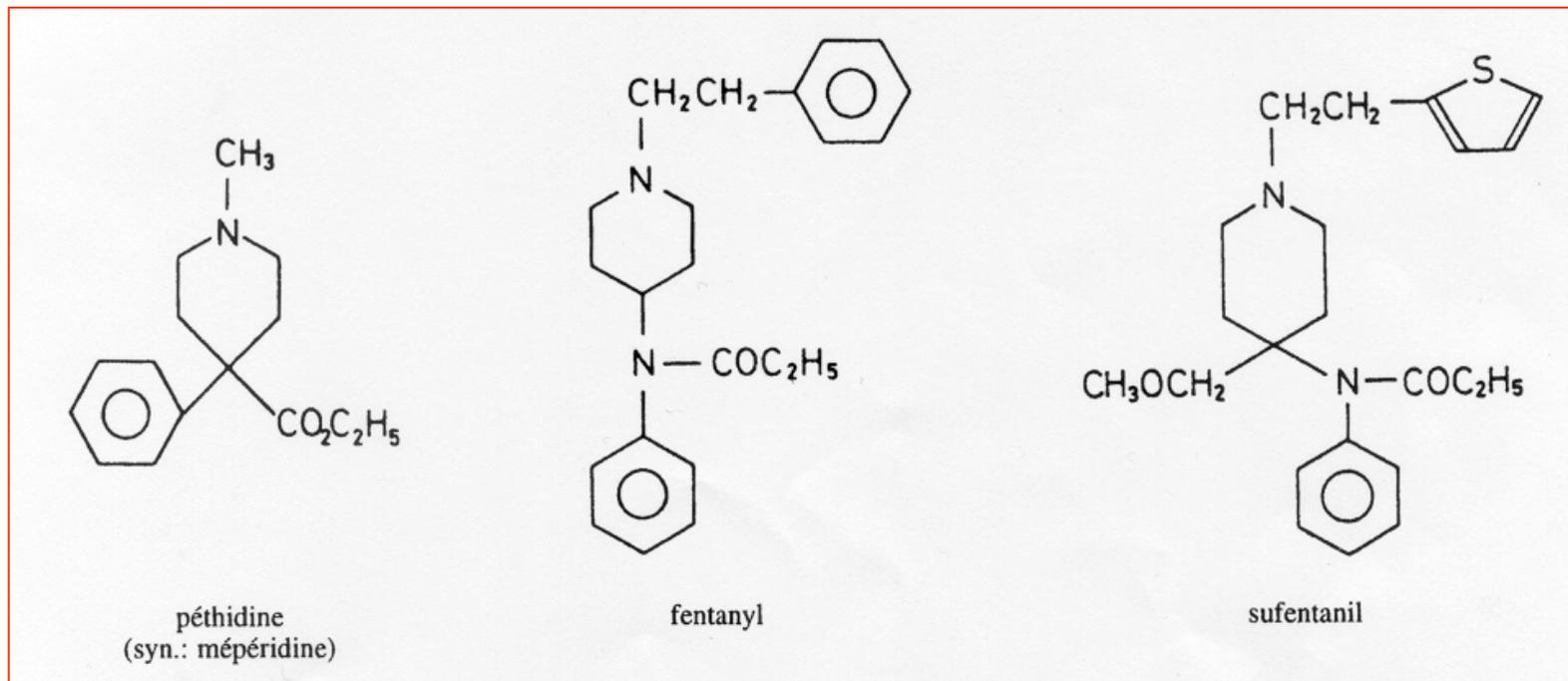
Noyau benzomorphane

ex : pentazocine



Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

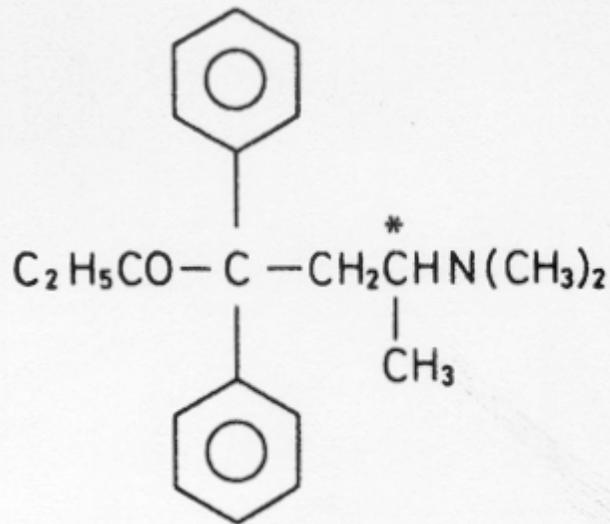
Phénylpipéridines



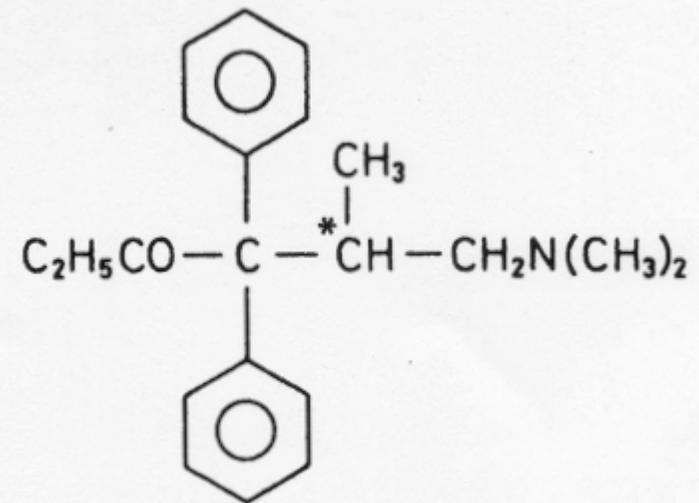
*Aussi des dérivés à activité uniquement périphérique :
diphénoxylate et lopéramide (antidiarrhéiques)*

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
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>	---	--	--

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

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

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**

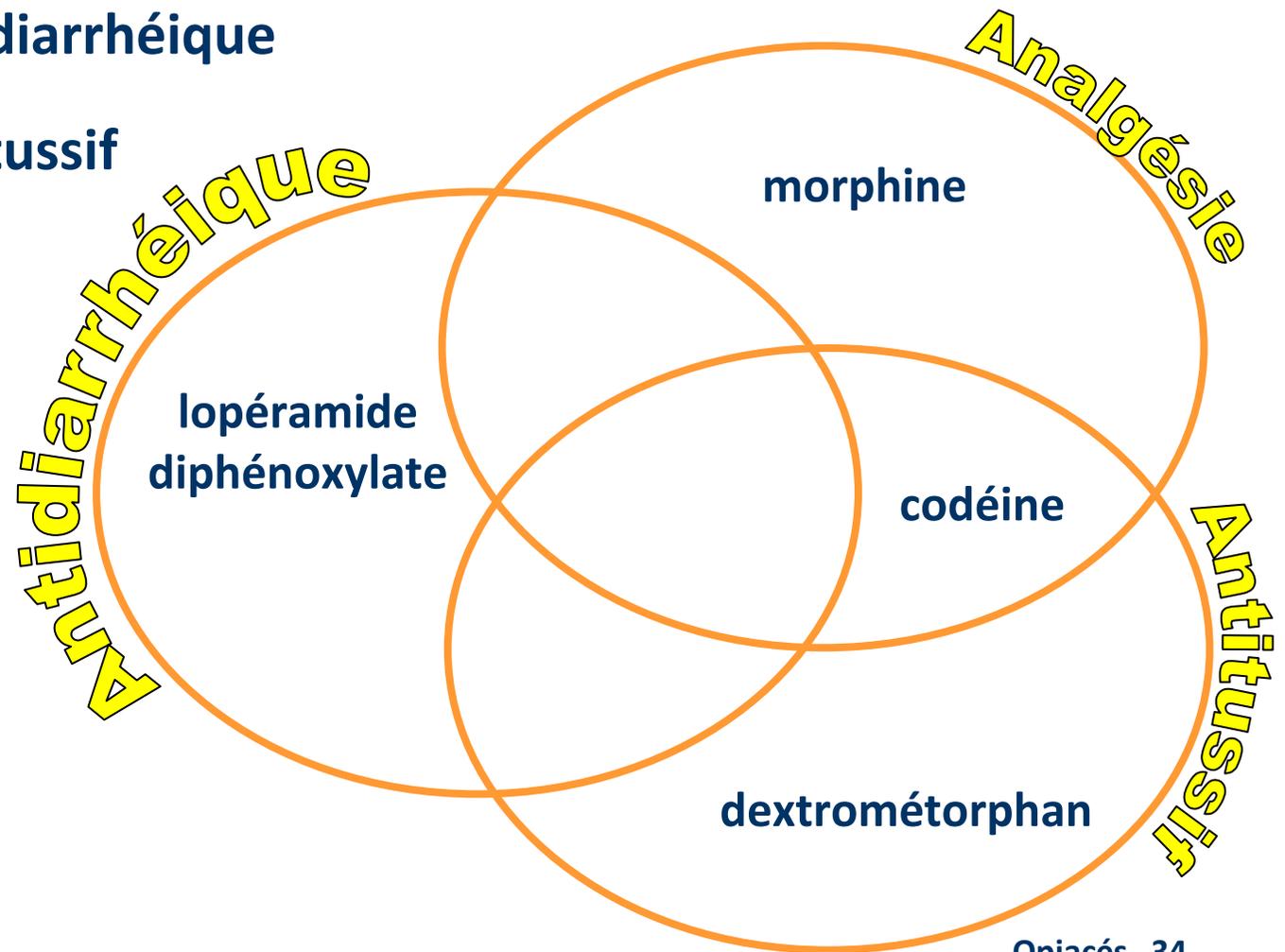
Indications thérapeutiques des opiacés

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

} **TOUJOURS!!**

- **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)*
- **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, pompes!.

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

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

Stupéfiant

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.

Codéine (aussi antitussif)

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

Les opiacés : usages et particularités

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).

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

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

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
- Effets anticholinergiques
 - Note : apparenté : réfentanyl : 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

27 octobre 2002



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

Carfentanil ?

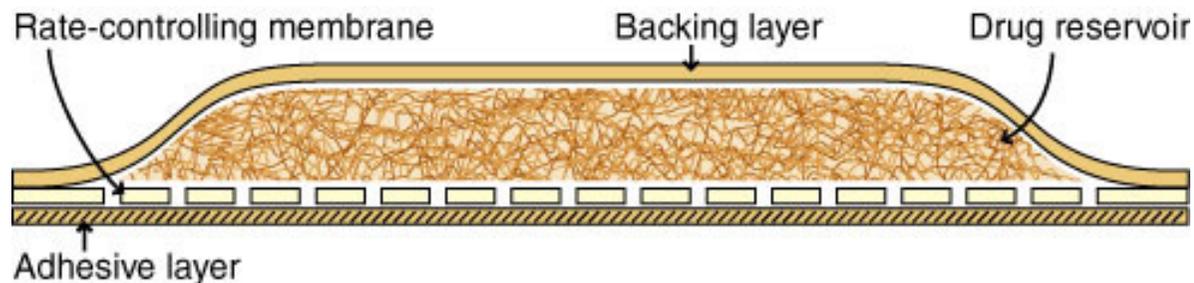
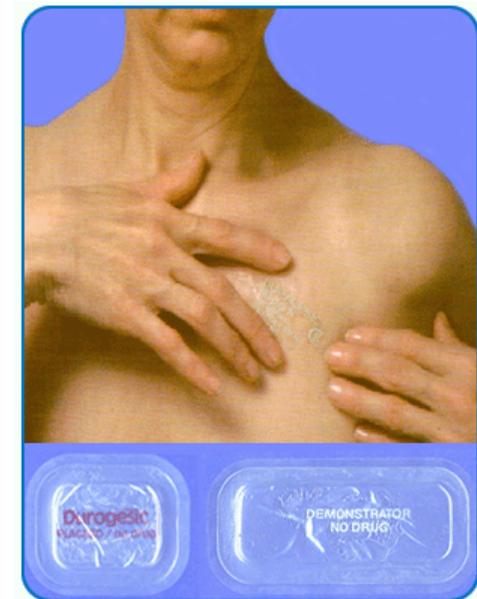
Les opiacés : patches

Fentanyl et Buprénorphine

Avantages :

- compliance du patient
- facilité d'usage
- peu d'abus (>< toxicomanie)
- concentration plasmatique constante
- conservation

Mais.... le prix ! ± € 10.00/patch



New : aussi
Butorphanol
en spray nasal



Les opiacés : sub-lingual

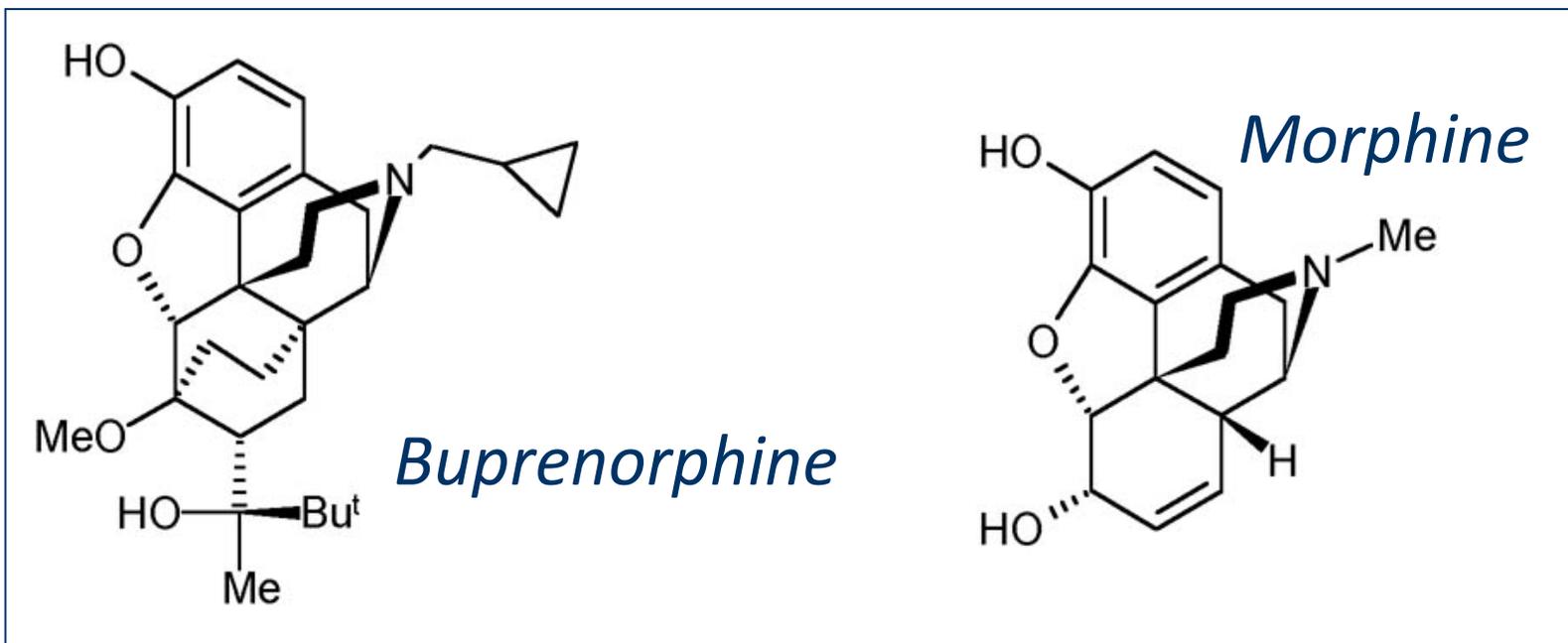
Buprénorphine (usage sub-lingual)

Double indication :

- traitement de la douleur (Temgesic^R)
- Prise en charge de la toxicomanie (Subutex^R)

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

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-a-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

- 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 (?)

Pas en Belgique

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

Naloxone

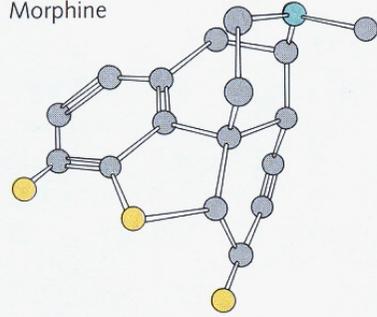
- **ANTAGONISTE** opiacé pur, plus puissant sur les récepteurs mu.
- Administration en urgence par injection i.v.
- Traitement des **intoxications** (overdoses)
- Durée d'action courte, nécessite de répéter l'administration (sinon, symptômes du surdosage réapparaissent 1 à 2 h après injection)
note : Naltrexone, autre antagoniste pur.
 - Durée d'action prolongée
 - Voie orale
 - Usage dans les cures de désintoxications (si le toxicomane accepte !)



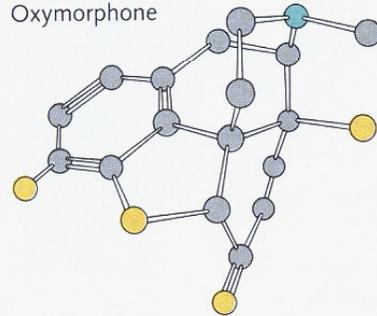
- Association Naloxone + Tilidine (agoniste d'efficacité moyenne) permet d'éviter les abus. Par voie orale
 - Basse dose (dose thérapeutique) : La naloxone est métabolisée par effet de premier passage et n'affecte pas l'action analgésique de la tilidine.
 - Dose élevée (toxicomanes) : L'effet de premier passage pour la naloxone est saturé. Les effets de la tilidine sont antagonisés. La naloxone empêche l'action euphorique de la tilidine.
 - NEW : association Oxycodone + Naloxone. (ago puissant et donc STUPEFIANT)

Agonists

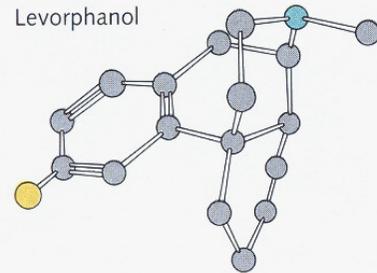
Morphine



Oxymorphone



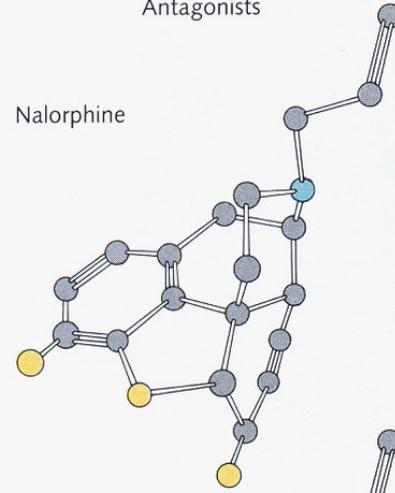
Levorphanol



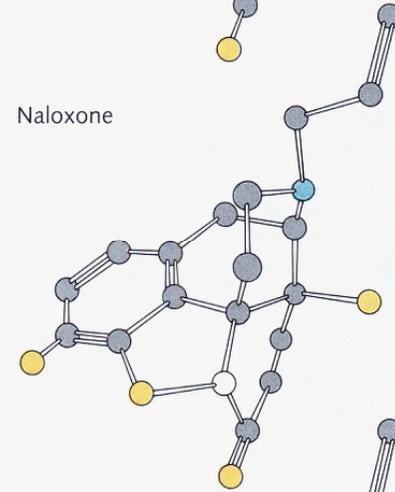
● Carbon ● Nitrogen ● Oxygen

Antagonists

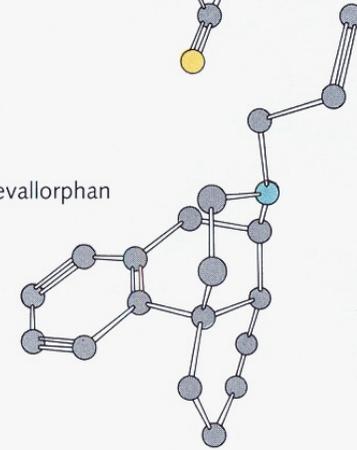
Nalorphine



Naloxone



Levallorphan



Chapitre 1 en résumé :

Les opiacés

Analgésiques puissants

morphine
méthadone
bézitramide
buprénorphine
dextromoramide
fentanyl
piritramide

Analgésiques de puissance intermédiaire

péthidine
pentazocine
tilidine

Analgésiques peu puissants

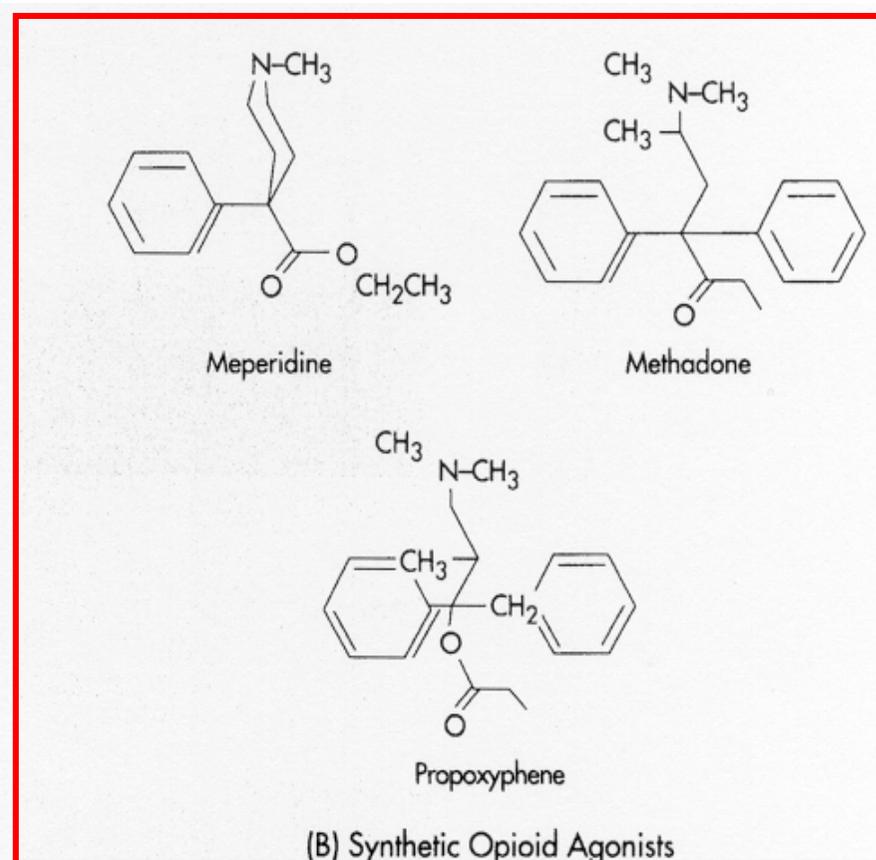
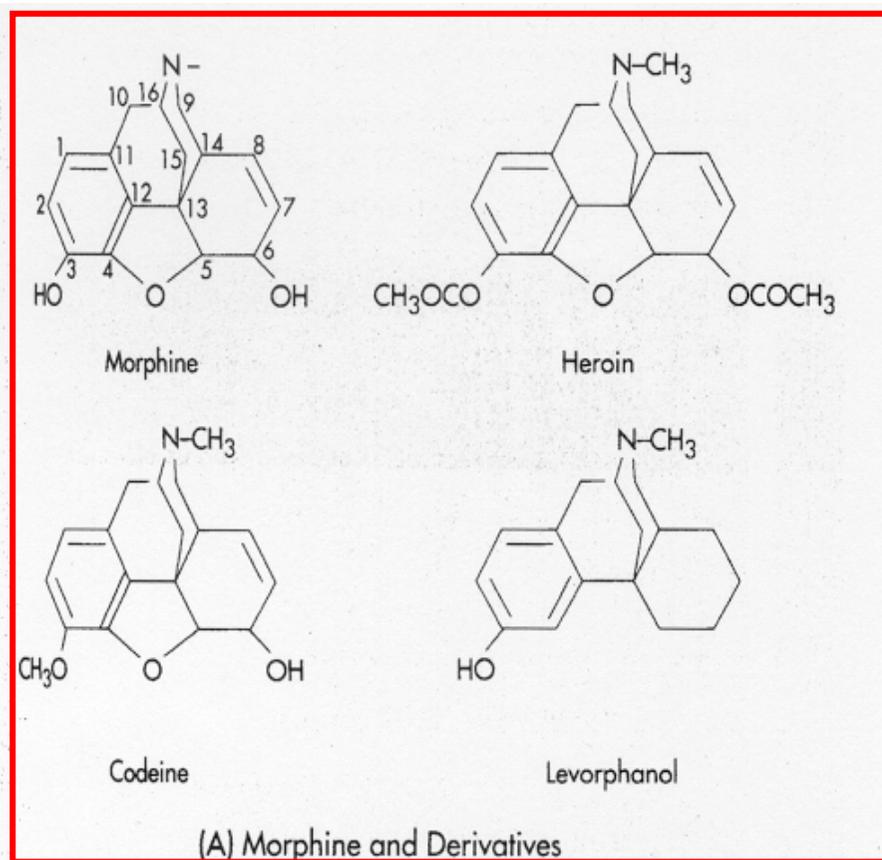
codéine
dihydrocodéine
dextropropoxyphène

tramadol

Les antagonistes

naloxone nalotrexone

Addendum : Chimie des opiacés (1)



Addendum : Chimie des opiacés (2)

