

## Chapitre 1

# Les opiacés et opianalgésiques



Rodin, *Le cri*, 1886

Opiacés 8

## Douleur : introduction

**RAPPEL**

### Définition :

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

### Rôle :

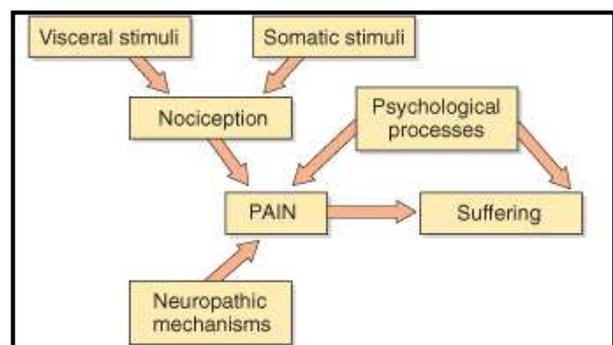
Mécanisme de défense de l'organisme  
Favorise la cicatrisation, la récupération

### Types :

par excès de nociception, neurogène, psychogène, cancéreuse

### Origines :

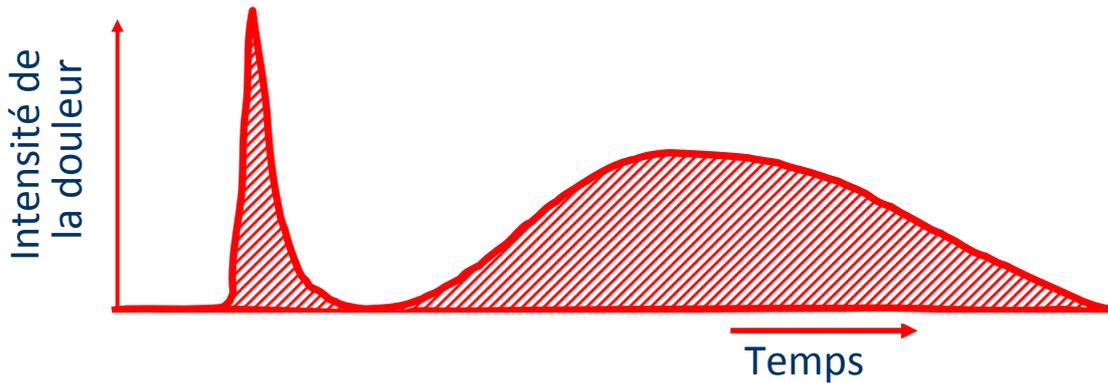
Peau, viscères, muscles squelettiques, articulations, méninges (et tronc cérébral), tumeurs



# Apparition et évolution du stimulus douloureux

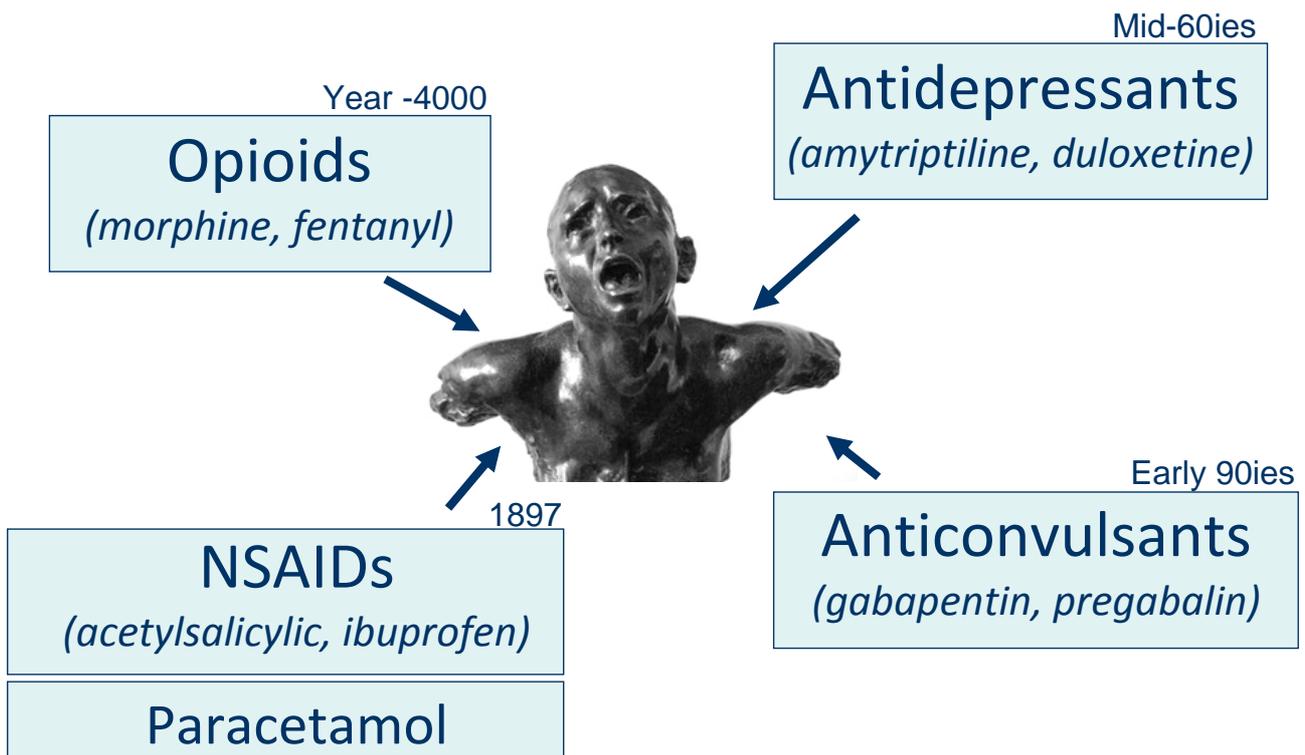
**Douleur primaire** - Aiguë, incisive, localisée  
Fibres A $\delta$  myélinisées (rapides 12-30 m/s)

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



Opiacés 10

## Standards for pain management



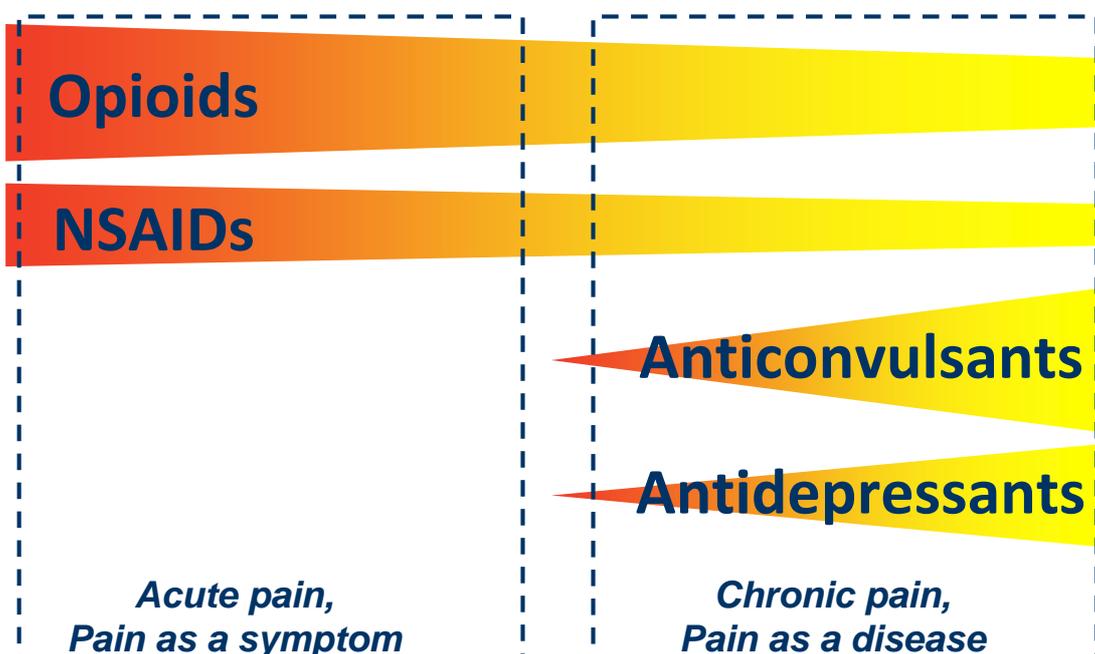
# Les thérapeutiques de la douleur

**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**.

Opiacés 12

## Standards for pain management *Acute vs Chronic*



# Chimie des alcaloïdes dérivés de l'opium



## Opium

### Dérivés Phénantrène

- Morphine
- Codéine
- Thébaïne

(semi-synthétiques : oxycodone, naloxone, étorphine)

**Analgésie (+)**

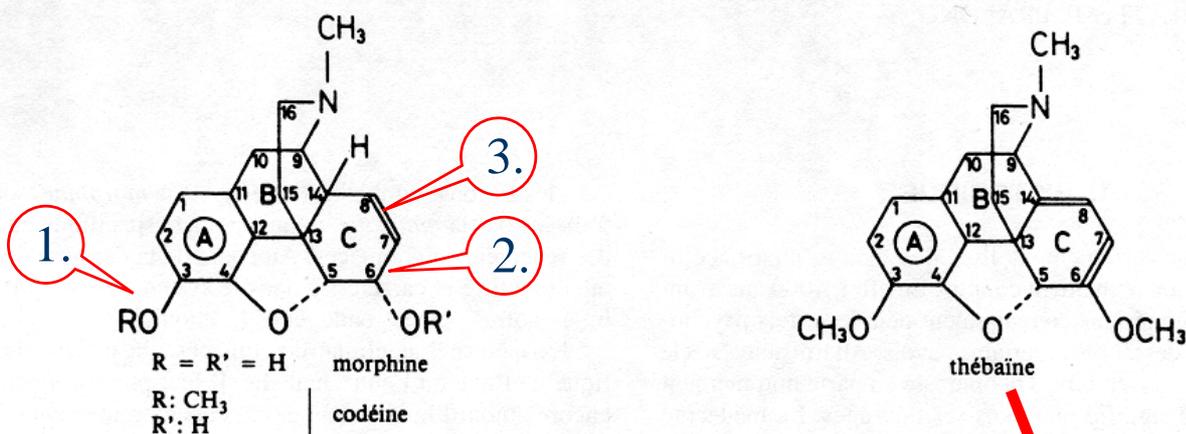
### Dérivés Benzylisoquinoléines

- Papavérine
- Noscapine

**Analgésie (-)**

Opiacés 14

# 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**

Opiacés 15

# Les opiacés endogènes

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

<b>Dérivés de la proenképhaline</b>	
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 <sup>6</sup> -Phe <sup>7</sup>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe
<b>Dérivés de la prodynamorphine</b>	
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
dynamorphine A-(1-8)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile
dynamorphine A- (1-17)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Trp-Asp-Asn-Gln
dynamorphine B-(1-13)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
<b>Dérivés de la POMC (pro-opiomélanocortine)</b>	
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

Opiacés 16

## 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.

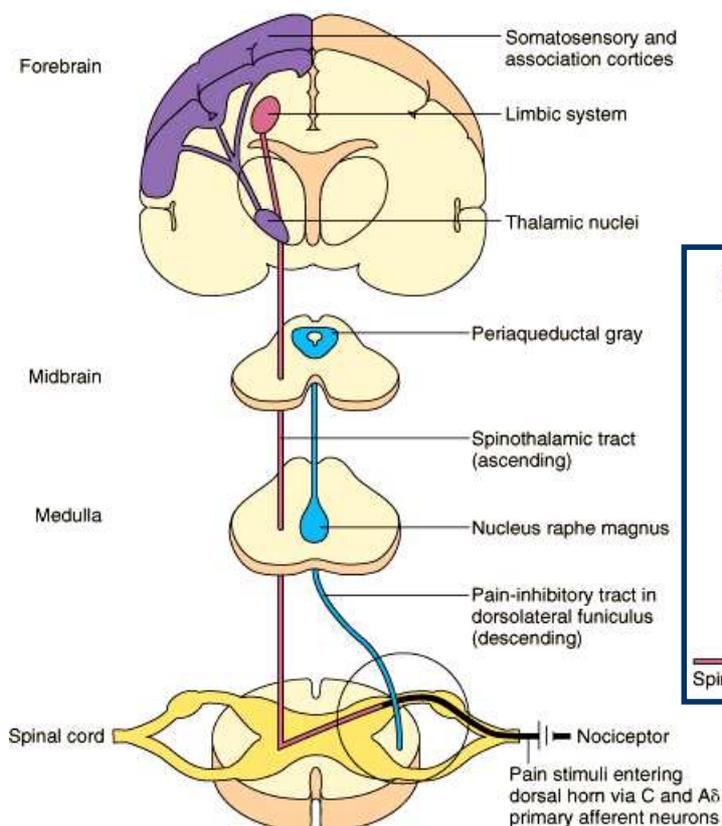
**Composés :** Thiorphan  
Kélatorphan  
Acétorphan (antidiarrhéique, pas dispo en BE)

Opiacés 17

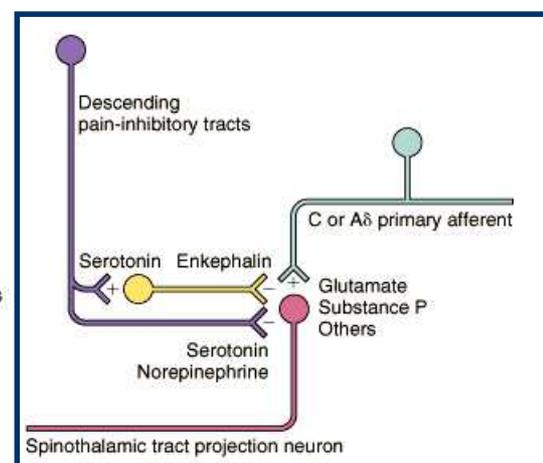
# Le système opiacé dans le système nerveux central

- **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

Opiacés 18



## Les voies ascendantes et descendantes de la douleur



# Les voies descendantes de la douleur

**RAPPEL**

*Plusieurs régions supérieures sont impliquées*

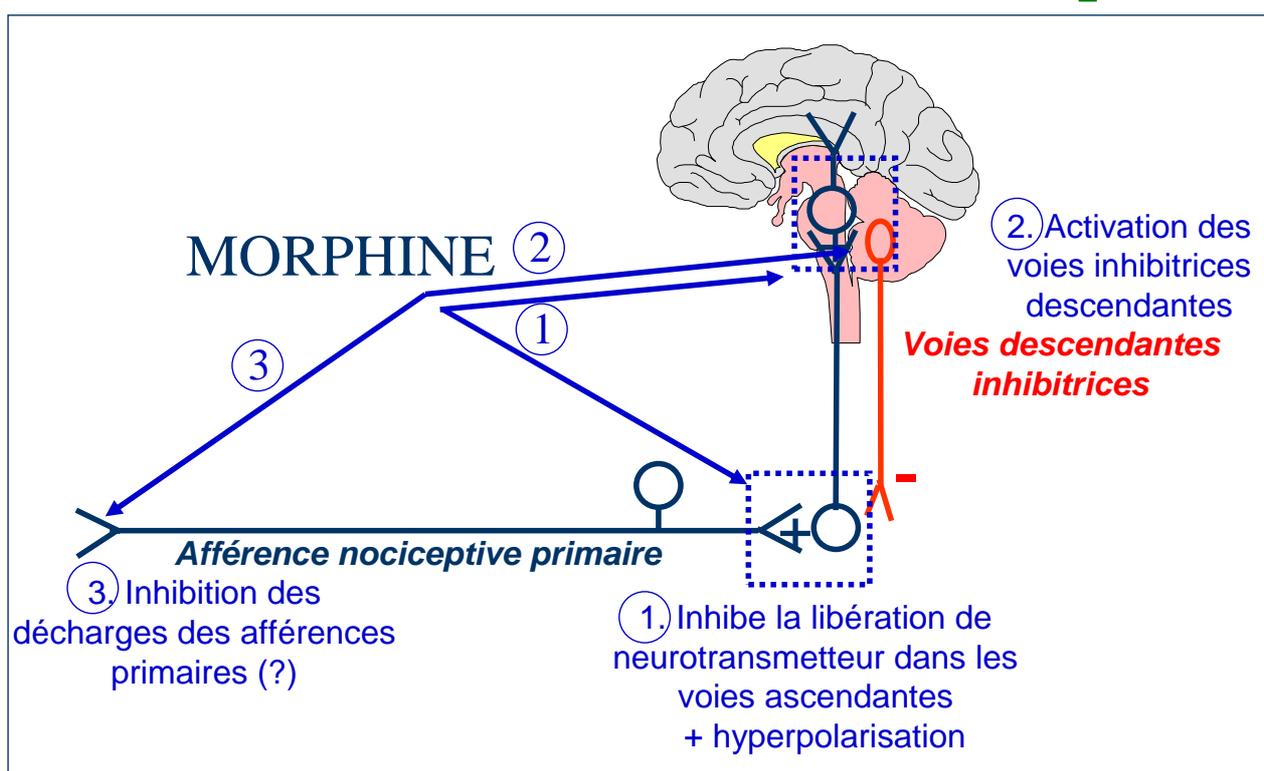
- Cortex et hypothalamus
- Mésencéphale  
(substances grises péri-aqueducale et périventriculaire)
- Bulbe  
(noyau raphé et bulbe rostroventral)  
reçoivent des influx **sérotoninergique** et noradrénergique  
des systèmes mésencéphaliques

*qui projettent sur les relais de la corne dorsale*

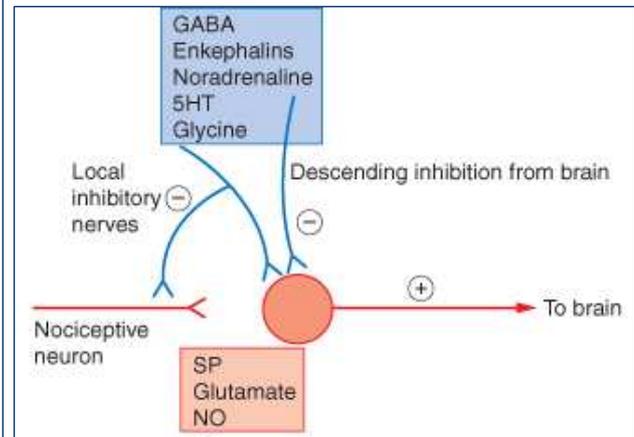
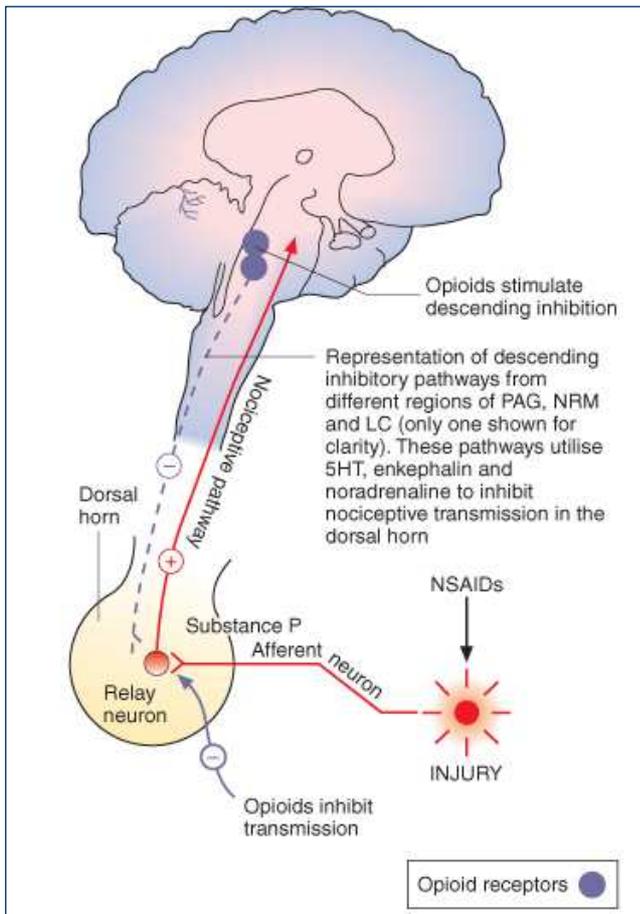
où s'opère un contrôle inhibiteur sur des neurones et interneurons nociceptifs

Opiacés 20

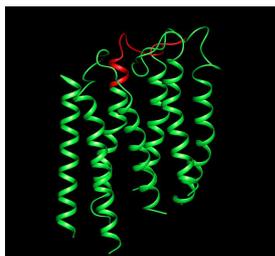
## La morphine agit à de multiples niveaux de la transmission des informations nociceptives



Opiacés 21



## Récepteurs morphiniques (opiacés)



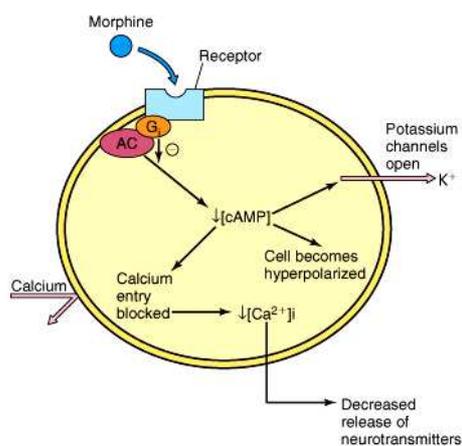
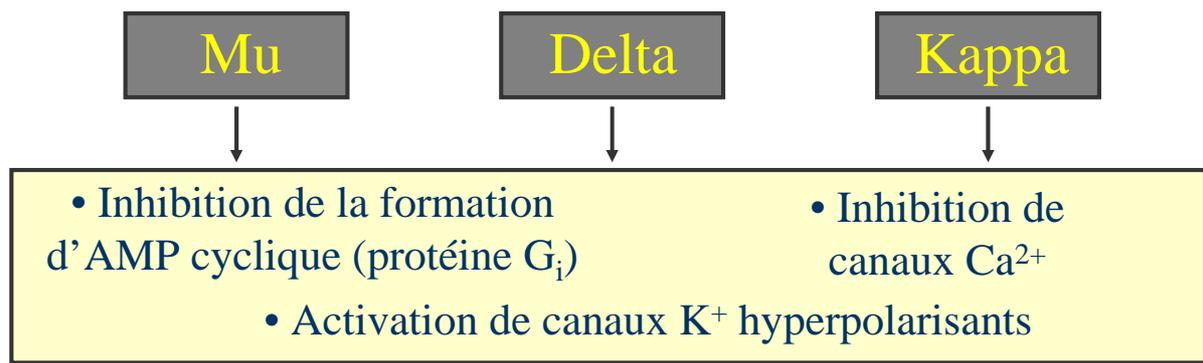
- ◆ 3 sous-types : mu ( $\mu$ ) delta ( $\delta$ ) kappa ( $\kappa$ )
- ◆ Environ 60% d'homologie entre eux
- ◆ Récepteurs couplés aux protéines G

## Ligands endogènes (peptides)

### Peptide endogène

	$\mu$	$\delta$
$\beta$ -endorphin	+++	+++
Leu-enképhalin	+	+++
Met-enképhalin	++	+++
Dynorphin	++	+

# Mécanismes moléculaires impliqués dans les effets des opiacés



Hyperpolarisation neuronale

Opiacés 24

## Implications fonctionnelles des récepteurs aux opiacés

### • Récepteur Mu

- Analgésie supra-spinale ( $\mu_1$ )
- Analgésie spinale ( $\mu_2$ )
- Analgésie périphérique
- Dépression respiratoire ( $\mu_2$ )
- Euphorie
- Sédation
- Dépendance physique
- Constipation
- Rétention urinaire
- Nausée, vomissements
- Myosis

### • Récepteur Delta

- Analgésie spinale ( $\delta_1$ )
- Analgésie supra-spinale ( $\delta_2$ )
- Dépression respiratoire
- Nausée, vomissements

### • Récepteur Kappa

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

Opiacés 25

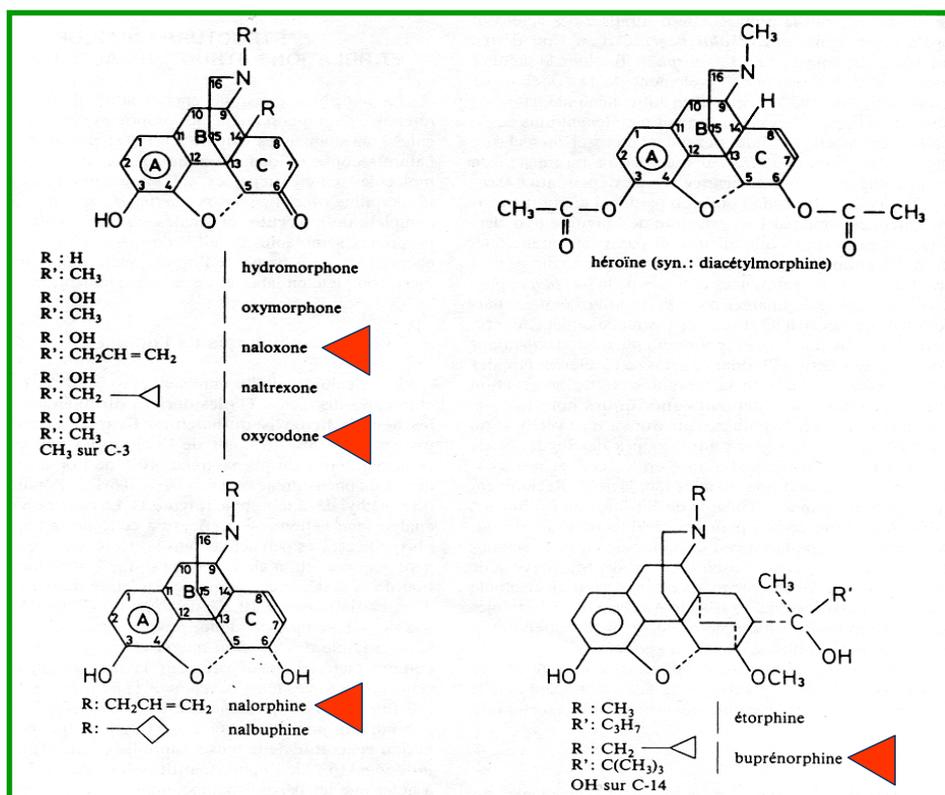
# Implications fonctionnelles des récepteurs aux opiacés

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Analgésie			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Peripheral	++	-	++
Respiratory depression	+++	++	-
Pupil constriction	++	-	+
Reduced GI motility	++	++	+
Euphoria	+++	-	-
Dysphoria	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Physical dependence	+++	-	+



Opiacés 26

## Chimie des alcaloïdes morphiniques semi-synthétiques



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

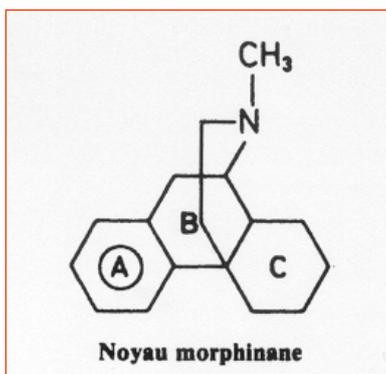
Opiacés 27

# Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

## Noyau morphinane

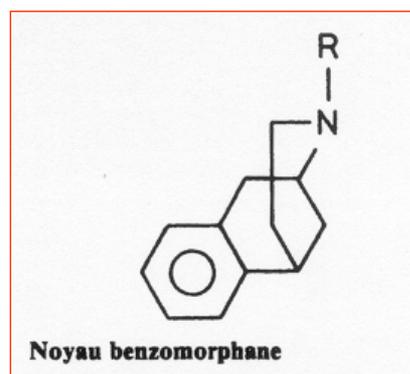
(perte du pont oxygène entre les cycles A et C)

ex : dextrométhorphan (antitussif)



## Noyau benzomorphane

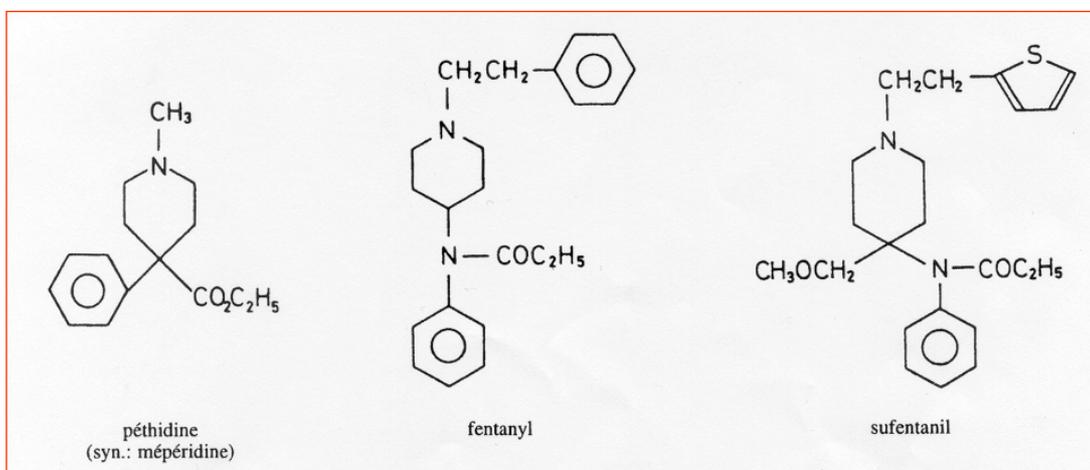
ex : pentazocine



Opiacés 28

# Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

## Phénylpipéridines

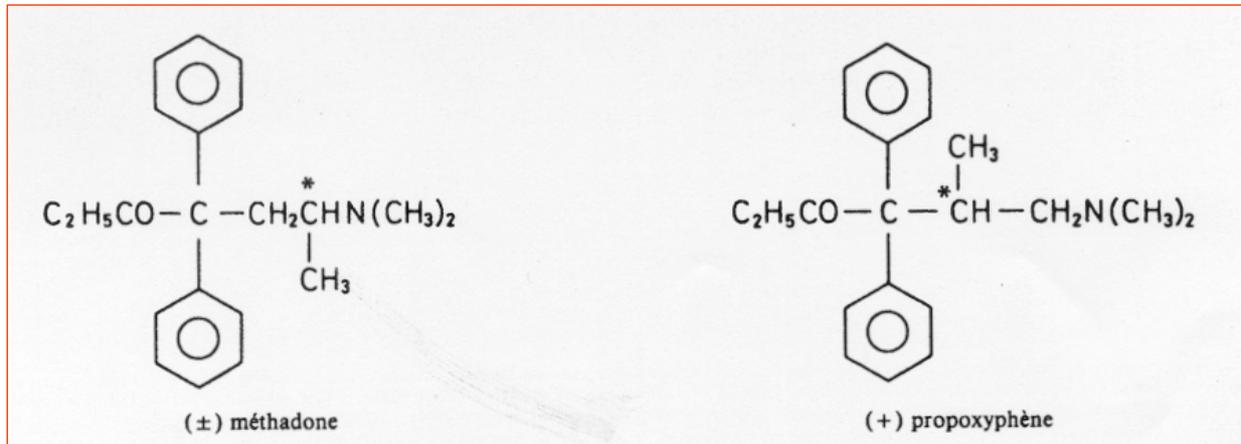


*Aussi des dérivés à activité uniquement périphérique :  
diphénoxylate et lopéramide (antidiarrhéiques)*

Opiacés 29

# Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

## Aryl-propyl-amines acycliques



Opiacés 30

## 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

Opiacés 31

# Profil pharmacologique des opiacés

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

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

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

Opiacés 32

## Actions générales des opiacés (1)

### A. Système nerveux central :

1. Altération de l'humeur (dysphorie, euphorie) et de l'attention (**somnolence**)
2. **Analgsie** : effet à la fois sur les aspects sensoriels de la douleur et émotionnels (+ diminution des réactions liées à la perception douloureuse). Cette analgsie 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 CO<sub>2</sub>), également broncho-constriction.
5. Inhibition du réflexe de la toux (propriétés **antitussives**)
6. **Myosis** (pas de tolérance, cfr supra)

Opiacés 33

# 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**

Opiacés 34

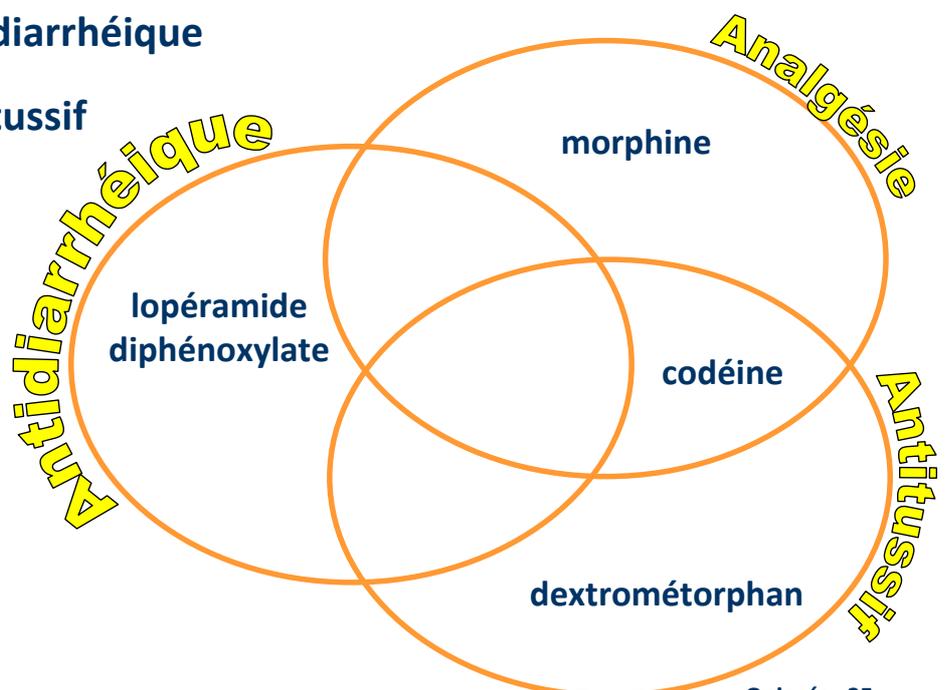
# Indications thérapeutiques des opiacés

## A. Analgésie (composés à action centrale)

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

## B. Traitement antidiarrhéique

## C. Traitement antitussif



Opiacés 35

# Morphine: effets indésirables

- **Aux concentrations thérapeutiques :**

- Nausée, vomissements
- Constipation
- Somnolence
- Rétention urinaire
- Myosis

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

- **Surdosage :**

- Dépression respiratoire
- Hypotension

- **Après administrations répétées :**

- Tolérance et dépendance



Jim Morrison 1943-1971  
(overdose héroïne)

Opiacés 36

## 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)*

*Pas avec la codéine*

- **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).**

- **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

Opiacés 37

# 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

Opiacés 38

# 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

Opiacés 39

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 <sup>1</sup>	3-4	Moderate	Medium
Dihydrocodeine <sup>1</sup>	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

Opiacés 40

## 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', d'autres sont 'ultrarapides'
- 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

Opiacés 41

# Les opiacés : usages et particularités

## Tramadol

O-desmethyl tramadol : 200x plus actif

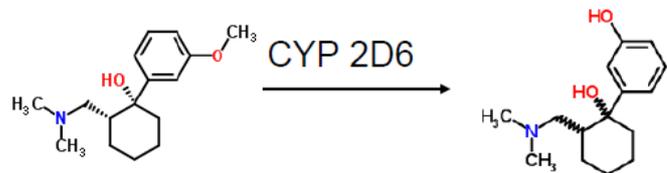
- Analgésie par double mécanisme :
  - Effet opiacé (faible) (isomère *d*-)
  - Augmente la transmission **serotonergique** et adrénergique (inhibition recapture) (isomère *l*-)
- Peu d'effets secondaires opiacés
- Mais effets potentiels 5-HT
- Transpiration abondante
- Diminution seuil épileptique

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

## Dextropropoxyphène

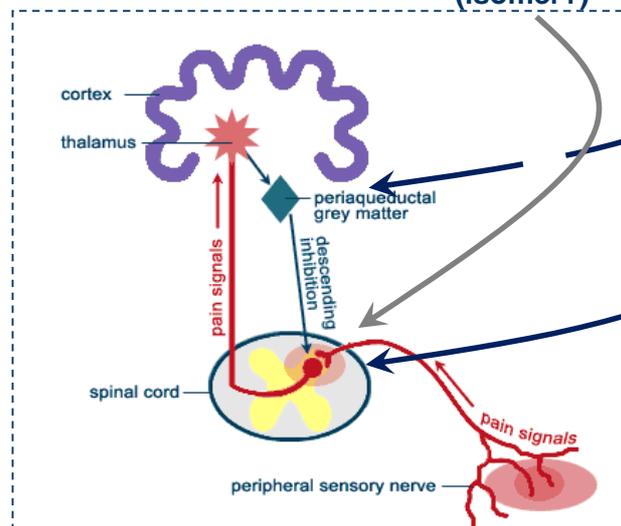
- Utilisé seul : analgésique **faible** (plus faible que la codéine, mais agit plus longtemps)
- Combinaisons avec paracétamol ou aspirine
- Note : surdosage = dépression respiratoire (dextropropoxyphène) et hépatotoxicité (paracétamol).

**Tramadol (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
- Effets anticholinergiques
  - Note : apparenté : réfentanyl : 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

Opiacés 46



27 octobre 2002



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

**Carfentanyl ?**

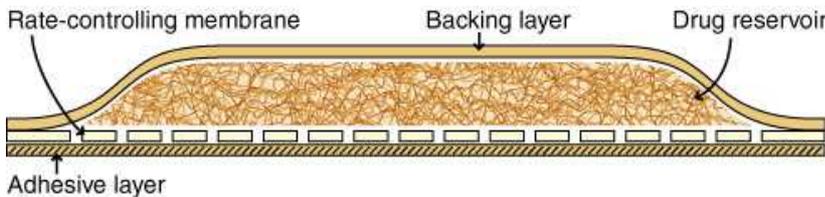
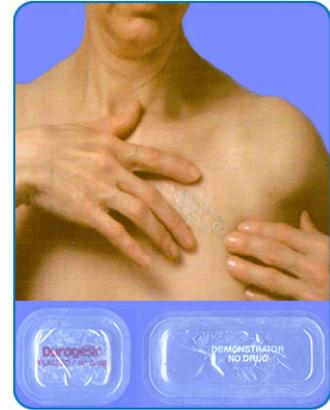
# Les opiacés : patches

## 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

Opiacés 48

# Les opiacés : sub-lingual

## Buprénorphine (usage sub-lingual)

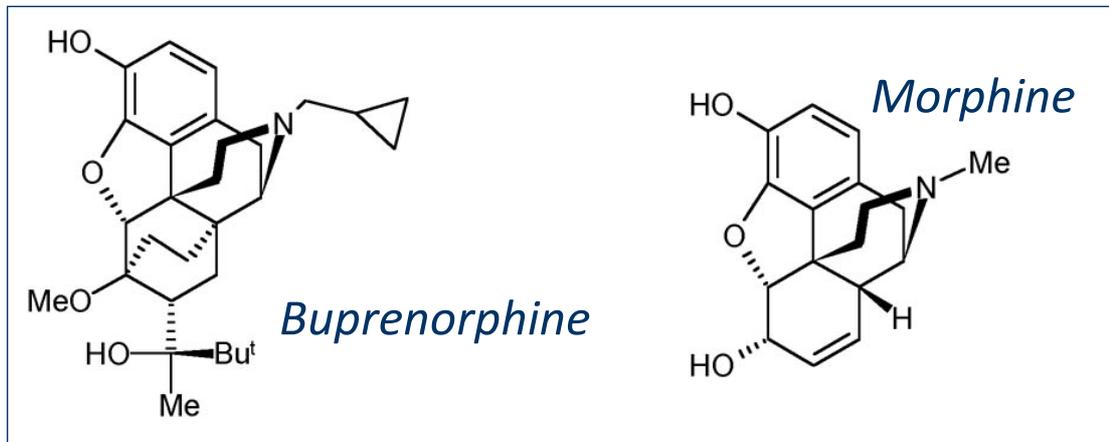
Double indication :

- traitement de la douleur (Temgesic<sup>R</sup>)
- Prise en charge de la toxicomanie (Subutex<sup>R</sup>)

<b>Subutex</b> (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)		
<b>Temgesic</b> (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:
Posol.		
- subling.: 0,2 à 0,4 mg toutes les 6 à 8 h		
- i.m. ou i.v. lente: 0,3 à 0,6 mg toutes les 6 à 12 h		
(médicament spécialement réglementé)		

Opiacés 49

*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

Opiacés 52

# 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)

Aussi buprénorphine + naloxone

Opiacés 53

La méthylnaltrexone (Relistor<sup>®</sup> , disponible depuis octobre 2009)

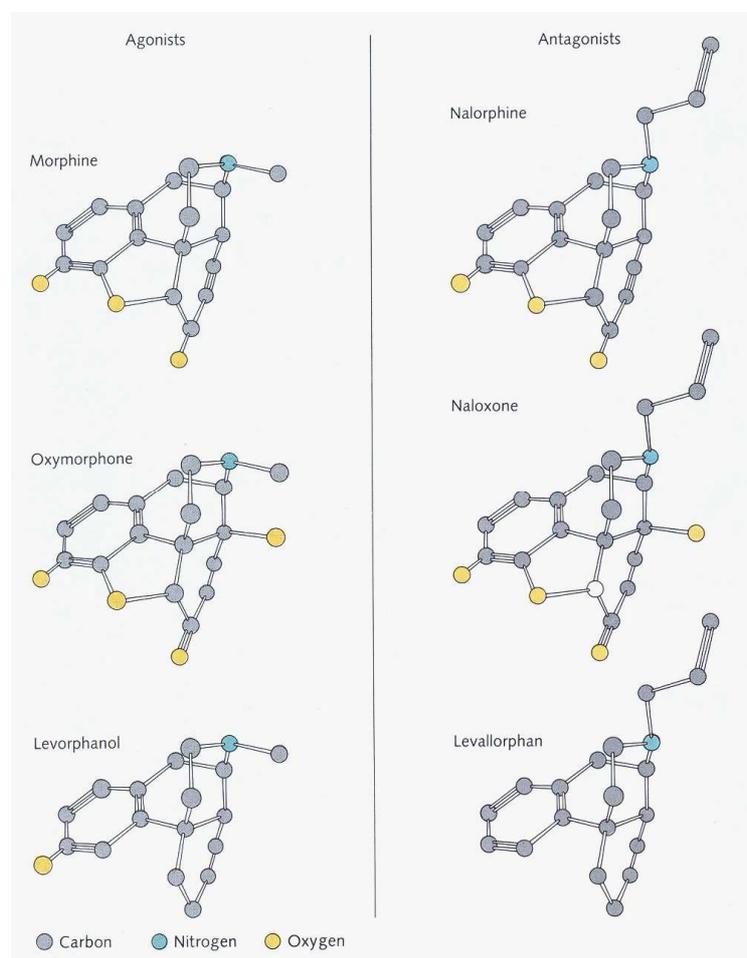
Antagoniste des récepteurs périphériques aux morphiniques, entre autres au niveau des muqueuses gastro-intestinales.

Injection sous-cutanée dans le traitement de la constipation due aux opiacés chez les patients en soins palliatifs (lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante) sans modifier l'effet de l'analgésique morphinique.

La méthylnaltrexone n'est pas indiquée en prévention de la constipation.

Efficacité limitée, effets indésirables fréquents (douleurs abdominales, flatulence, diarrhée, nausées, vertiges).

Opiacés 54



# 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

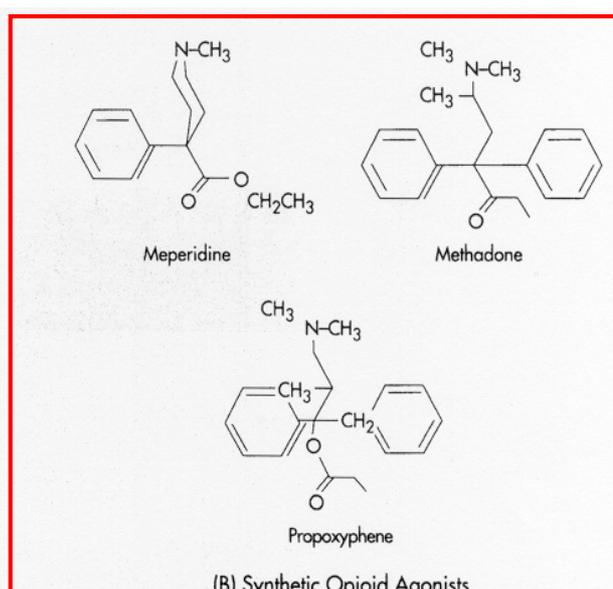
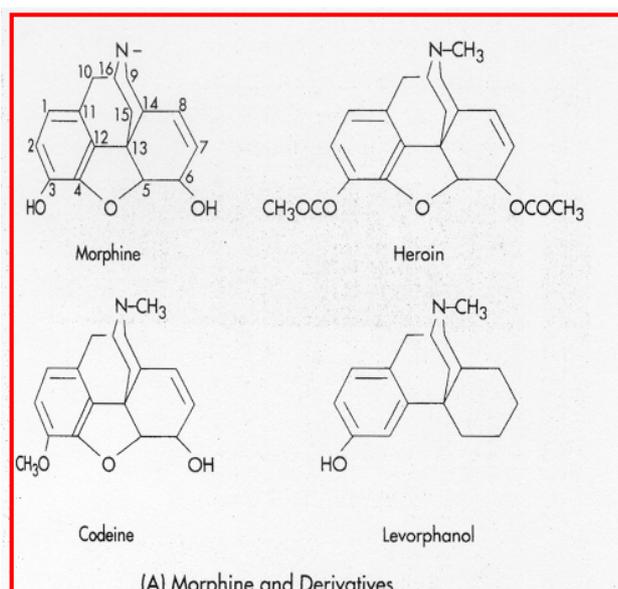
tramadol

### Les antagonistes

naloxone      nalotrexone

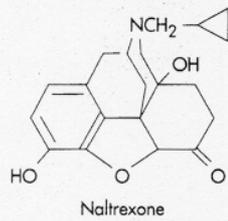
Opiacés 56

## Addendum : Chimie des opiacés (1)

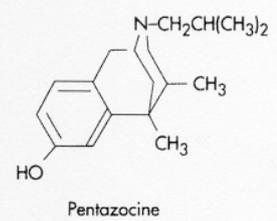
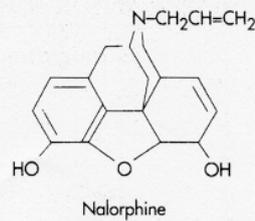


Opiacés 57

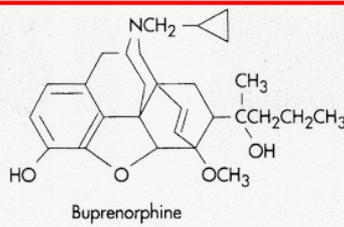
# Addendum : Chimie des opiacés (2)



(C) Opioid Antagonists



(D) Mixed Agonists-Antagonists



(E) Partial Agonist