

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

LES MÉDICAMENTS DU DOMAINE OPIOIDERGIQUE

Dr. ACHACHI. N

Année universitaire : 2020–2021

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 connus principalement par leur effet **analgésique**.
- ▶ Ils sont les plus efficaces pour soulager les **douleurs modérées à sévères**.
- ▶ Nombreuses effets indésirables (la pluparts sont associés à leurs effets pharmacologique).
- ➔ Connaissance plus approfondie du système opioïdurgique est indispensable → mieux utiliser leurs propriétés analgésiques à des fins thérapeutiques et éviter leurs effets indésirables qui peuvent être fatals parfois.

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



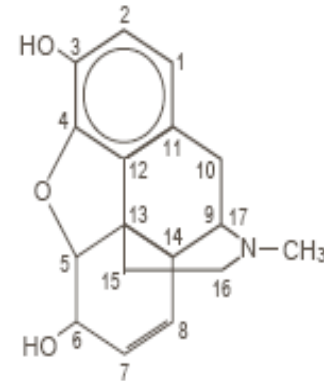
Morphine, de Morphée, le dieu grec du sommeil

- ▶ 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.

- ▶ 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 partielles.



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)

Autres localisations : tube digestif...

Pharmacologie des récepteurs des opioïdes

Mu

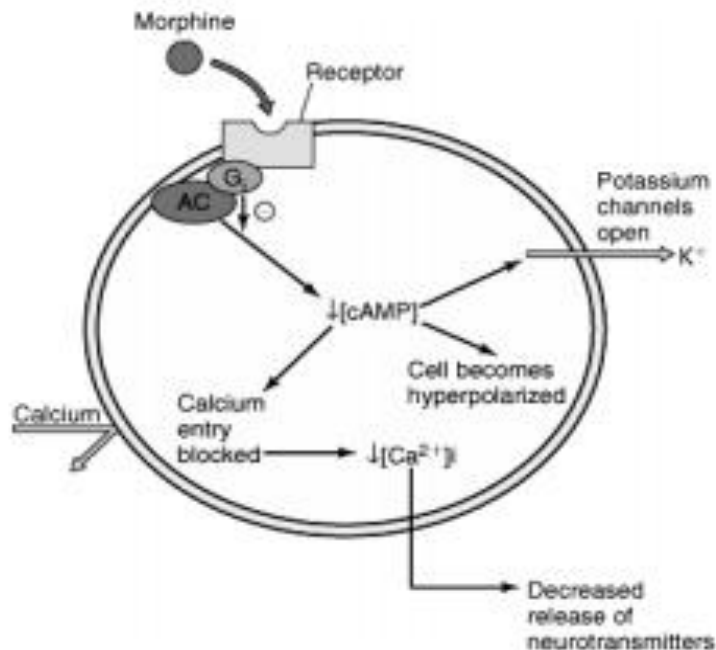
Delta

Kappa

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

- Inhibition de canaux Ca^{2+}

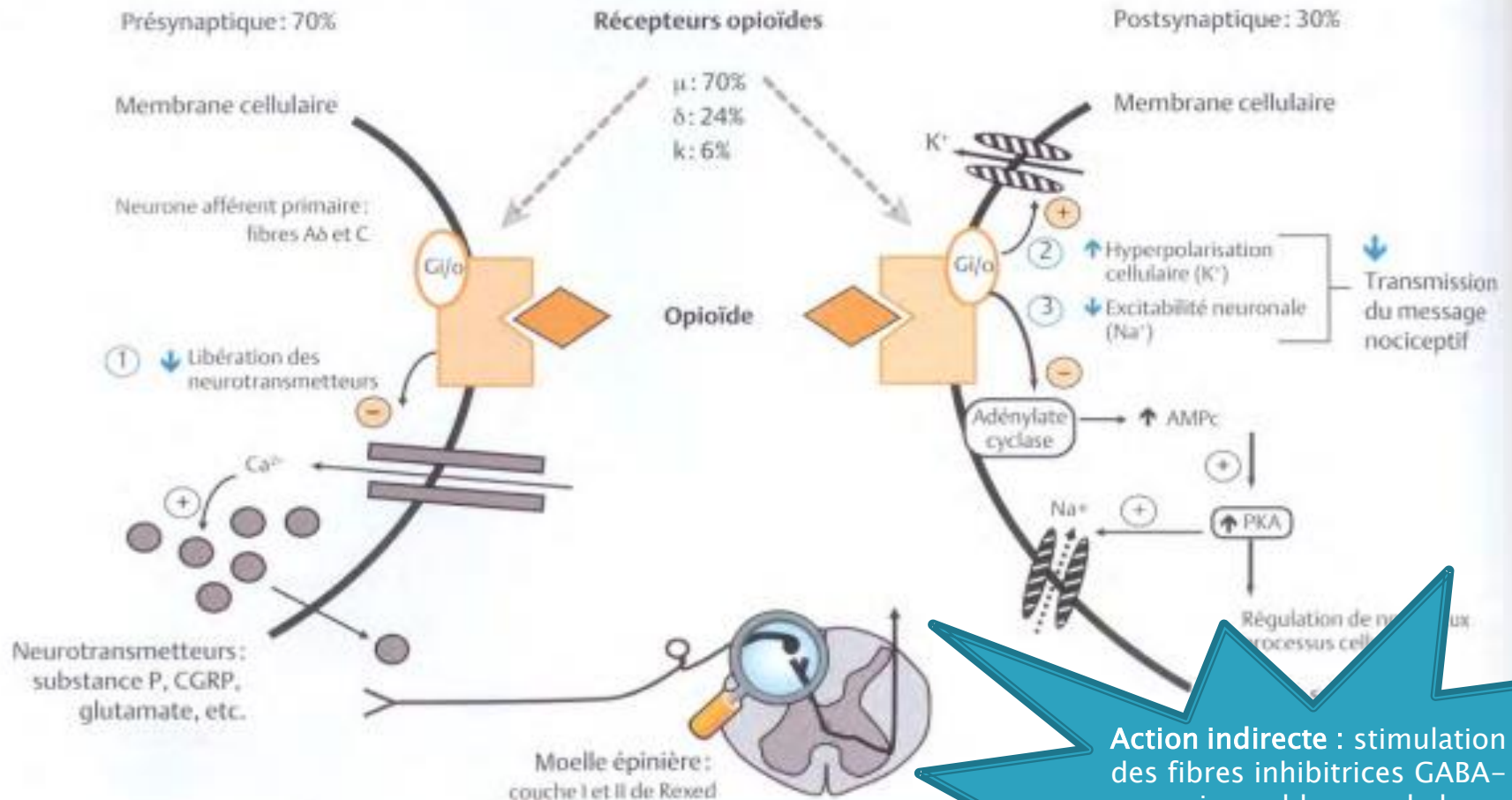
- Activation de canaux K^+ hyperpolarisants



Hyperpolarisation
neuronale

Mode d'action des opioïdes au niveau de la moelle (Pré et postsynaptiques)

Mode d'action des opioïdes au niveau de la moelle épinière



AMPC: AMP cyclique; CGRP: calcitonin gene-related peptide; PKA: protéine kinase A.

Action indirecte : stimulation des fibres inhibitrices GABA-ergiques blocage de la libération de la 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 ligands des récepteurs opioïdes

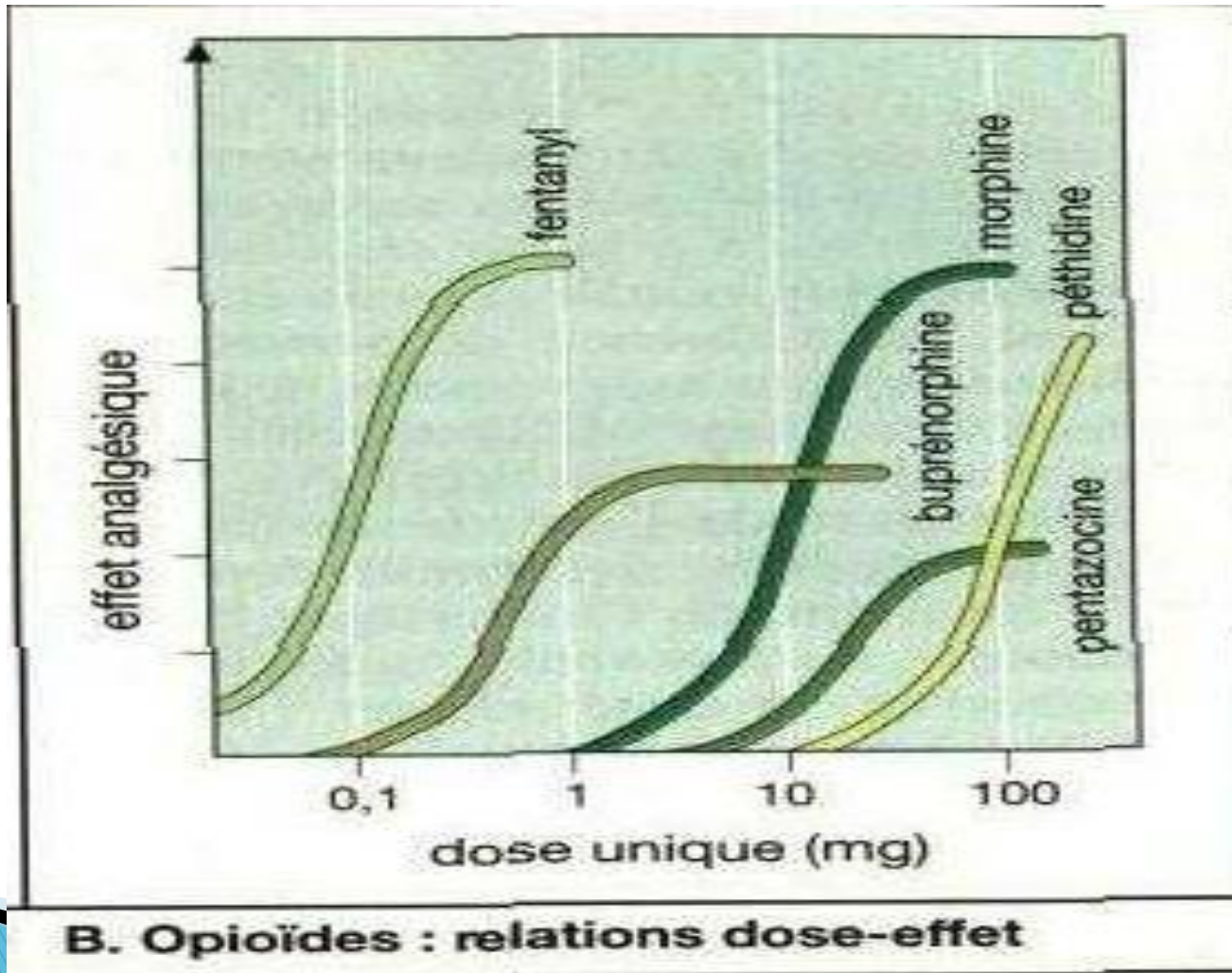
Classification des opioïdes selon l'action pharmacologique

| | | | |
|--|---|--|---|
| 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

| 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 |

Les différentes classes des ligands des récepteurs opioïdes



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.

Physiopathologie de la douleur

▶ Les mécanismes de la douleur

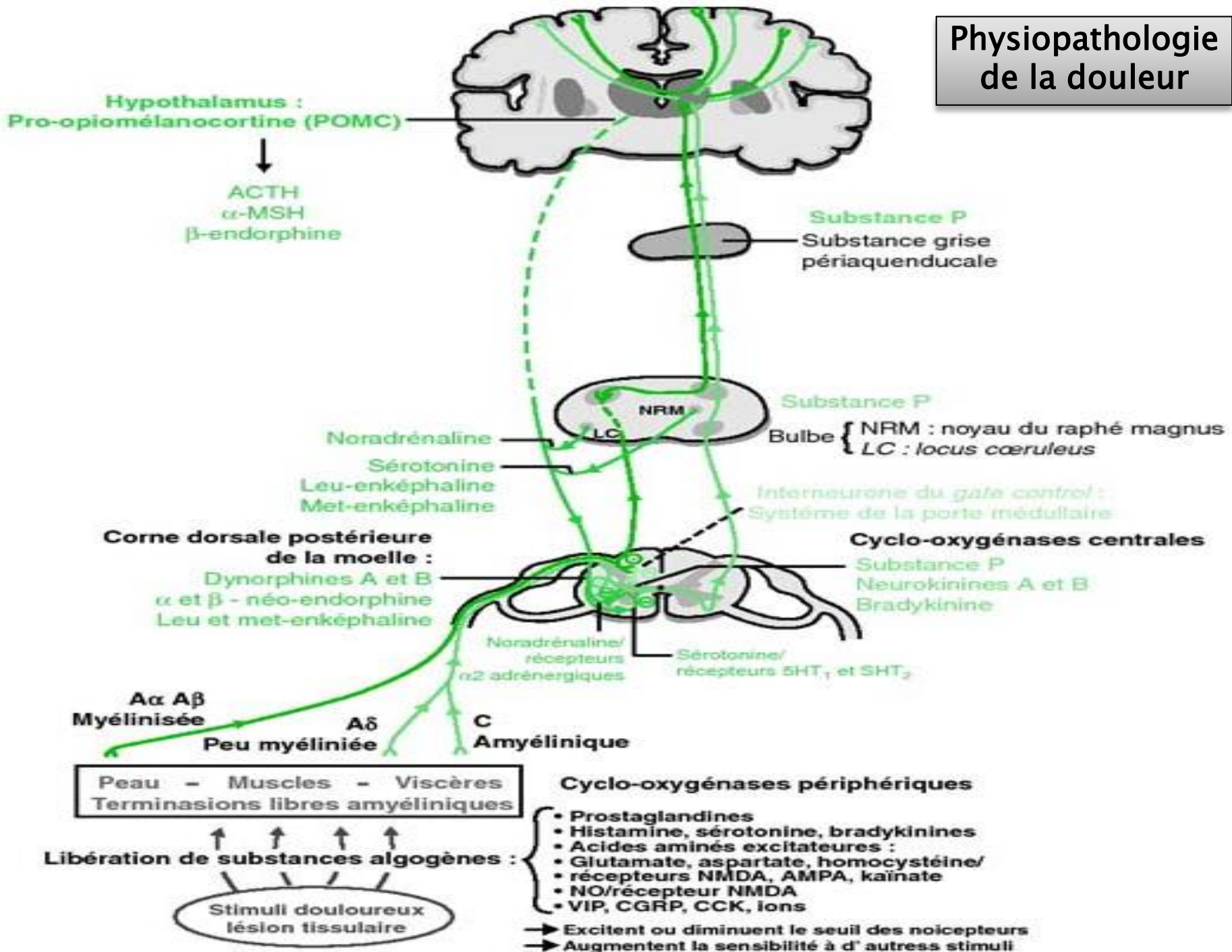
Mécanismes
périphériques

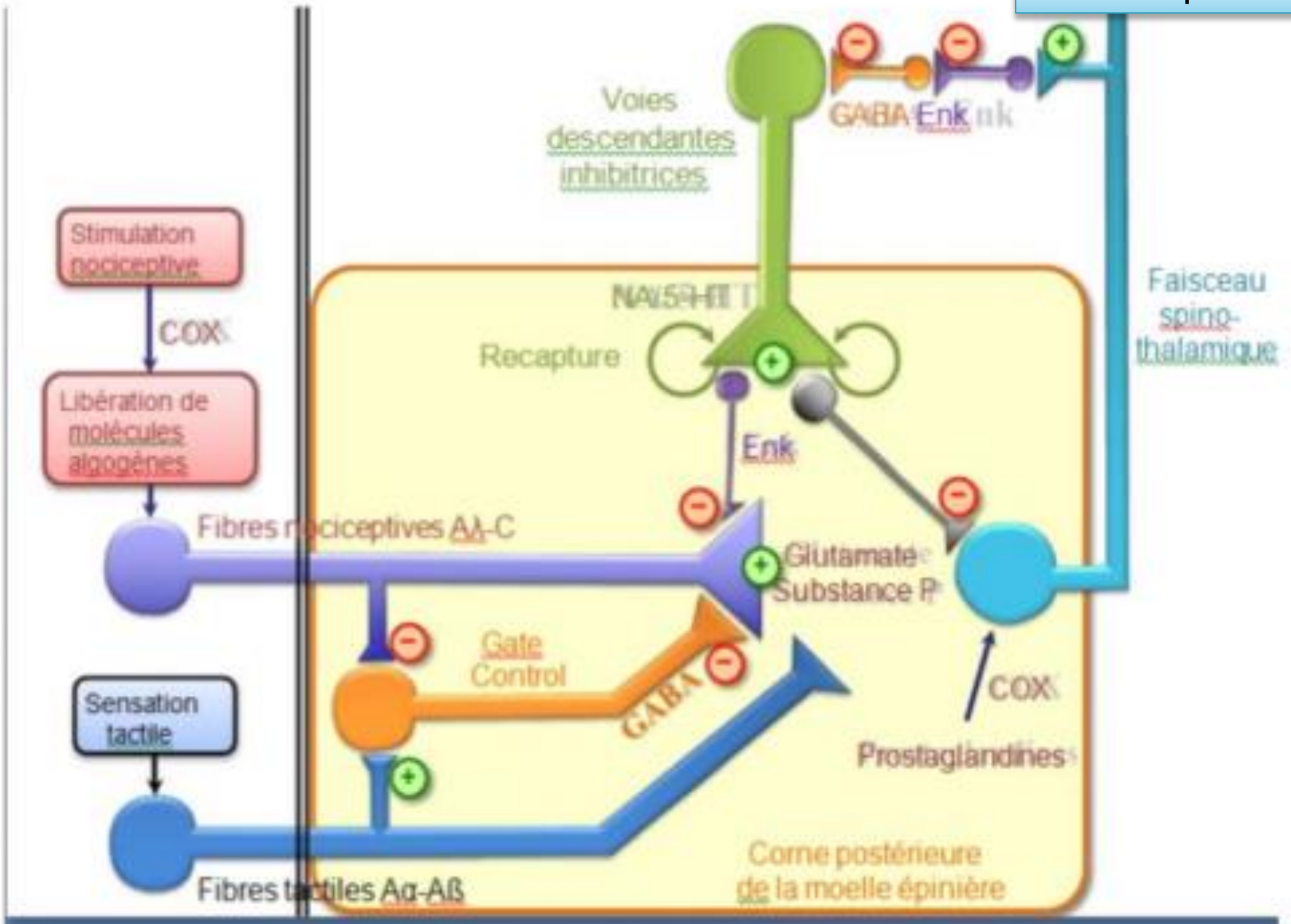
Mécanismes médullaires

Mécanismes
supraspinaux

Systèmes de contrôle

Physiopathologie de la douleur





Actions antalgiques des opioïdes

Action périphérique

Action antihyperalgésique par blocage de la libération antidromique de substance P.



Cerveau

Régulation cérébrale



Tronc cérébral

Régulation supra-spinale



Moelle

Régulation spinale

Action centrale

Actions cérébrales à type d'euphorie, de somnolence inclinant à un état d'indifférence à la douleur.

Activation des voies inhibitrices descendantes → réduction de la transmission du message nociceptif au niveau de la corne dorsale.

Action présynaptique → inhibition de la transmission 1^{er}- 2^{ème} neurone : diminution de la libération de substance P.

Action post-synaptique → diminution de l'activité des neurones nociceptifs ascendants.

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 | +++ | - | + |

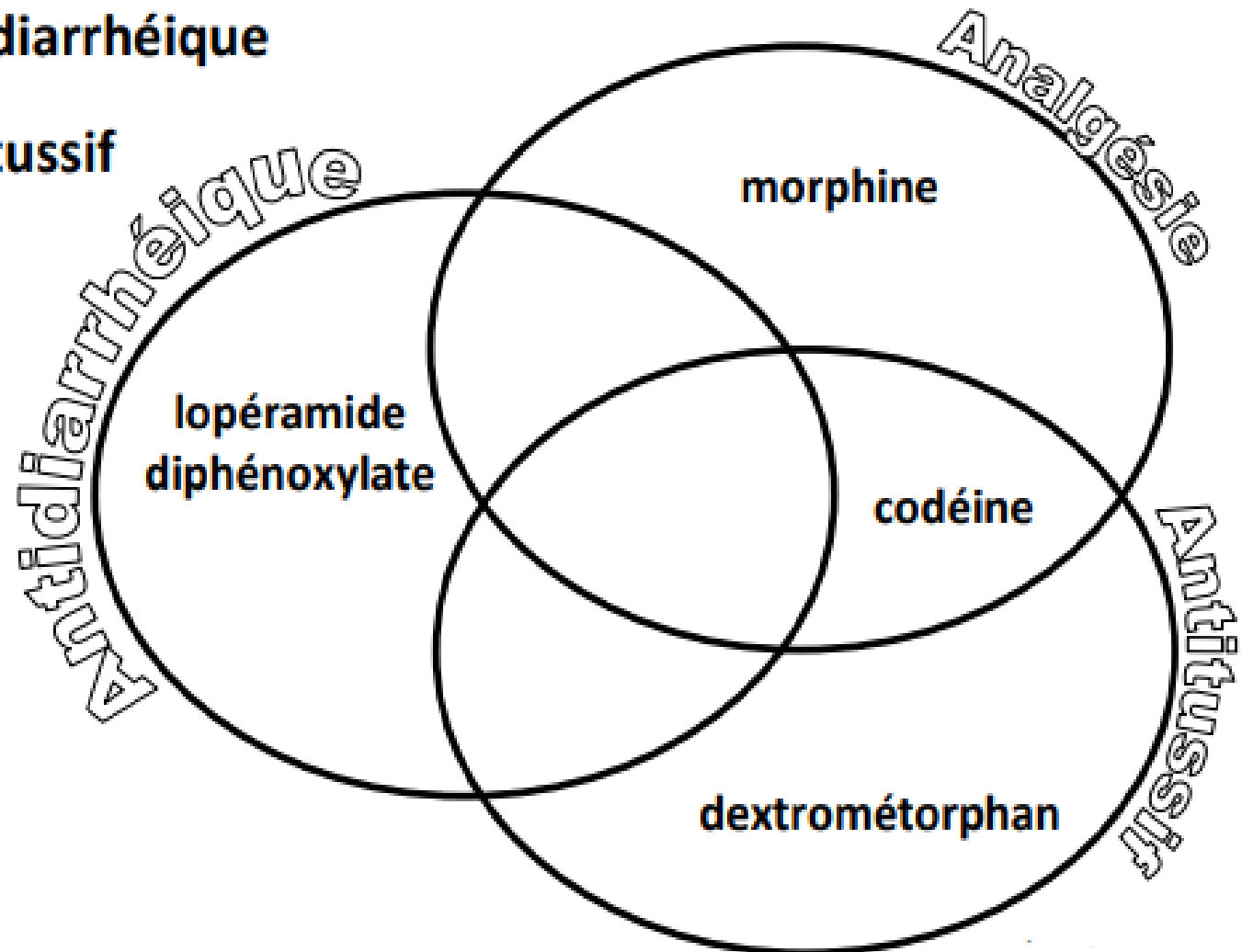
Indications thérapeutiques des opiacés

A. Analgésie (composés à action centrale)

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

B. Traitement antidiarrhéique

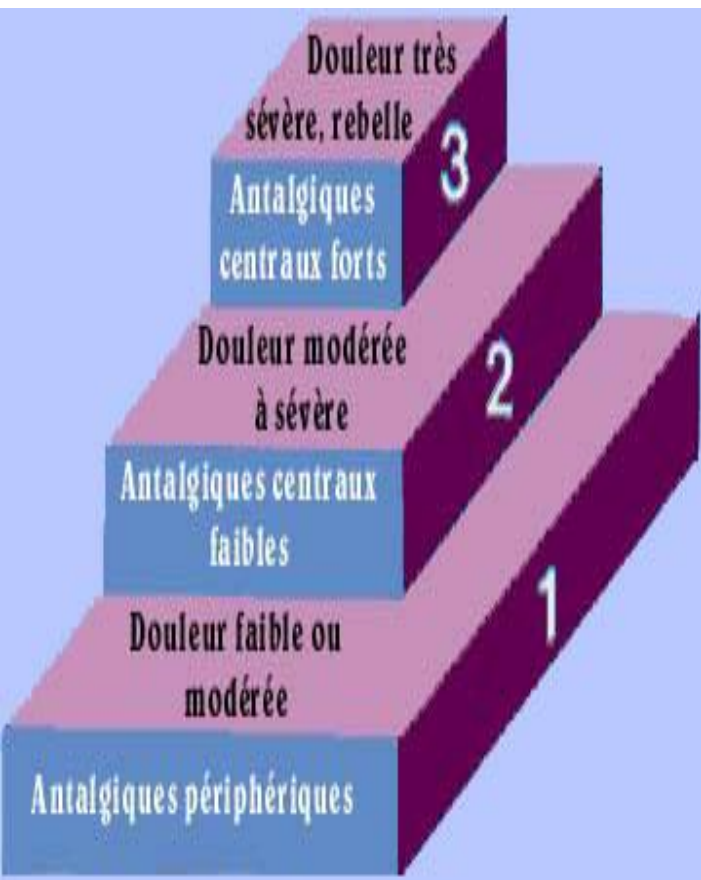
C. Traitement antitussif



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 |
|--|---|--|--|
| -Voie parentérale →absorption rapide (douleur aigue) -Voie orale →25% (douleur chronique) | BHE Barrière placentaire T1/2, 2-3h | 1er passage ↗ Biodisponibilité 30 à 50% Glucuro- et sulfoconjugaison | Inchangée ou métabolites dans les urines |

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

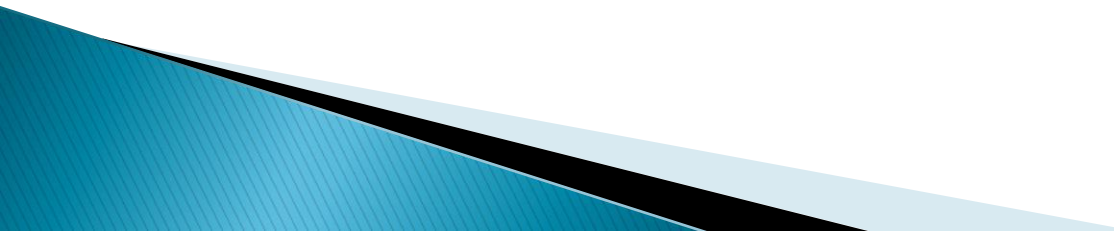
- ▶ **Surdosage** : dépression respiratoire, myosis, hypotension, hyperthermie, coma profond

Tolérance et dépendance

+++ utilisations

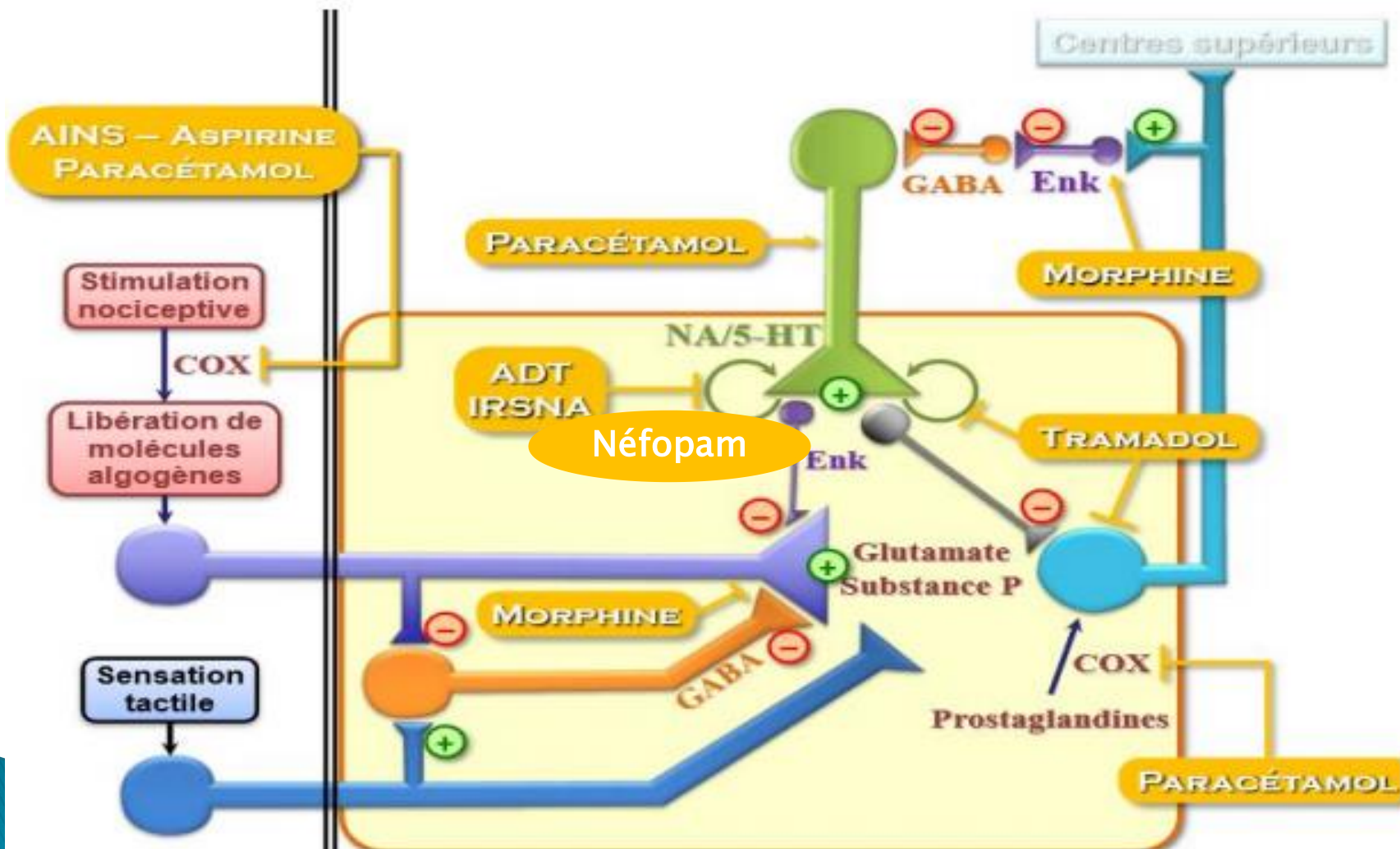
- ▶ **Tolérance** : accoutumance, ↘ effet suite a une diminution de la sensibilité.
 - ▶ **Dépendance** : psychique, physique.
 - ▶ **Syndrome de sevrage** (sueurs ,larmoiement, hyperthermie, hyperalgie).
- ➔ Tout trt par opioïde d'une durée > 1 ou 2 semaine doit être interrompu progressivement par palier

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

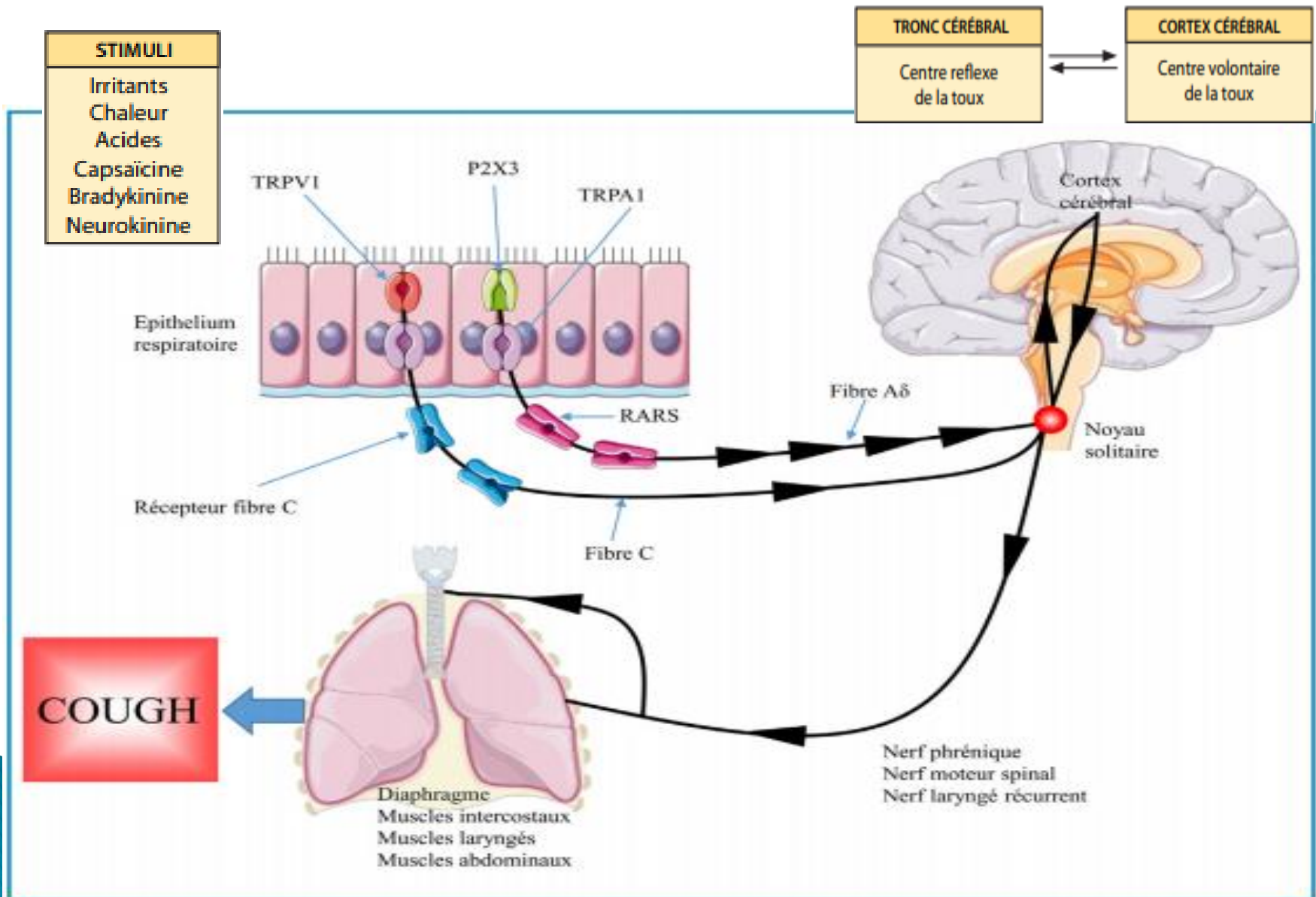
Tx grasse aigue

- Surinfection bactérienne
- Infection virale bronchique ou pulmonaire

Tx grasse chronique

- Bronchite chronique
- BPCO

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 (dextrométhorphan)

IM

- Dextrométhorphan + 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)