

UNIVERSITE DE BATNA 2
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
MODULE DE PHARMACOLOGIE

LE DOMAINE OPIOIDERGIQUE

Dr. ACHACHI. N

Année universitaire : 2019–2020

Plan

- ❑ Introduction
- ❑ Historique
- ❑ Structure générale / RSA des opioïdes
- ❑ Classification des opioïdes
- ❑ Les récepteurs des opioïdes et leur pharmacologie
- ❑ Les opioïdes endogènes
- ❑ Les différents ligands des Rcs opioïdes
- ❑ Effets pharmacologiques des opioïdes
- ❑ Approche thérapeutique
- ❑ Propriétés pharmacocinétique
- ❑ Intensité de l'effet des opioïdes
- ❑ Effets indésirables
- ❑ Tolérance et dépendance
- ❑ Contre-indications
- ❑ Interactions médicamenteuses
- ❑ Autres médicaments à action analgésique
- ❑ Les opioïdes antitussifs

Introduction

- ▶ Les opioïdes et la morphine : Medts les plus efficaces pour soulager les **douleurs modérées à sévères**.
- ▶ Nombreuses effets indésirables (la pluparts sont associés à l'effet **analgésique**).
- ➔ Connaissance plus approfondie du système opioïdergique est indispensable → mieux utiliser leurs propriétés analgésiques à des fins thérapeutiques.

Historique

- ▶ Les effets de l'opium (extrait du **pavot** = **Papaver somniferum**) sont probablement connus depuis plus de 5000 avant J.C..
- ▶ **1817** : **Sertüner** documente le principe d'extraction du composé actif de l'opium qu'il appela **morphine** → extraction de la **codéine**.
- ▶ **Années 1850** : usage de la morphine dans les interventions chirurgicales pdt les guerres.
- ▶ **1901** : 1^{ère} injection de la morphine par **Katawa** dans l'espace sous arachnoïdien → anesthésie péridurale
- ▶ **1^{ère} moitié du XX^{ème} siècle** : synthèses de différents morphiniques agonistes, antagonistes-agonistes (méthadone, N-allynormorphine...).
- ▶ **Années 1970** : mise en évidence des Rcs opioïdes principaux, μ , δ et κ , puis celle des opioïdes endogènes → les endomorphines par Zadina en 1997.

Structure générale / RSA



Papaver somniferum

Latex exsudé de la
capsule florale et séchée

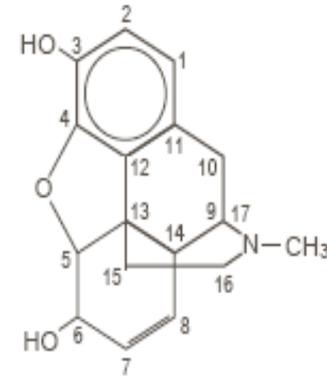


Morphine, de Morphée, le dieu grec du sommeil

- ▶ Alcaloïdes naturels dont la **morphine**, la **codéïne**, la **thébaïne**, la **noscapine** et la **papavérine**.

Structure générale / RSA

- ▶ En 1902 : détermination de la structure de la morphine.
- ▶ La morphine est un dérivé phénanthrène.
- ▶ Noyau de base = **phényl-4- pipéridine Morphine**.
- ▶ Structure en T : deux anneaux plan et deux anneaux aliphatiques.
- ▶ L'OH phénolique en 3 est le support de l'activité analgésique



- ▶ Certaines substitutions sur des groupements hydroxylés ou azotés permettent de constituer de nouvelles molécules analogues de la morphine.
- ▶ L'OH phénolique en 3 est le support de l'activité analgésique.
- ▶ Méthylation en position 3 → codéine : ↓ de l'activité analgésique et conservation de l'activité anti tussive.
- ▶ Acétylation en position 3 → héroïne : ↑ de la diffusion et de l'activité.
- ▶ Réduction de la double liaison 7-8 en plus l'oxydation de l'OH en position 6 : ↑ l'activité type morphinique + action prolongée.
- ▶ Le clivage du pont oxygène réduit l'activité.
- ▶ Les modification au niveau de l'azote = propriétés agonistes pur ou agonistes partiels

Classification des opioïdes

Selon l'origine

Composés naturels

Morphine

Codéine

Thébaïne

Noscapine

Composés semi-synthétiques

Dérivés de la thébaïne

Oxycodone

Composés synthétiques

Benzomorphanes
(Pentazocine)

Phénylpipéridines
(Fentanyl et congénères,
Péthidine)

Diphénylpropylamine
(Méthadone)

Les récepteurs des opioïdes

► Classification : selon l'ordre de découverte

Récepteurs δ delta (OP1 ou DOR ou DOP)

- 2 sous-types de Rcs : $\delta 1$ et $\delta 2$
- Distribution restreinte dans le SNC

Récepteurs κ kappa (OP2 ou KOR ou KOP)

- 2 sous-types de Rcs : $\kappa 1$ et $\kappa 2$
- Distribution moyenne dans le SNC.

Récepteurs μ mu (OP3 ou MOR ou MOP)

- 2 sous-types de Rcs : $\mu 1$ et $\mu 2$
- Distribution large dans le SNC

Récepteur ORL1 (OP4 ou NOR ou NOP)

Pharmacologie des récepteurs des opioïdes

Mu

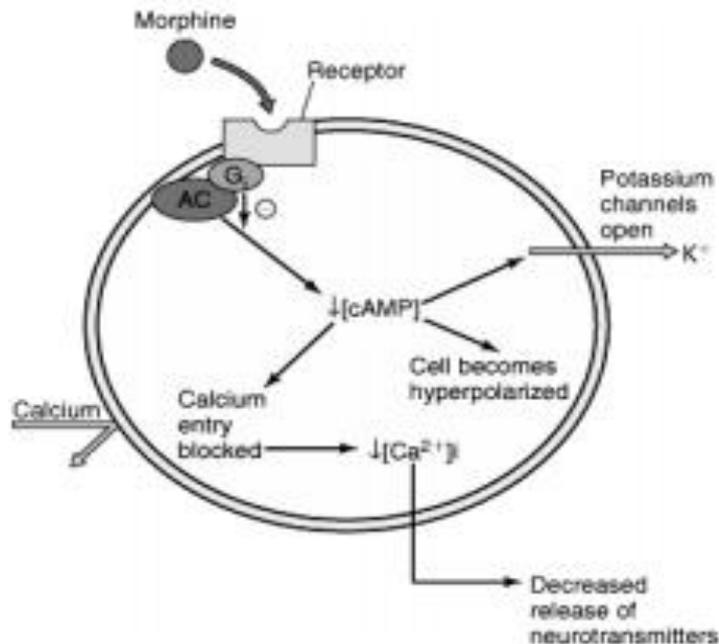
Delta

Kappa

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

- Inhibition de canaux Ca^{2+}

- Activation de canaux K^+ hyperpolarisants



Hyperpolarisation
neuronale

Physiopathologie de la douleur

Substances algogènes
Soupe inflammatoire
K⁺, H⁺, 5HT, histamine

Substances hyperalgiques
Prostaglanines, bradykinines

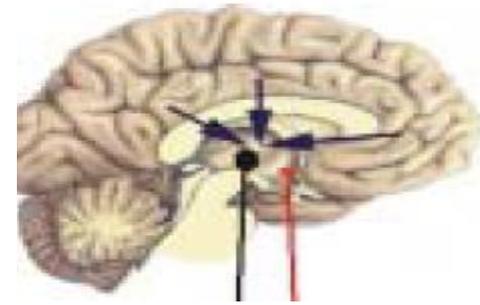
nocicepteurs
A δ

C

Corne dorsale spinale
Glutamate, substance P

relais

Faisceaux
ascendants

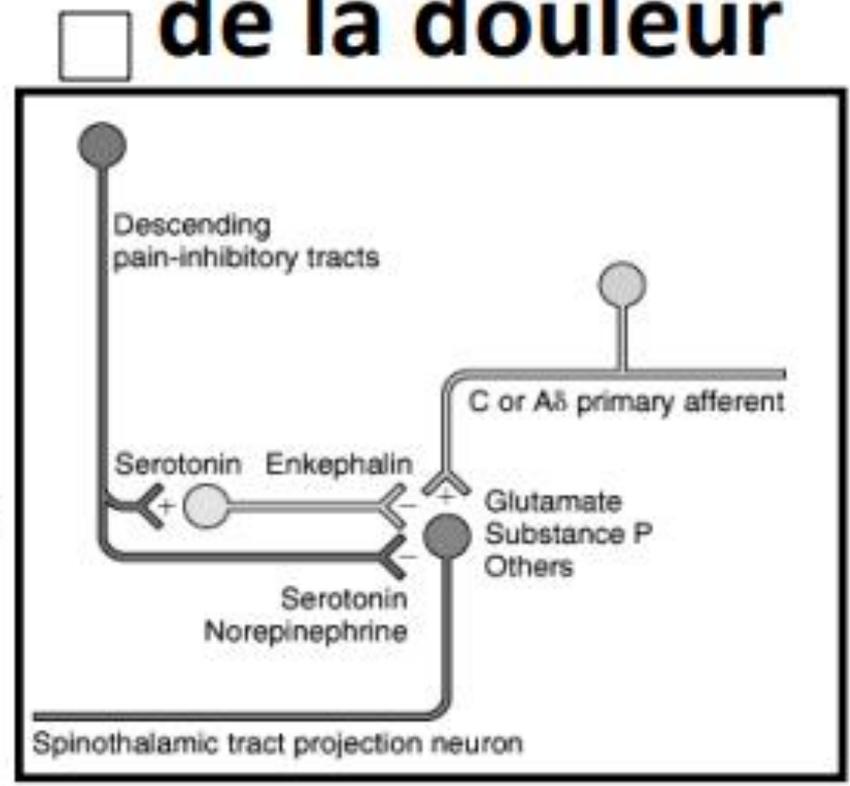
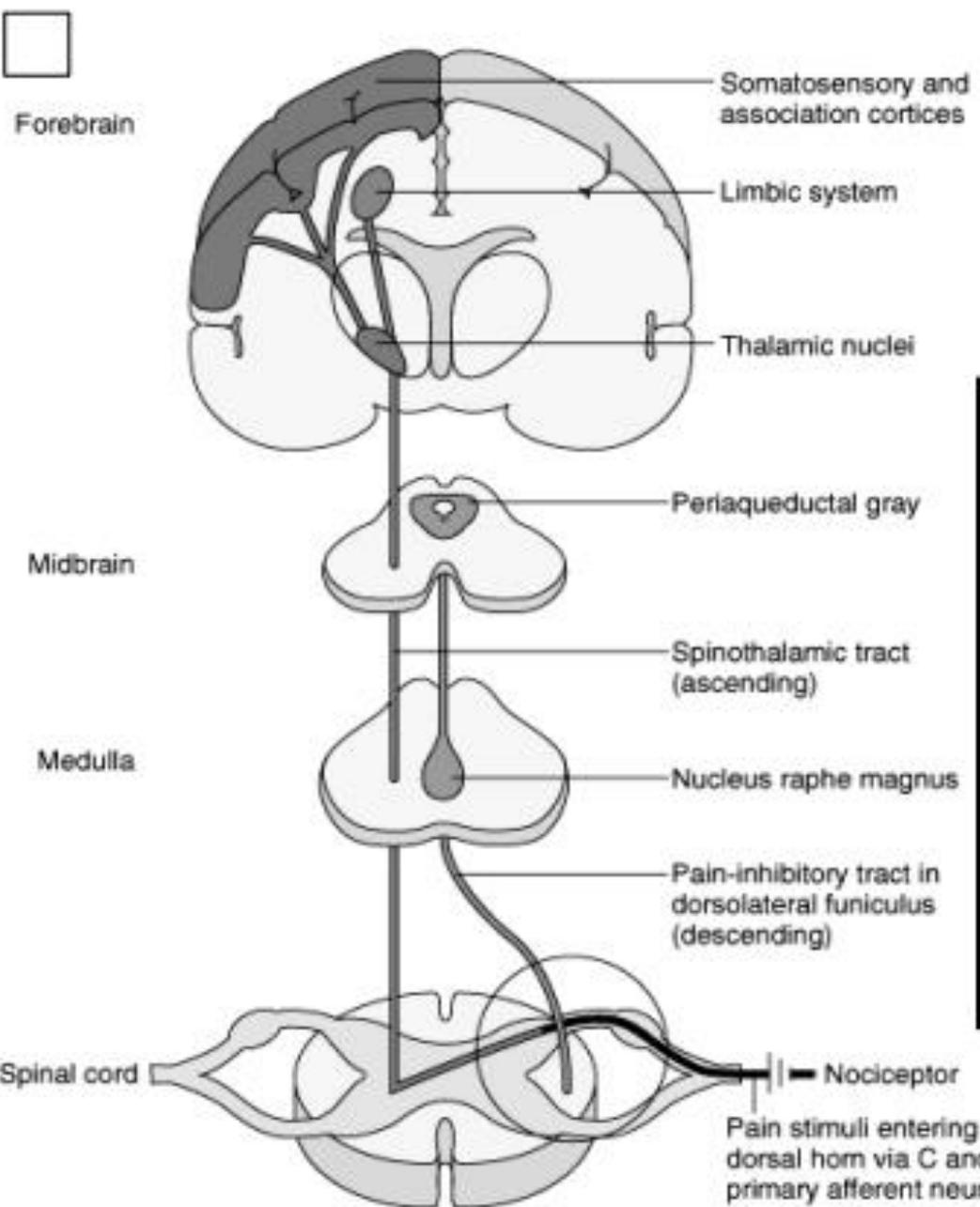


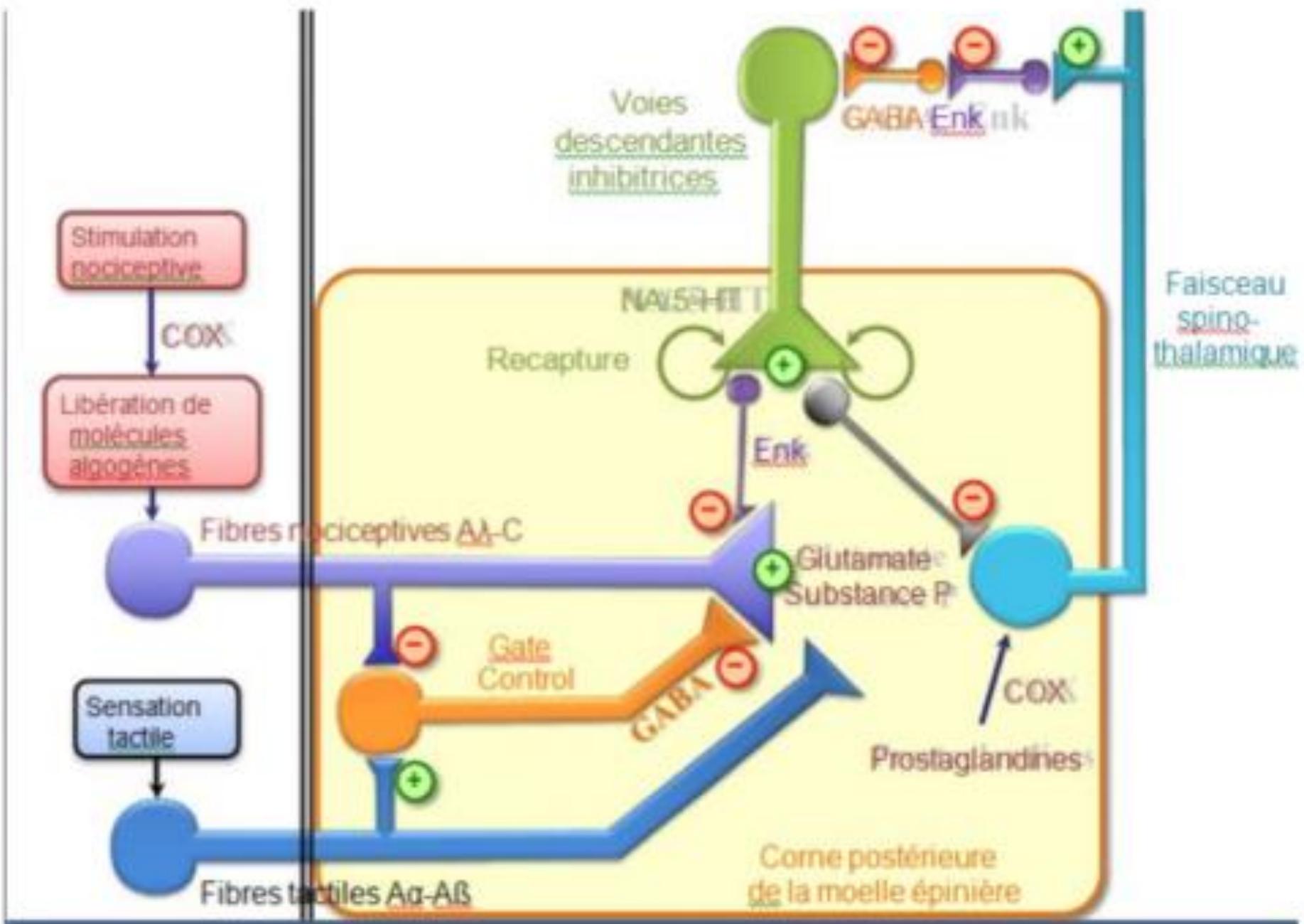
périphérie

Moelle
épineière

centres cérébraux

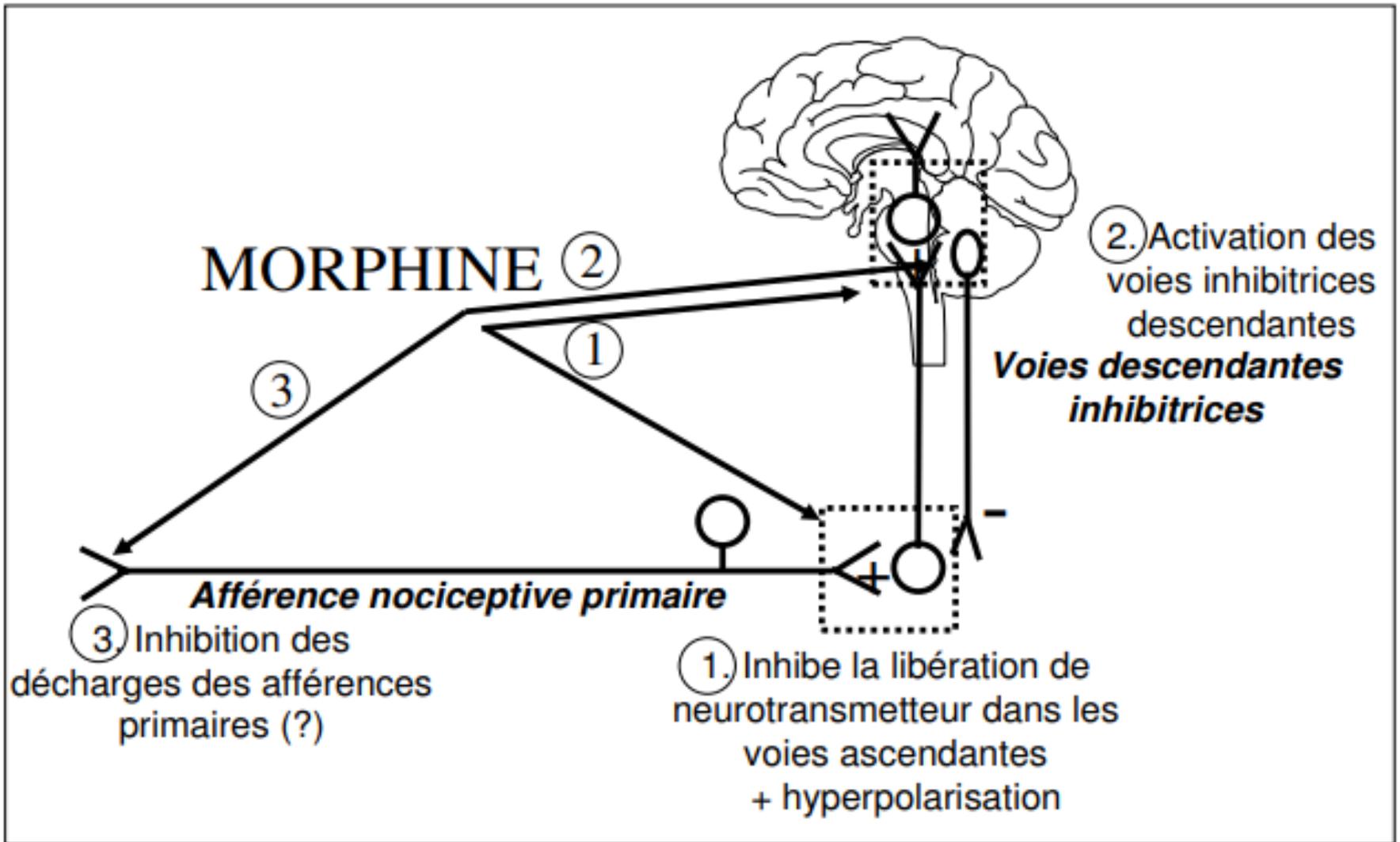
Les voies ascendantes et descendantes de la douleur





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

- ▶ **Action directe** : les récepteurs des opioïdes, de types μ , δ ou κ , peuvent être couplés à plusieurs effecteurs par l'intermédiaire de la protéine G_i . De ce fait, ils inhibent l'adénylate cyclase et donc diminuent la concentration intracellulaire du second messenger qu'est l'AMPC, ils permettent également l'ouverture de canaux potassiques entraînant une hyperpolarisation cellulaire post-synaptique et ainsi inhibent l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants réduisant ainsi la libération de neurotransmetteurs au niveau présynaptique. Ainsi, une réduction de l'excitabilité neuronale qui aboutit à une modulation inhibitrice de la transmission de l'information nociceptive à l'origine de leurs effets.
- ▶ **Action indirecte** : stimulation des fibres inhibitrices GABA-ergiques qui bloquent ainsi la libération de substance P ou de glutamate.



Les opioïdes endogènes

- ▶ OE = peptides endogènes : modulation de la transmission et l'amplification du stimulus douloureux.

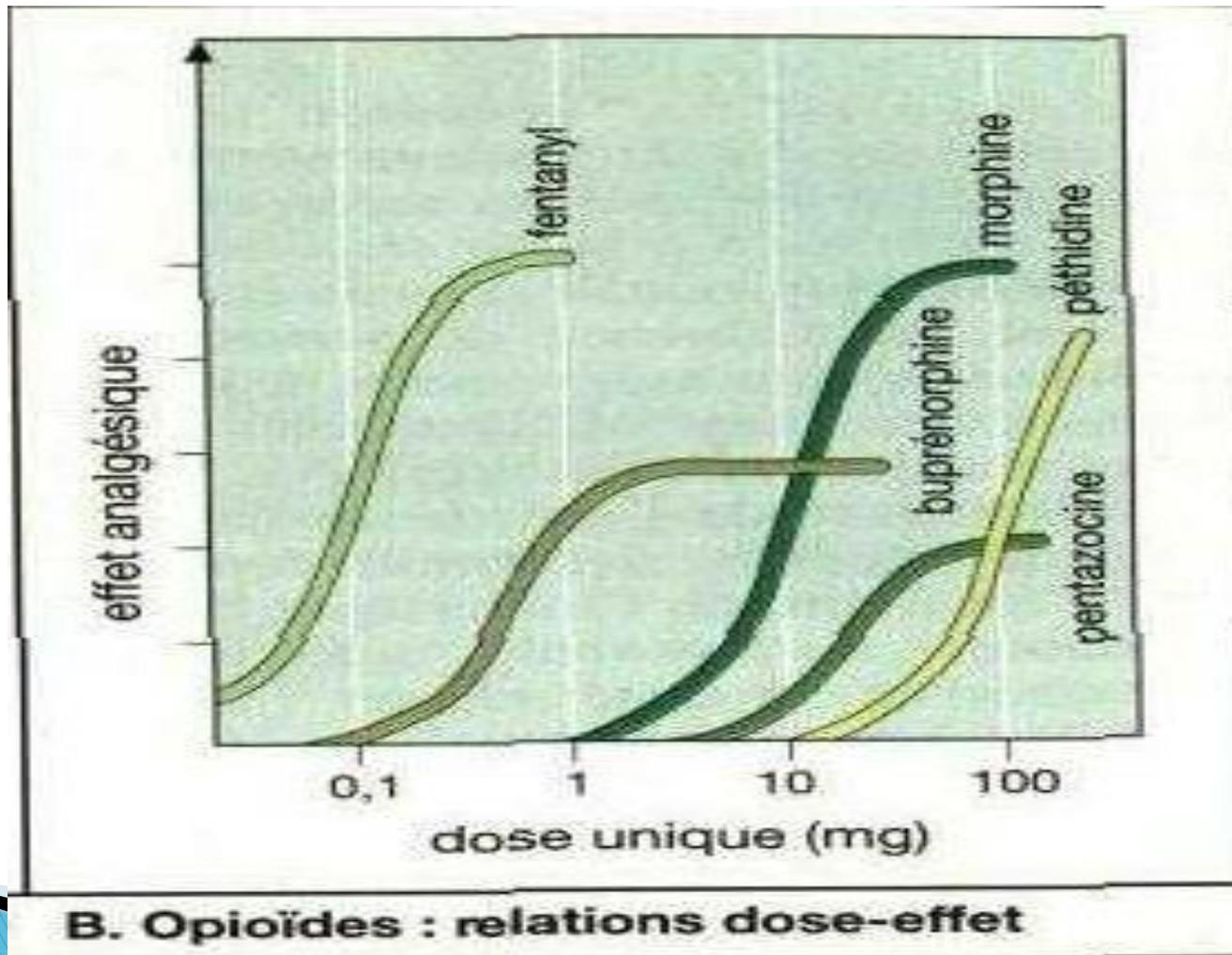
	μ	δ	κ	ORL1
β -endorphine	+++	+++	+++	-
Leu-Enképhaline	+	+++	-	-
Met-Enképhaline	++	+++	-	-
Dynorphine	++	+	+++	-
Orphanine FQ/ nociceptine	-	-	-	+++
Endomorphine 1	++++	-	-	-
Endomorphine 2	++++	-	-	-

Les différentes classes des ligans des récepteurs opioïdes

Classification des opioïdes selon l'action pharmacologique

Agonistes purs forts Morphine Fentanyl Hydromorphone Oxycodone Péthidine	Agonistes-antagonistes mixtes Pentazocine Nalbuphine Nalorphine	Agonistes partiels Buprénorphine	Antagonistes Naloxone Naltrexone
Agonistes purs faibles Tramadol Codéine Dextropropoxyphène			

Les différentes classes des ligands des récepteurs opioïdes



Les différentes classes des ligands des récepteurs opioïdes

Substances	Action "mu"	Action "kappa"
Morphine	agoniste	agoniste
Pentazocine	antagoniste	agoniste
Nalbuphine	antagoniste	agoniste
Buprénorphine	agoniste partiel	antagoniste
Fentanyl	agoniste +++	agoniste
Nalorphine	antagoniste	agoniste
Naloxone	antagoniste	antagoniste

Effets pharmacologiques des opioïdes = Analgésie

Production de l'analgésie par action à trois niveaux différents des voies de la douleur :

- ▶ Mécanisme d'action central (supra-spinal)
 - ▶ Mécanisme d'action spinal
 - ▶ Mécanisme d'action périphérique
-
- Élévation du seuil de perception de la douleur et modification des réactions à celle-ci.
 - Effet euphorisant : participe à l'amélioration de l'état de douleur.

Effets pharmacologiques des opioïdes autres que l'analgésie

Effets neurovégétatifs

- ▶ Effets dépresseur respiratoire
- ▶ Effet antitussif
- ▶ Effet émétisant
- ▶ Myosis
- ▶ Hypotension avec bradycardie

Effets périphériques sur les muscles lisses

- ▶ Effet anti diarrhéique et constipation
- ▶ Effet spasmogène avec \uparrow du tonus des sphincters (pylore, vésical...), et facilitation du bronchospasme

Autres effets

Sédation, somnolence, euphorie, dépendance...

Effets pharmacologiques des opioïdes

Effets des opioïdes	μ	δ	κ
Analgésie			
-Supraspinale	+++	-	-
-Spinale	++	++	+
-Périphérique	++	-	++
Dépression respiratoire	+++	++	-
Myosis	++	-	++
Motilité gastro-intestinale réduite	++	++	+
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sédation	++	-	++
Dépendance physique	+++	-	+

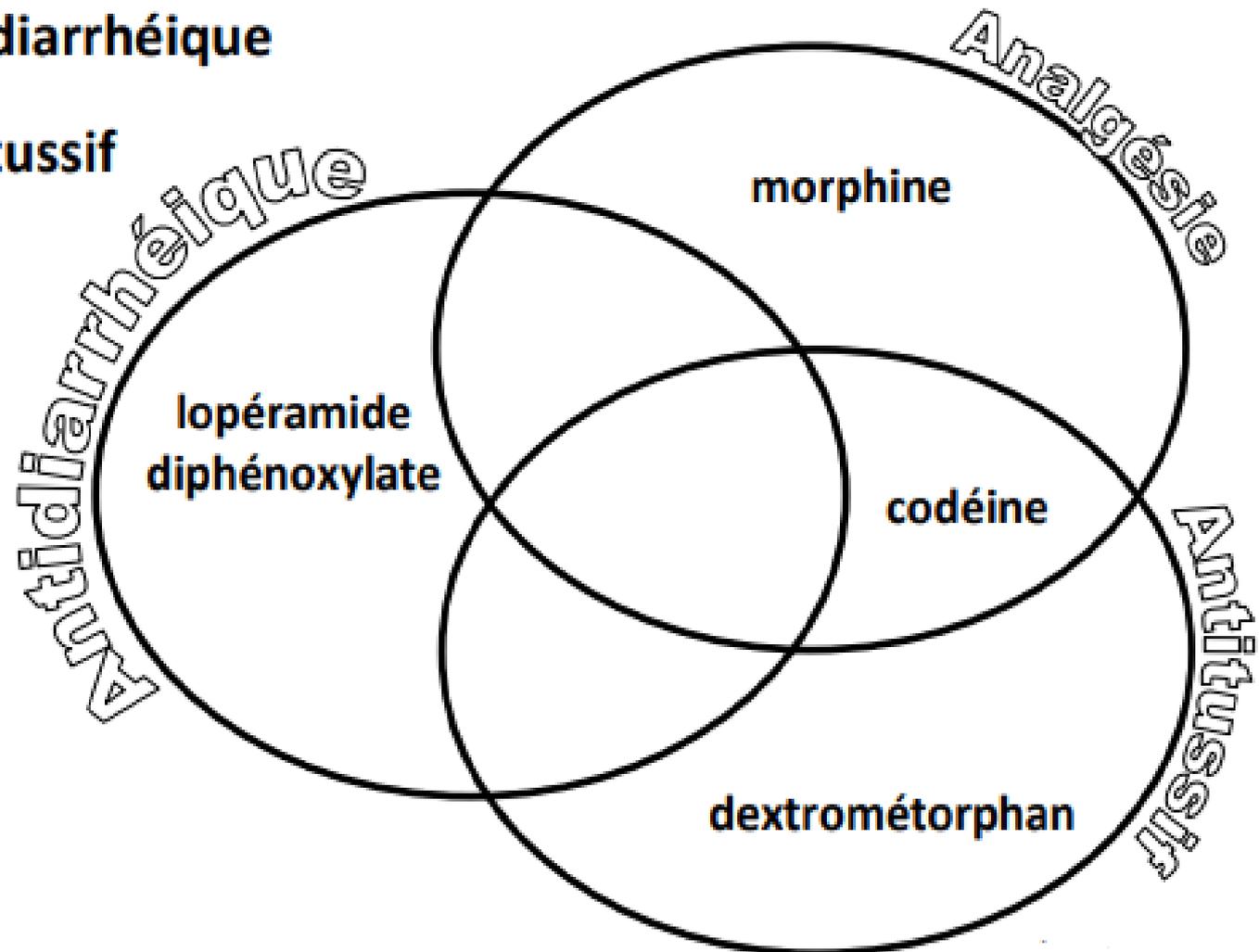
Indications thérapeutiques des opiacés

A. Analgésie (composés à action centrale)

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

B. Traitement antidiarrhéique

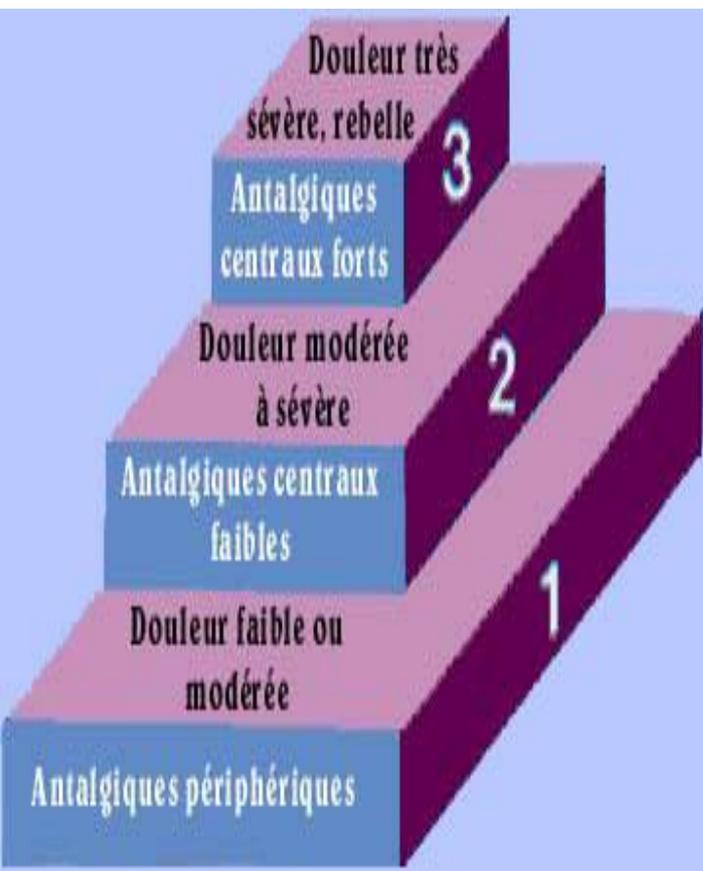
C. Traitement antitussif



Approche thérapeutique dans l'analgésie

Utilisation réservée aux douleurs de **forte intensité**, **après échec** d'autres thérapeutiques analgésiques (respecter les paliers de l'OMS).

- ▶ **Douleurs chroniques** : d'origine néoplasique rebelles aux analgésiques non opioïdes et secondaires (envahissement osseux, nerveux, ou neurologique).
- ▶ **Crises hyperalgiques** : coliques hépatiques et néphrétiques, IDM, œdème aigue pulmonaire, embolie pulmonaire, douleurs postopératoires



OMS

PALIER 1

Paracétamol
A.I.N.S.
Néfopan
Aspirine

Non morphiniques

PALIER 2

Codéine
Tramadol
Dextropropoxyphène

*Morphiniques
Faibles + paracétamol*

PALIER 3

Morphine
Fentanyl,
hydromorphone
Oxycodone,
Nalbuphine

*Morphiniques
puissants*

Propriétés pharmacocinétiques

▶ Exemple : morphine

Absorption	Distribution	Métabolisme	Excrétion
<p>-Voie parentérale →absorption rapide (douleur aigue)</p> <p>-Voie orale →25% (douleur chronique)</p>	<p>BHE Barrière placentaire T1/2, 2-3h</p>	<p>1er passage <input type="checkbox"/> ↗ Biodisponibilité 30 à 50% Glucuro- et sulfoconjugaison</p>	<p>Inchangée ou métabolites dans les urines</p>

Intensité de l'effet des opiacés

DCI	Spécialité	Puissance analgésique	T 1/2 (h)	Durée action (h)	Voie d'adm.	posologie (mg)
Morphine	MOSCONTIN®	1	2	4-5	per os IM / SC	60 10
Méthadone		x 1 à 3	15-40	4-6	per os	10-40
Péthidine	DOLOSAL®	x 0,1	3-4	3-5	per os	75-300
Fentanyl	DUROGESIC®	x 100		0,5	IV cutané	0,1
Codéine	CODEINE	x 0,15	3-4	4-6	per os	200
Propoxyphène	ANTALVIC®	x 0,1	6-12	4-6	per os	
Buprénorphine	TEMGESIC®	x 10 à30	5	4-5	per os	0,4- 0,8
Pentazocine	FORTAL®	x 0,2 à 0,3	4-5	4-6	per os	30-60
Nalbuphine	NUBAIN®	1	2-3	4-6	per os IM	10

Effets indésirables

- ▶ Constipation
- ▶ Dépression respiratoire
- ▶ Nausées et vomissements
- ▶ Confusion mentale, et cauchemar
- ▶ Rétention urinaire
- ▶ Hypotension orthostatique
- ▶ Sédation (début de trt +++), somnolence, fatigue
- ▶ Vertiges, étourdissement (Tramadol)
- ▶ Pharmacodépendance, tolérance, sevrage

- ▶ **Surdosage** : dépression respiratoire, myosis, hypotension, hyperthermie, coma profond

Tolérance et dépendance

+++ utilisations

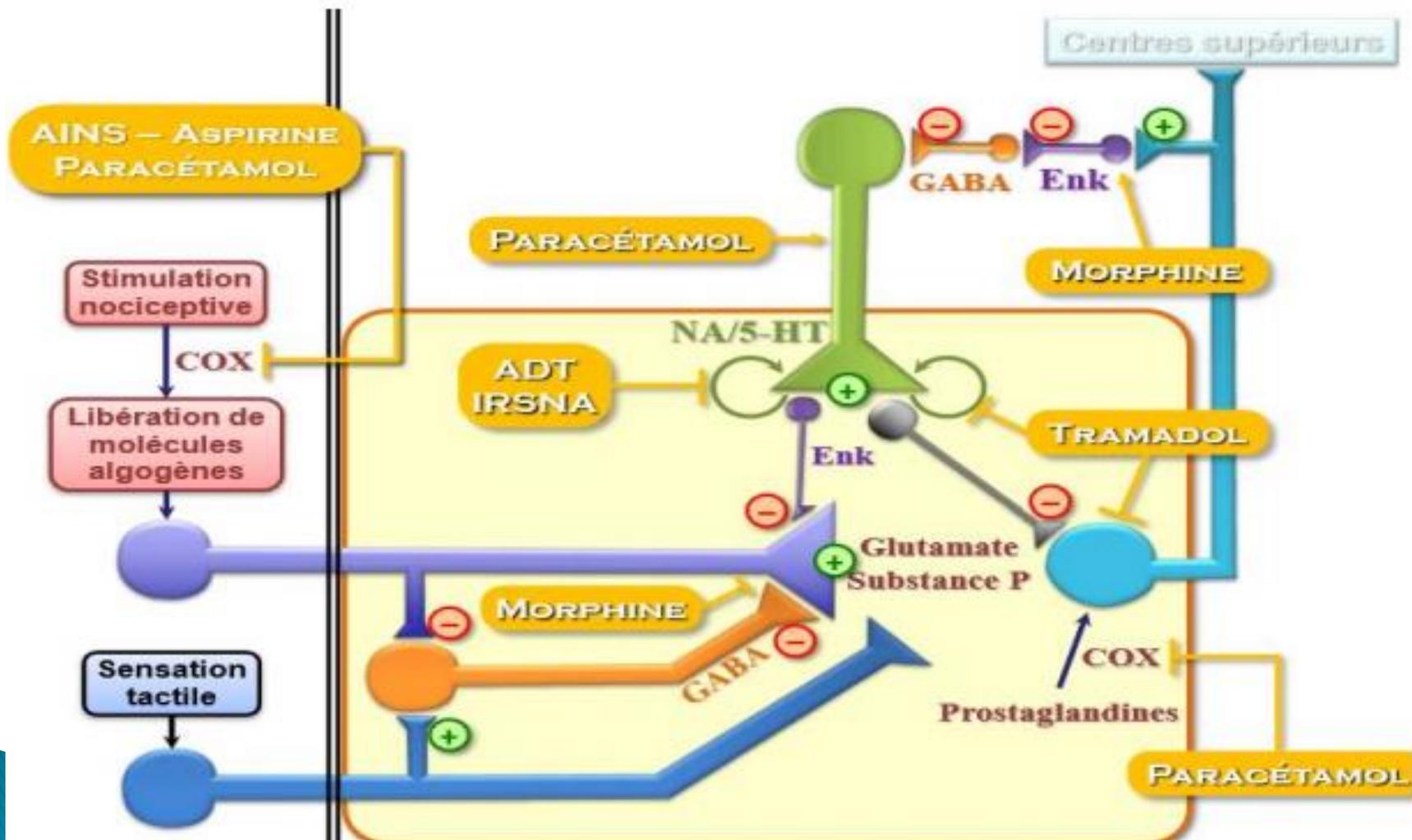
- ▶ **Tolérance** : accoutumance, ↘ effet suite a une diminution de la sensibilité.
 - ▶ **Dépendance** : psychique, physique.
 - ▶ **Syndrome de sevrage** (sueurs ,larmolement, hyperthermie, hyperalgie).
- ➔ Tout trt par opioïde d'une durée > 1 ou 2 semaine doit être interrompu progressivement par palier

Contre indications

- ▶ HS*
 - ▶ Insuffisance respiratoire
 - ▶ Insuffisance hépatique grave
 - ▶ Grossesse, allaitements, et enfants
 - ▶ Intoxication alcoolique aigue
 - ▶ Syndrome abdominal aigu d'origine inconnu
 - ▶ Hypertension intracrânienne et traumatisme crânien
 - ▶ Epilepsie non contrôlée
- 

Medts morphinique	Medts associé	Conséquences
Agonistes morphiniques	Naltrexone	AD (CI pour les agonistes du palier III) : ↓ effet antalgique et/ou apparition d'un syndrome de sevrage
	Agonistes-antagonistes morphiniques	
Agonistes-antagonistes morphiniques (Buprenorphine , Nalbuphine)	Morphiniques agonistes de palier III	CI : ↓ effet antalgique
	Morphiniques agonistes de palier II	AD : ↓ effet antalgique
	Morphiniques antitussifs	AD : ↓ effet antalgique ou antitussif
	Méthadone (sevrage aux opiacés)	CI : ↓ effet de la méthadone
	Naltrexone	CI : ↓ effet antalgique et/ou apparition d'un syndrome de sevrage
Péthidine	IMAO non sélectifs, linézolide	CI : syndrome sérotoninergique
Tramadol	Carbamazépine	AD : [] plasmatiques de Tramadol
	IMAO non sélectifs, linézolide	CI : syndrome sérotoninergique

Autres médicaments à action analgésique



LES OPIOÏDES ANTITUSSIFS

Définition et étiologie de la toux

- ▶ La toux est un réflexe de défense de l'organisme qu'il convient généralement à le respecter ; elle permet d'évacuer les sécrétions bronchiques quand le système micociliaire est altéré.
- ▶ C'est l'interrogatoire complet du patient qui dégage les principaux caractères de la toux :
 - Aigue ou chronique
 - Accompagnée ou non d'expectorations (grasse ou sèche)

Tx sèche aigue

- Bronchite aigue
- Rhume
- Laryngite
- Pharyngite
- Asthme
- Coqueluche ...

Tx sèche chronique

- Tx de fumeur
- Cancer bronchique

Tx grasse aigue

- Surinfection bactérienne
- Infection virale bronchique ou pulmonaire

Tx grasse chronique

- Bronchite chronique
- BPCO

Toux « réflexe »

Défense active VA:

- sécrétion du mucus (20-30mL/24 h)
- prévention de l'aspiration
- exposition aux irritants dans l'environnement extérieur

16 toux par 24 heures,
1-34 chez les enfants

Toux « symptôme »

Maladies respiratoires/ systémiques

- Toux aiguë < 3 sem.
Spontanément résolutive
- Toux chronique:
> 8 sem. (BTS)
> 4 sem (ACCP)

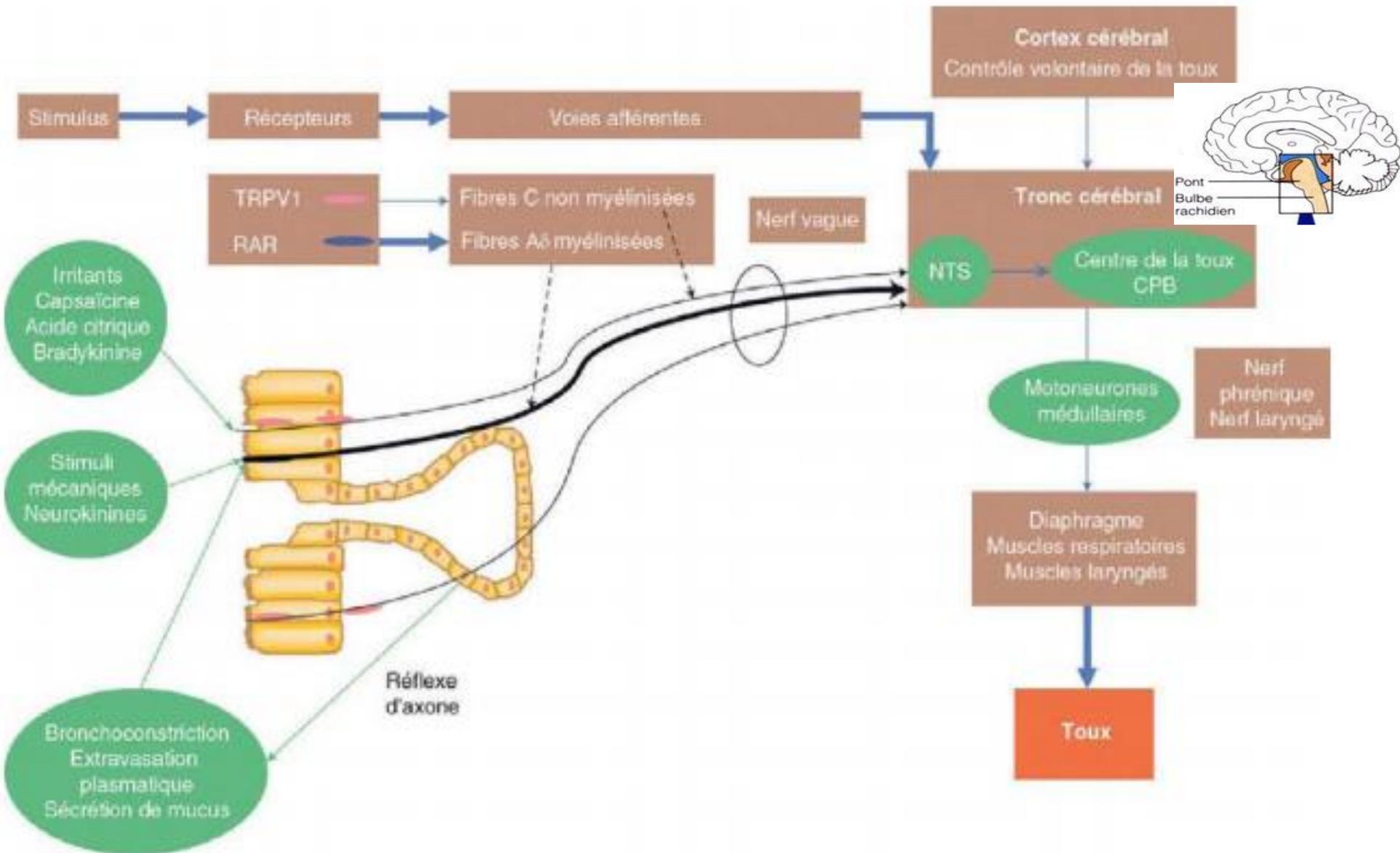
Toux « maladie »

La toux chronique nonproductive - isolée

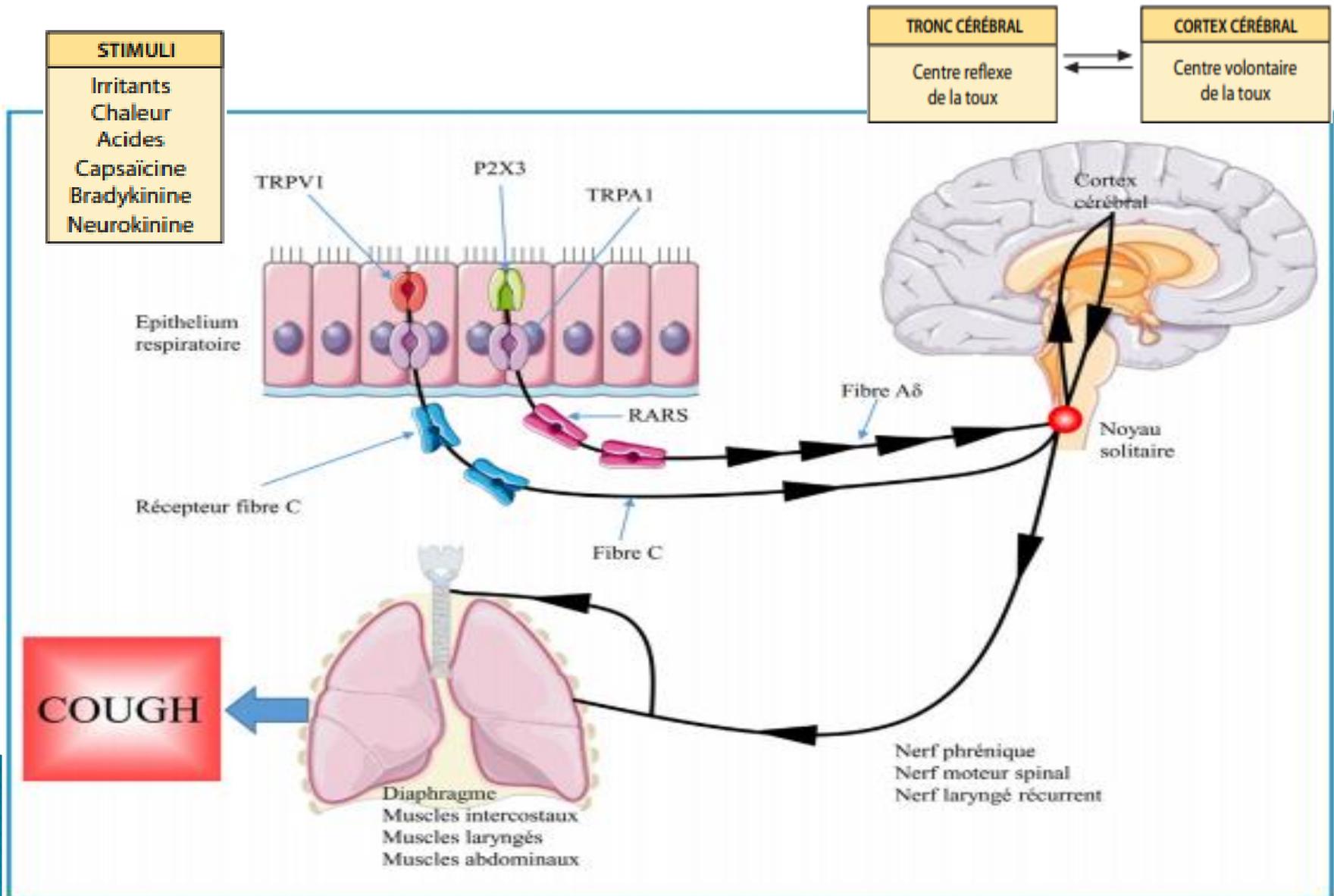
> 8 sem.

Radiographie thoracique de
face et de profile -
NORMALE

Physiopathologie de la toux



Physiopathologie de la toux



Les antitussifs

- ▶ Trt symptomatique.
- ▶ Recours après avoir bien établi la cause de la toux + mise en route d'un trt étiologique.

AT opiacés

- Codéine, Codéthyline
- Pholcodine, Dextrométhorpane

AT antihistaminiques H1

- Alimémazine , Chlorphénamine
- Oxoménazine , Pimétixène
- Prométhazine

AT non opiacés, non antihistaminiques

- Oxéladine

Les antitussifs opiacés

IT

- Tx non productive aigue (bronchopneumopathie, coqueluche...) ou chronique (Kc bronchique, fibrose pulmonaire, Madie pleurale...)

EI

- Dépression respiratoire modérée, Somnolence, vertige, Nausées, vomissements, constipation, Réactions cutanées allergiques,
- Dépendance et syndrome de sevrage

CI

- Toux productive, accompagnée d'un encombrement bronchique important
- Insuffisance respiratoire chronique, Asthme
- Petits enfants et vieillard, IH (dextrométhorpane)

IM

- Dextrométhorpane + IMAO non sélectifs et IMAO sélectifs A : risque d'apparition de syndrome sérotoninergique (ACI)
- Pholcodine + curares : risque de sensibilité croisé (AD)
- Autres antitussifs opiacés + alcool et Medt dépresseurs du SNC : risque de somnolence accru (AD)