

*Chapitre 1*

Les opiacés et  
opianalgésiques



Opiacés 1

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 :

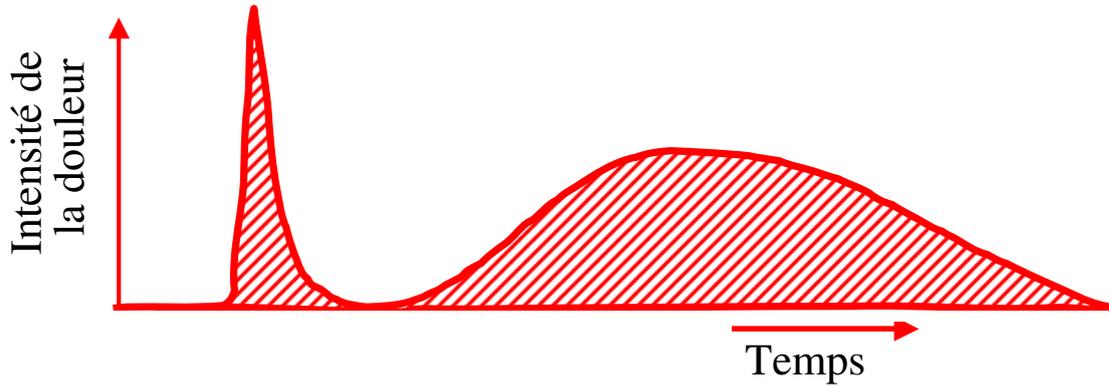
Peau, viscères, muscles squelettiques, articulations, méninges (et tronc cérébral), tumeurs

Opiacés 2

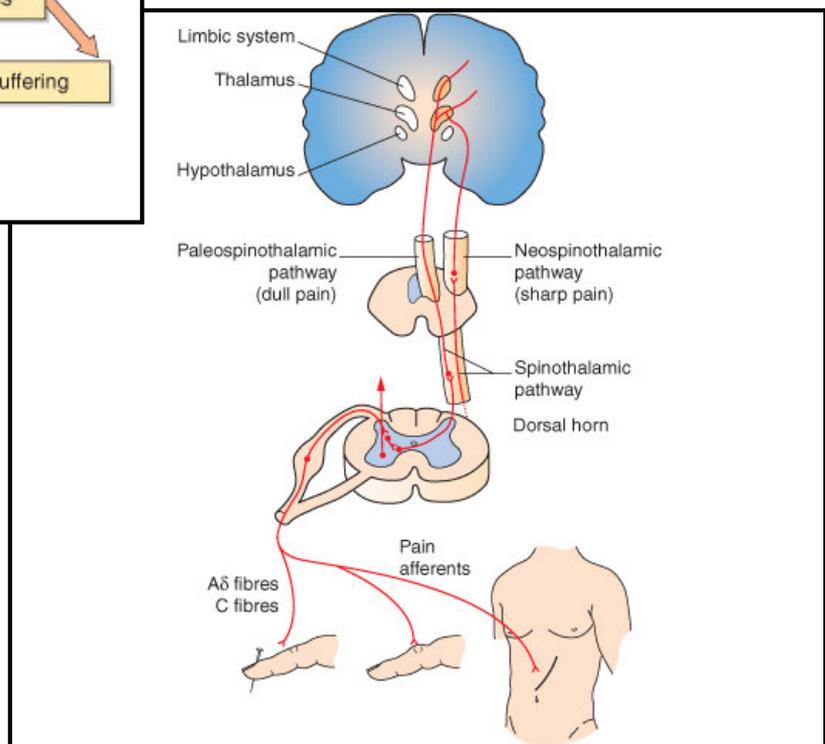
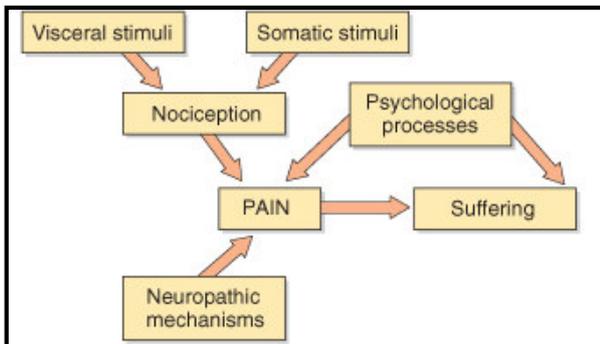
# Apparition et évolution du stimulus douloureux

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

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



Opiacés 3



# 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 5

## Chimie des alcaloïdes dérivés de l'opium



Papaver somniferum

### Opium

#### Dérivés Phénantrène

- Morphine
- Codéine
- Thébaïne

(semi-synthétiques : oxycodone,  
naloxone, étorphine)

Analgésie (+)

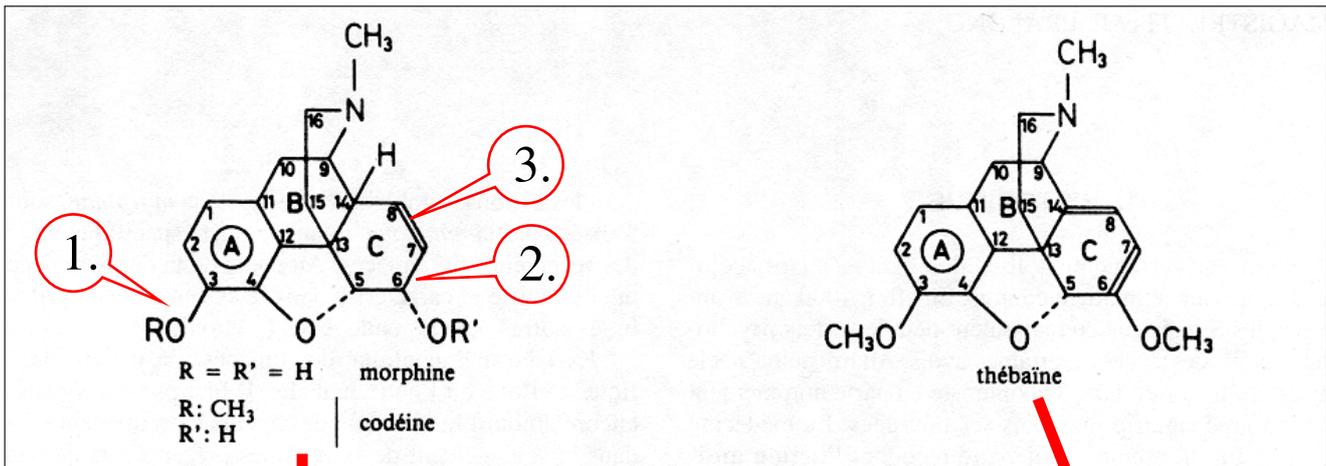
#### Dérivés Benzyloquinoléines

- Papavérine
- Noscapine

Analgésie (-)

Opiacés 6

# 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 7

## Les opiacés endogènes

- Proenképhaline (proenképhaline A),  
*précurseur peptidique des Leu-enképhalines et Met-enképhalines*
- Prodynorphine (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-Arg<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>

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

### Dérivés de la prodynorphine

$\alpha$ -néo-endorphine

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

$\beta$ -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

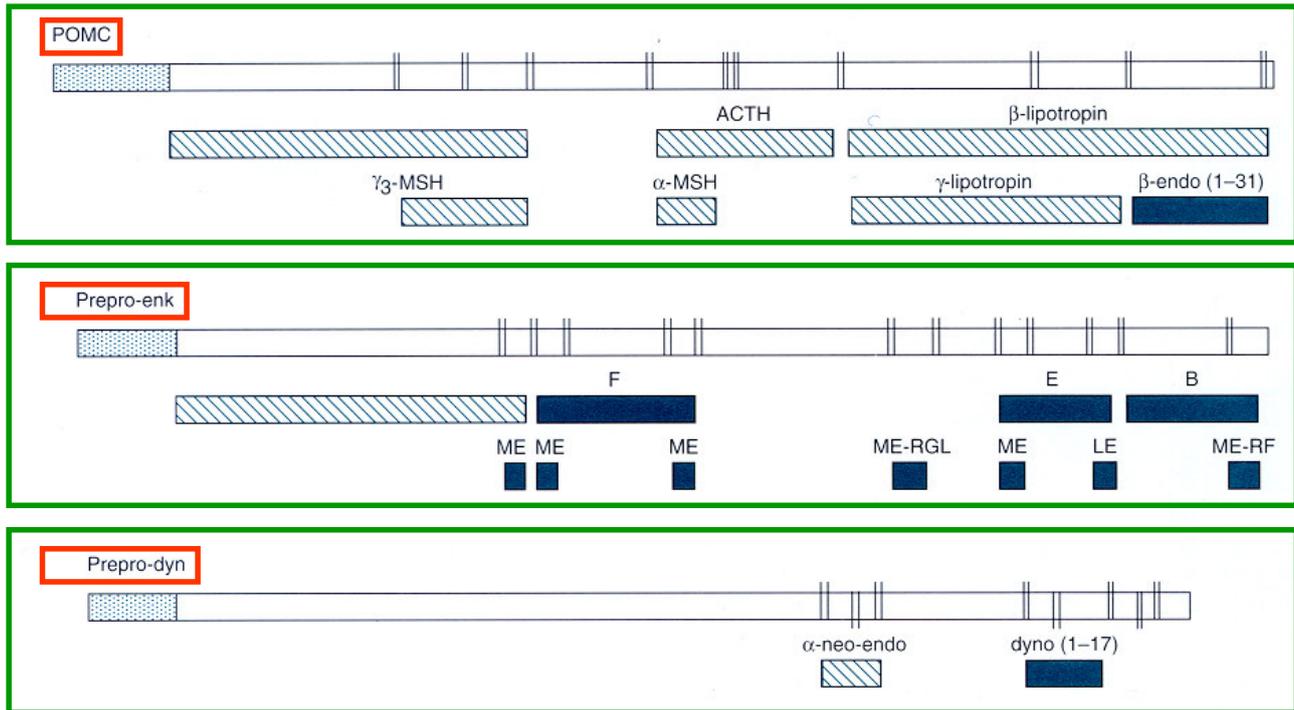
### Dérivés de la POMC (pro-opiomélanocortine)

$\beta$ -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 8

# Ligands endogènes et précurseurs



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

Katzung, 1998

Opiacés 9

## Les inhibiteurs d'enképhalines *Une piste future?*

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

Composés : Thiorphan  
Kélatorphan  
Acétorphan

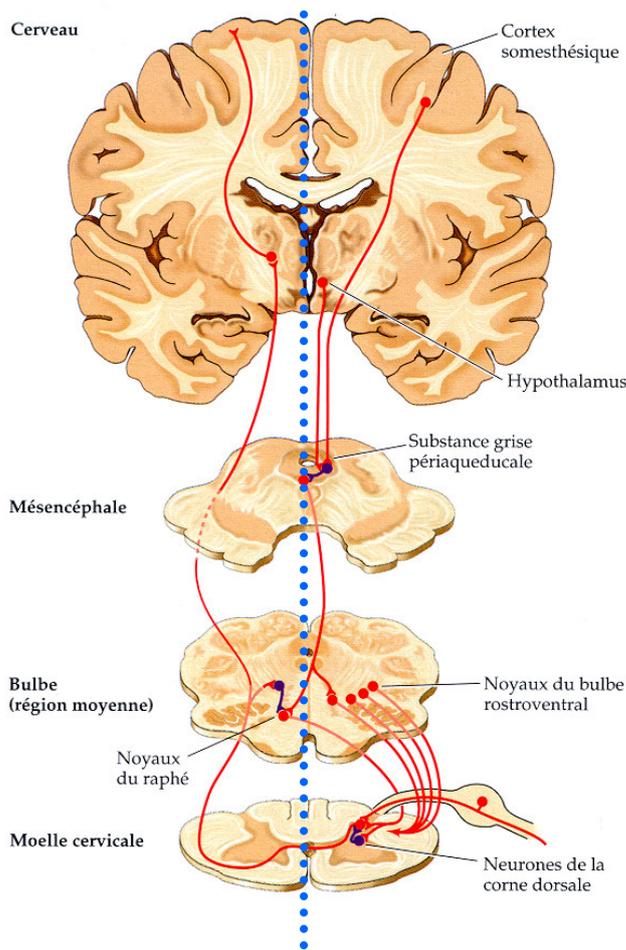
Opiacés 10

# 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 11

**Voies ascendantes**



**Voies descendantes**

**RAPPEL**

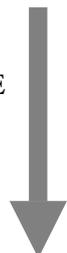
Les voies descendantes de la douleur

CORTEX et HYPOTHALAMUS

MESENCEPHALE

BULBE

CORNE DORSALE



Opiacés 12

# Les voies descendantes de la douleur

**RAPPEL**

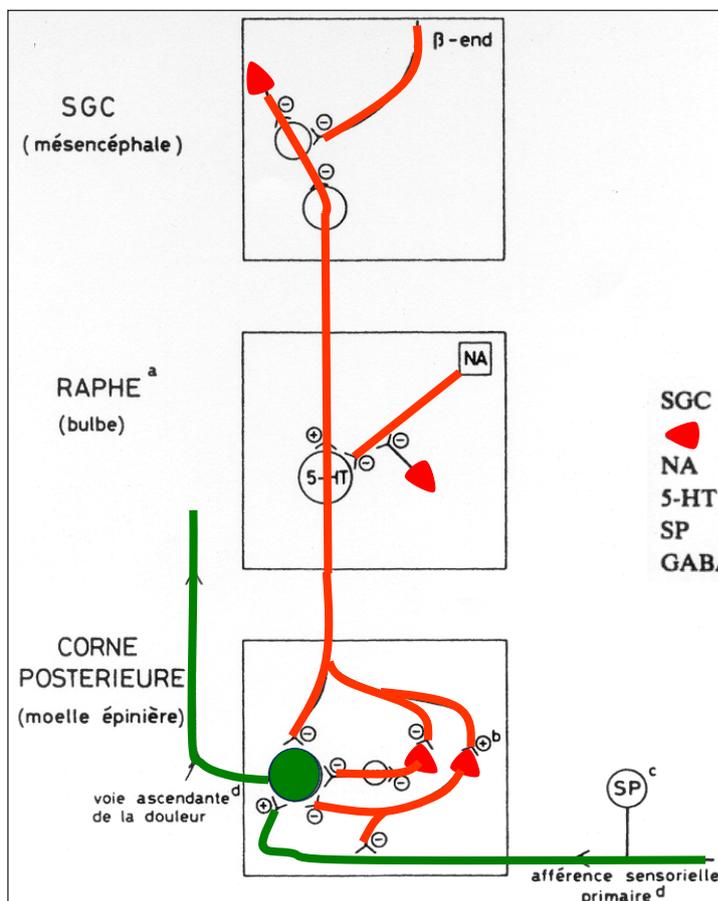
*Plusieurs régions supérieures sont impliquées*

- 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

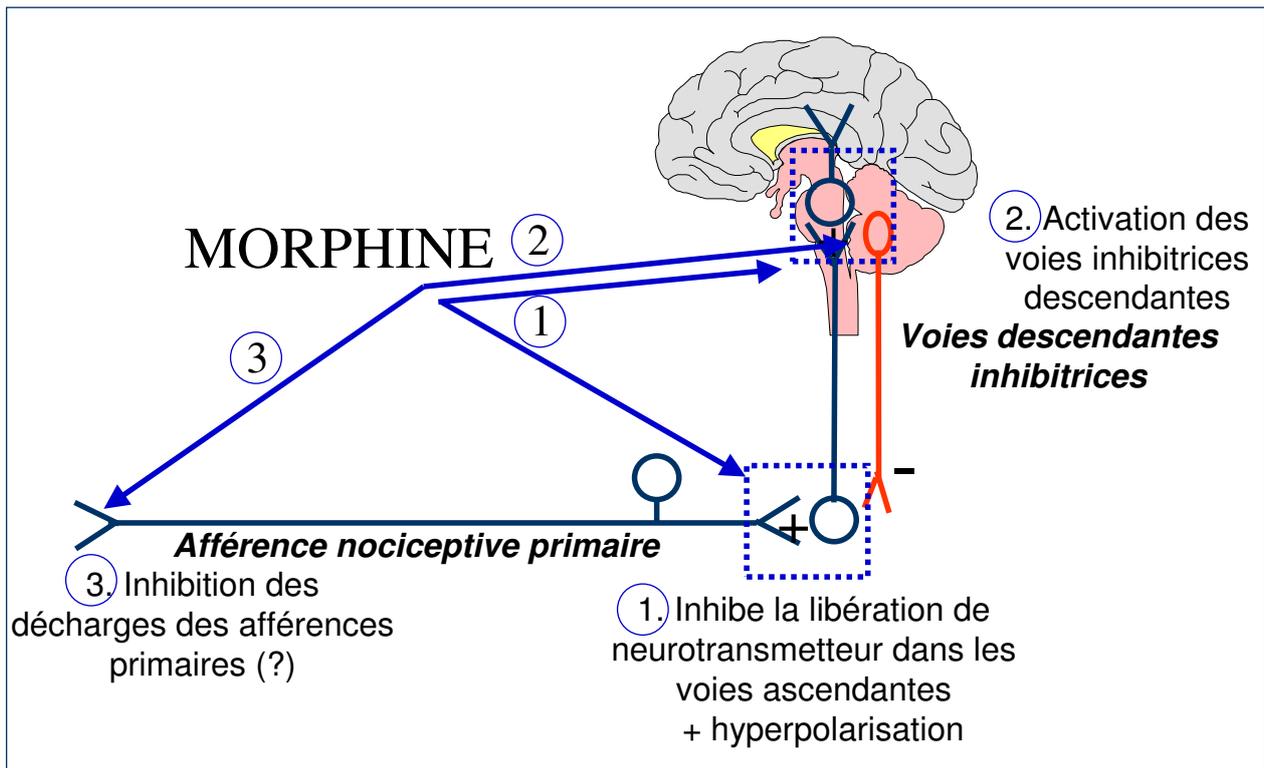
Opiacés 13



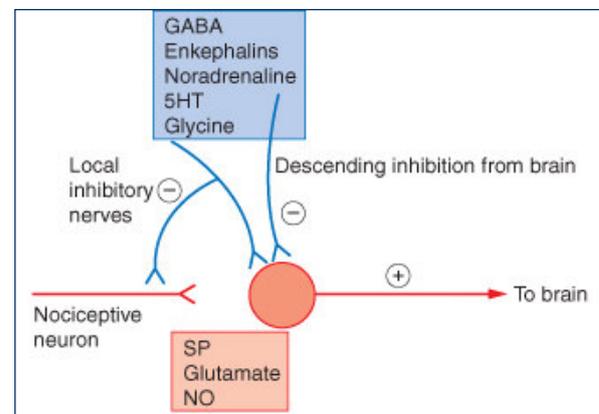
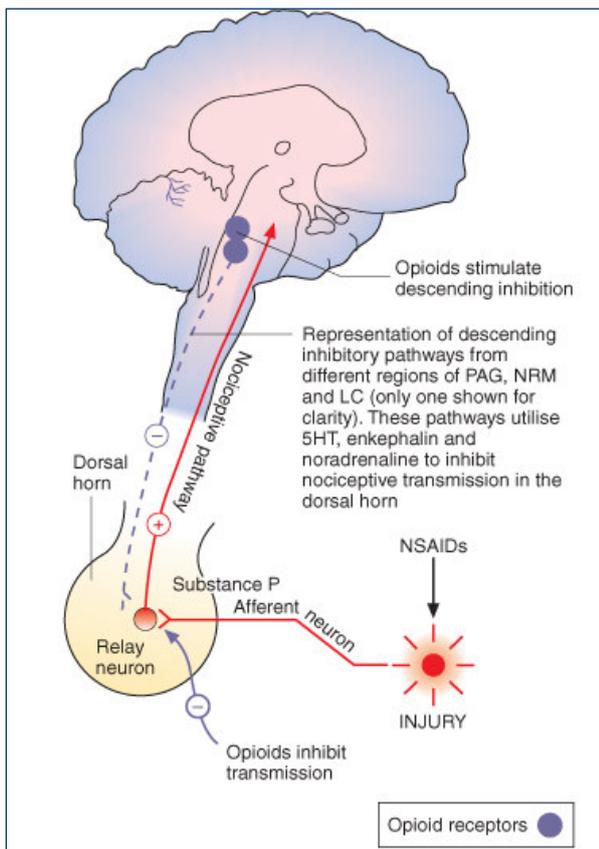
Modulations (positives)  
des voies descendantes  
du contrôle de la  
douleur par les opiacés

Opiacés 14

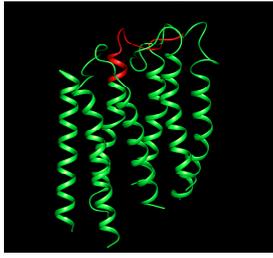
# La morphine agit à de multiples niveaux de la transmission des informations nociceptives



Opiacés 15



# Récepteurs morphiniques (opiacés)



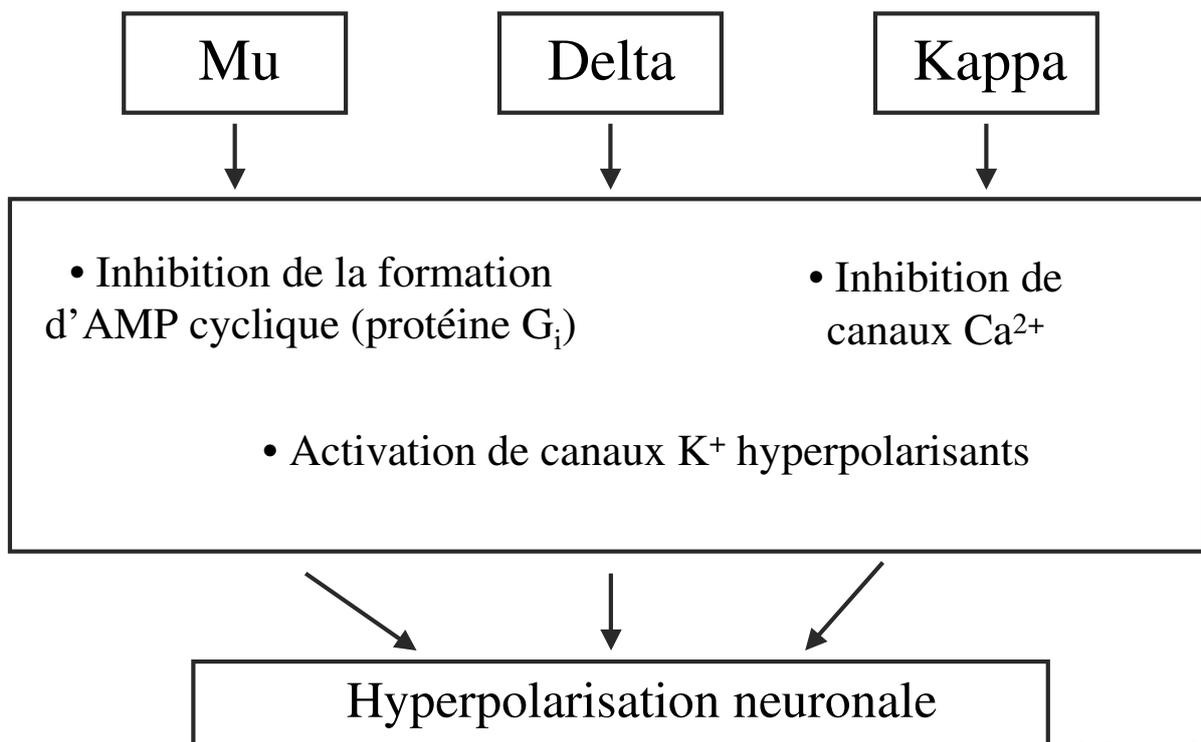
- ◆ 3 sous-types : mu ( $\mu$ ) delta ( $\delta$ ) kappa ( $\kappa$ )
- ◆ Environ 60% d'homologie entre eux
- ◆ Récepteurs couplés aux protéines G

## Ligands endogènes (peptides)

<u>Peptide endogène</u>	<u><math>\mu</math></u>	<u><math>\delta</math></u>	<u><math>\kappa</math></u>
$\beta$ -endorphin	+++	+++	+++
Leu-enképhalin	+	+++	-
Met-enképhalin	++	+++	-
Dynorphin	++	+	+++

Opiacés 17

## Mécanismes moléculaires impliqués dans les effets des opiacés



Opiacés 18

# Implications fonctionnelles des récepteurs aux opiacés

## • Récepteur Mu

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

## • Récepteur Delta

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

## • Récepteur Kappa

- Analgesie spinale
- Analgesie périphérique
- Myosis
- Sédation
- Dysphorie

Opiacés 19

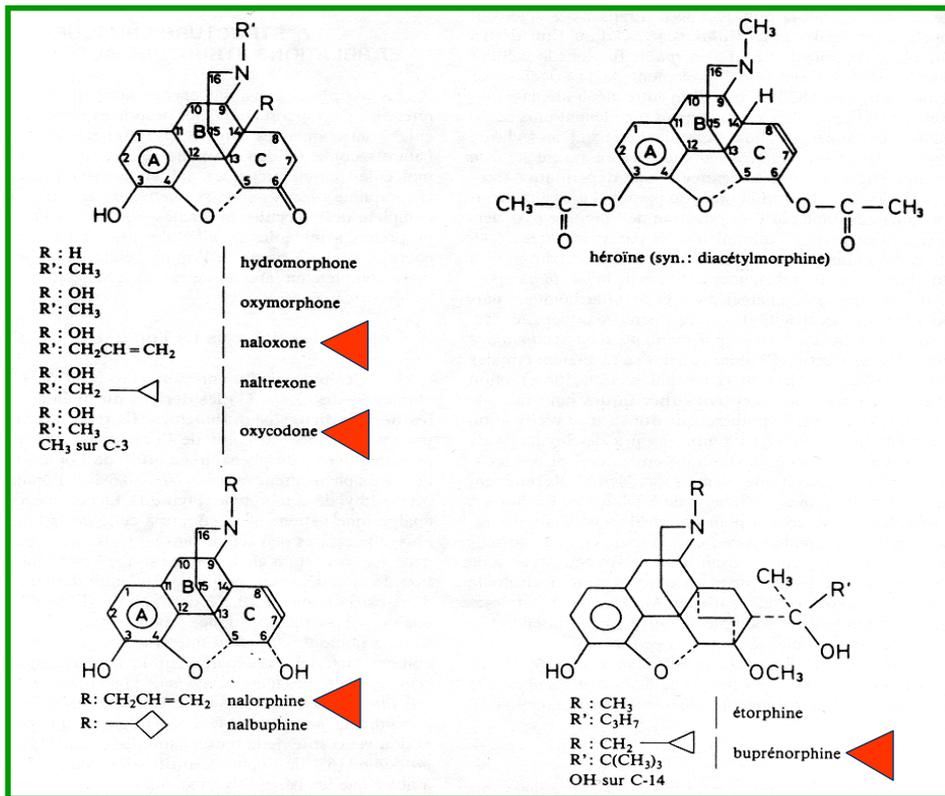
# Implications fonctionnelles des récepteurs aux opiacés

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<b>Analgesia</b>			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Peripheral	++	-	++
<b>Respiratory depression</b>			
Respiratory depression	+++	++	-
<b>Pupil constriction</b>			
Pupil constriction	++	-	+
<b>Reduced GI motility</b>			
Reduced GI motility	++	++	+
<b>Euphoria</b>			
Euphoria	+++	-	-
<b>Dysphoria</b>			
Dysphoria	-	-	+++
<b>Sedation</b>			
Sedation	++	-	++
<b>Physical dependence</b>			
Physical dependence	+++	-	+



Opiacés 20

# Chimie des alcaloïdes morphiniques semi-synthétiques



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

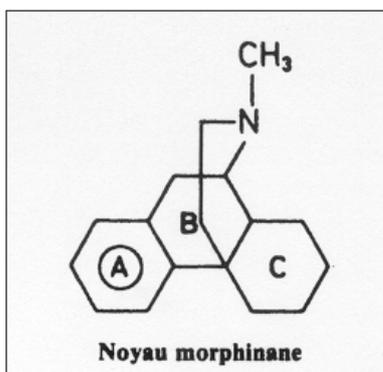
Opiacés 21

# Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

## Noyau morphinane

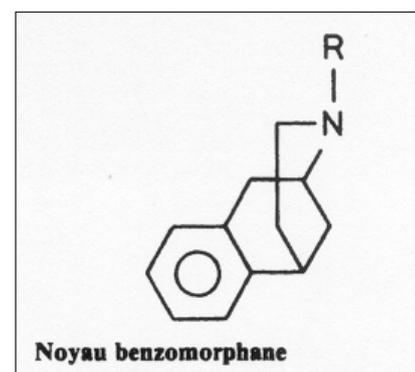
(perte du pont oxygène entre les cycles A et C)

ex : dextrométhorphan (antitussif)



## Noyau benzomorphane

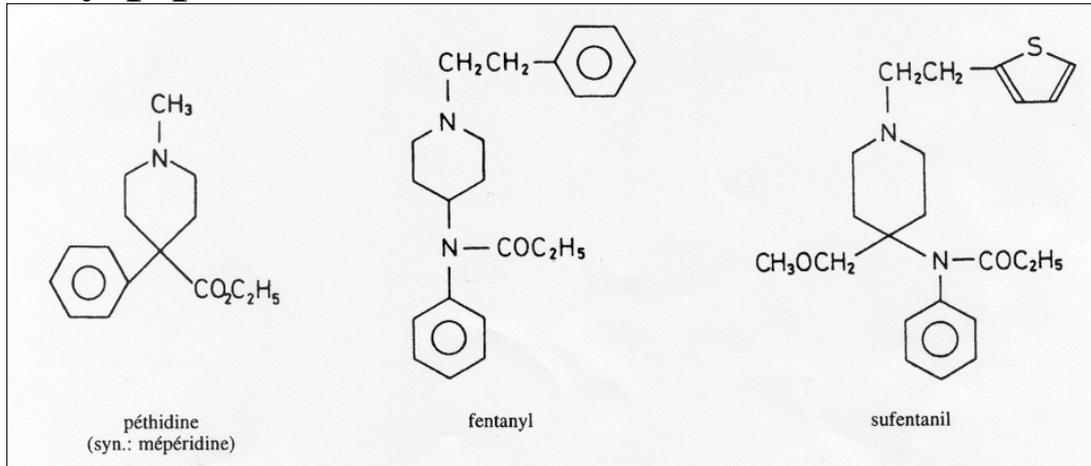
ex : pentazocine



Opiacés 22

# Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

## Phénylpipéridines

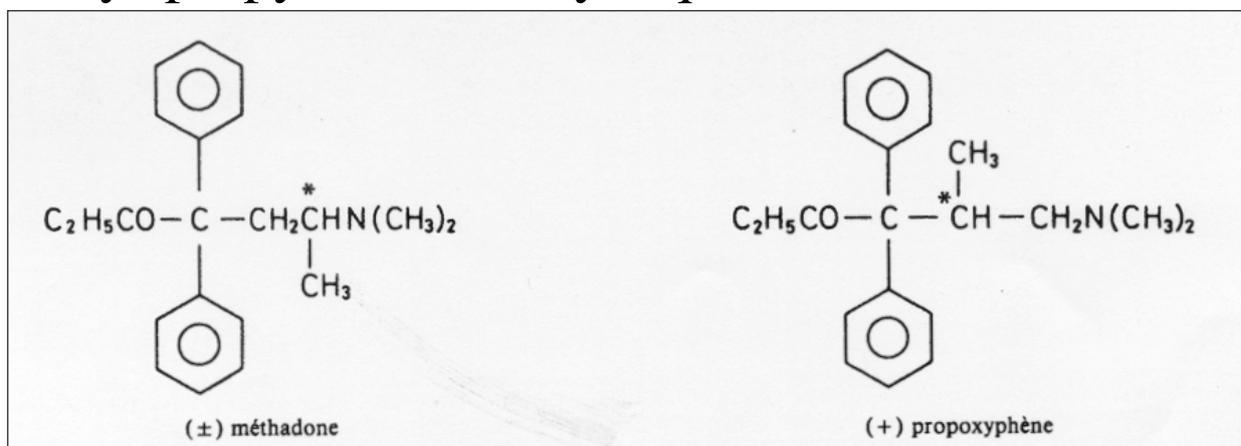


*Aussi des dérivés à activité uniquement périphérique :  
diphénoxylate et lopéramide (antidiarrhéiques)*

Opiacés 23

# Chimie des alcaloïdes morphiniques entièrement synthétiques

## Aryl-propyl-amines acycliques



Opiacés 24

# 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

Opiacés 25

## 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/pharmacol/

Opiacés 26

# Actions générales des opiacés (1)

## A. Système nerveux central :

1. Altération de l'humeur (dysphorie, euphorie) et de l'attention (sommolence)
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 CO<sub>2</sub>), également broncho-constriction.
5. Inhibition du réflexe de la toux (propriétés antitussives)
6. Myosis (pas de tolérance, cfr supra)

Opiacés 27

# 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

Opiacés 28

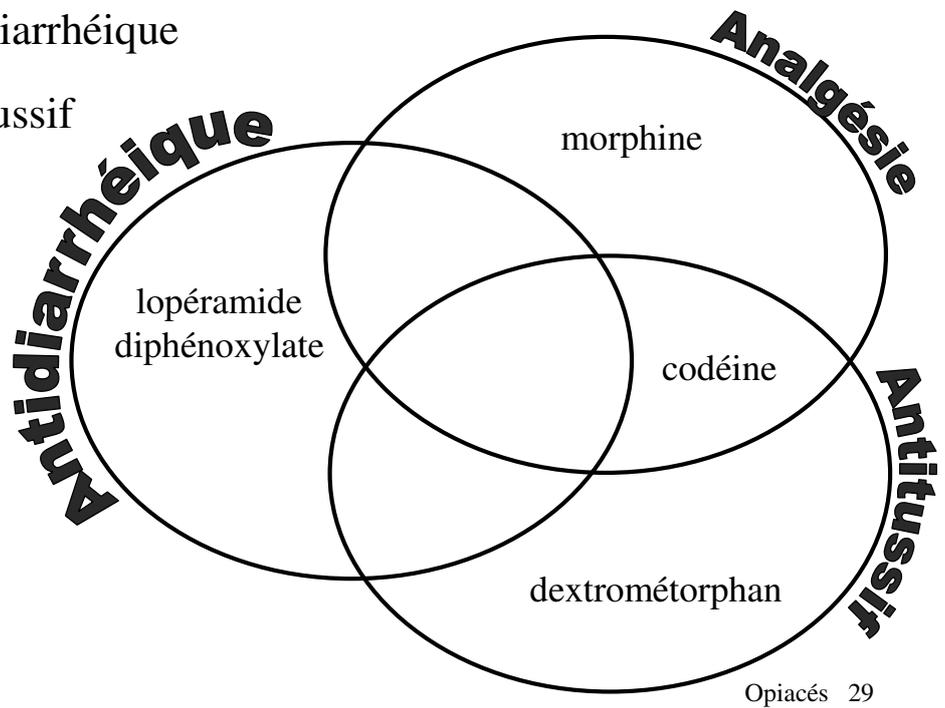
# Indications thérapeutiques des opiacés

## 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.

Opiacés 31

## 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

Opiacés 32

# 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 33

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

# 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

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 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

Opiacés 35

# 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)
  - Augmente la transmission serotoninergique et adrénergique (inhibition recapture)
- Peu d'effets secondaires opiacés

Opiacés 36

# 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
- Intérêt en détoxification

Spécialement réglementé

## Fentanyl

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

Stupéfiant

Opiacés 37



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

Carfentanil ?

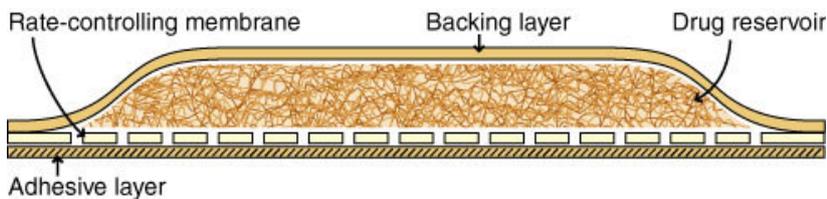
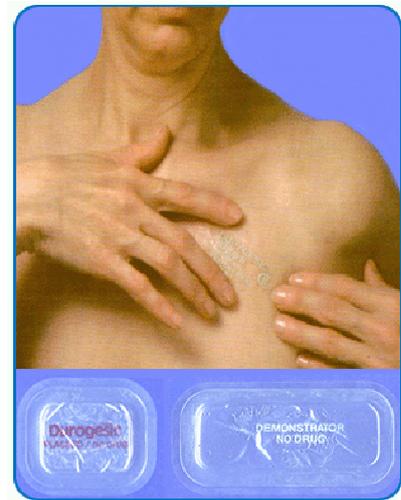
# Les opiacés : patches

## Fentanyl et Buprénorphine

Avantages :

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

Mais.... le prix ! ± € 10.00/patch



Opiacés 39

# Les opiacés : sub-lingual

## Buprénorphine (usage sub-lingual)

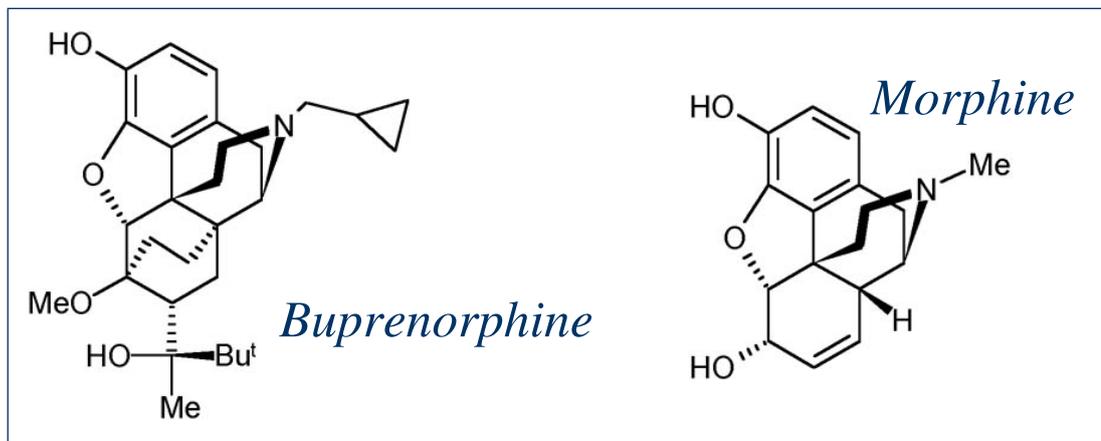
Double indication :

- traitement de la douleur (Temgesic<sup>®</sup>)
- Prise en charge de la toxicomanie (Subutex<sup>®</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:
<i>Posol.</i>	
- 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 40

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



Rem :

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- $\alpha$ -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 43

# 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.

Opiacés 44

# 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

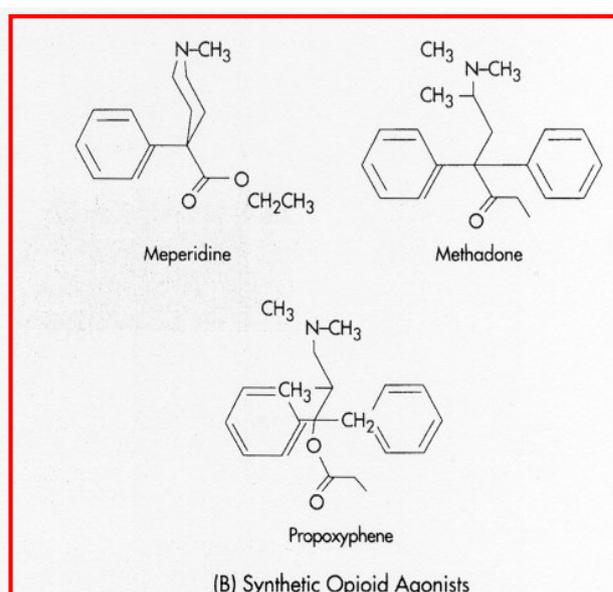
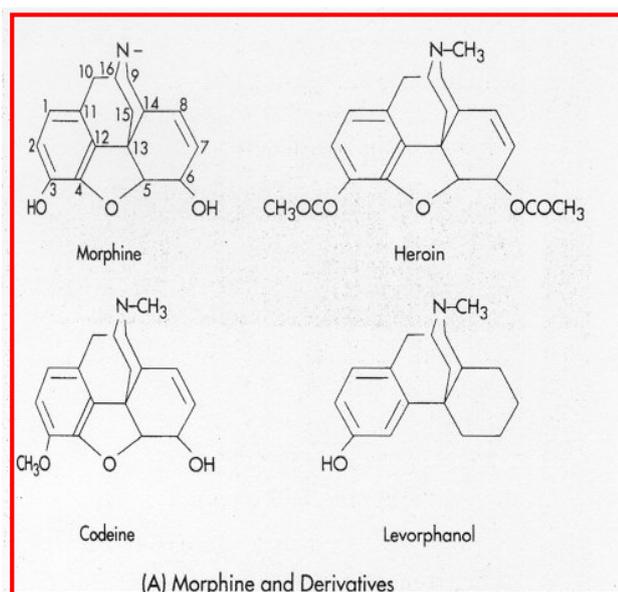
tramadol

### Les antagonistes

naloxone      nalotrexone

Opiacés 45

## Addendum : Chimie des opiacés (1)



Opiacés 46

# Addendum : Chimie des opiacés (2)

