

Antalgiques

Antalgiques du 3^{ème} palier

-Introduction :

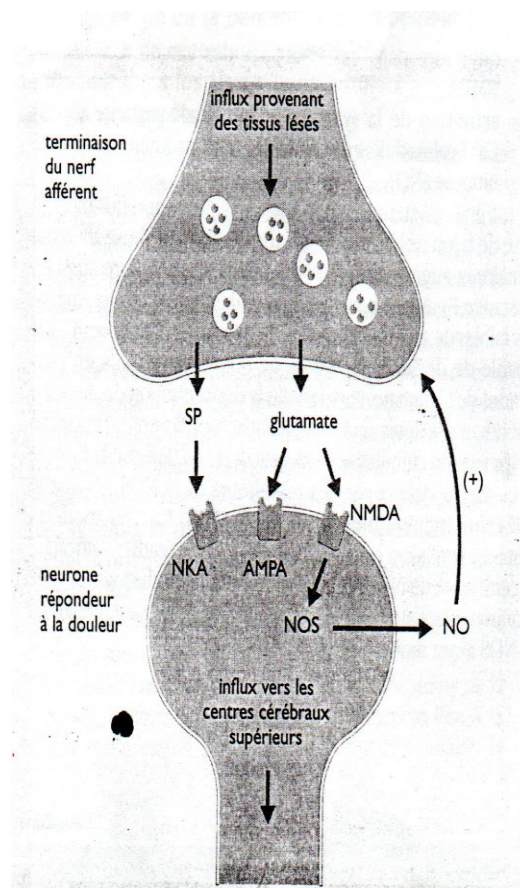
Les antalgiques centraux majeurs sont des substances destinées à supprimer les sensations douloureuses intenses. Ils agissent en déprimant les messages nociceptifs au niveau spinal et au niveau du tronc cérébral

2-Historique :

Le premier analgésique utilisé de toute antiquité fut l'opium. Un de ses principes actifs la morphine, en a été isolée au début du siècle dernier et a donné lieu à de multiples transformations laissant subsister son schéma fondamental. Ce n'est que très longtemps après (en 1939) qu'apparut la péthidine (Dolantine) premier succédané synthétique de l'alcaloïde.

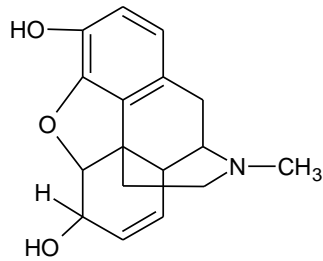
En 1943, une nouvelle série apparut avec la Méthadone qui fut suivie, vers 1952, d'un produit ayant avec le précédent des analogies structurales étroites : le Dextromoramide (palfium) les dérivés du Morphinane l'avaient précédé de quelques années (1946). Les benzazocines sont d'introduction plus récente.

3-Physiopathologie de la douleur :

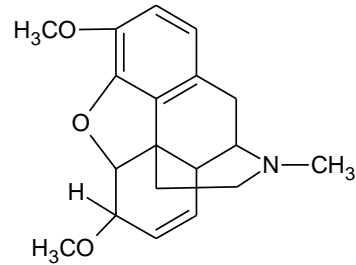


3-Classification des antalgiques centraux :

1-Opiïdes d'origine naturelle :



Morphine

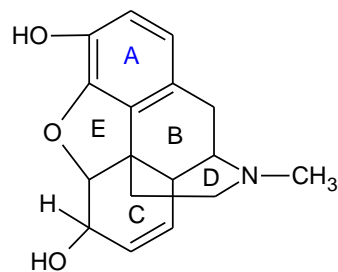


Thébaine

-Agonistes purs :

-Morphine :

La morphine est un alcaloïde extrait de l'opium du pavot *Papaver somniferum*.

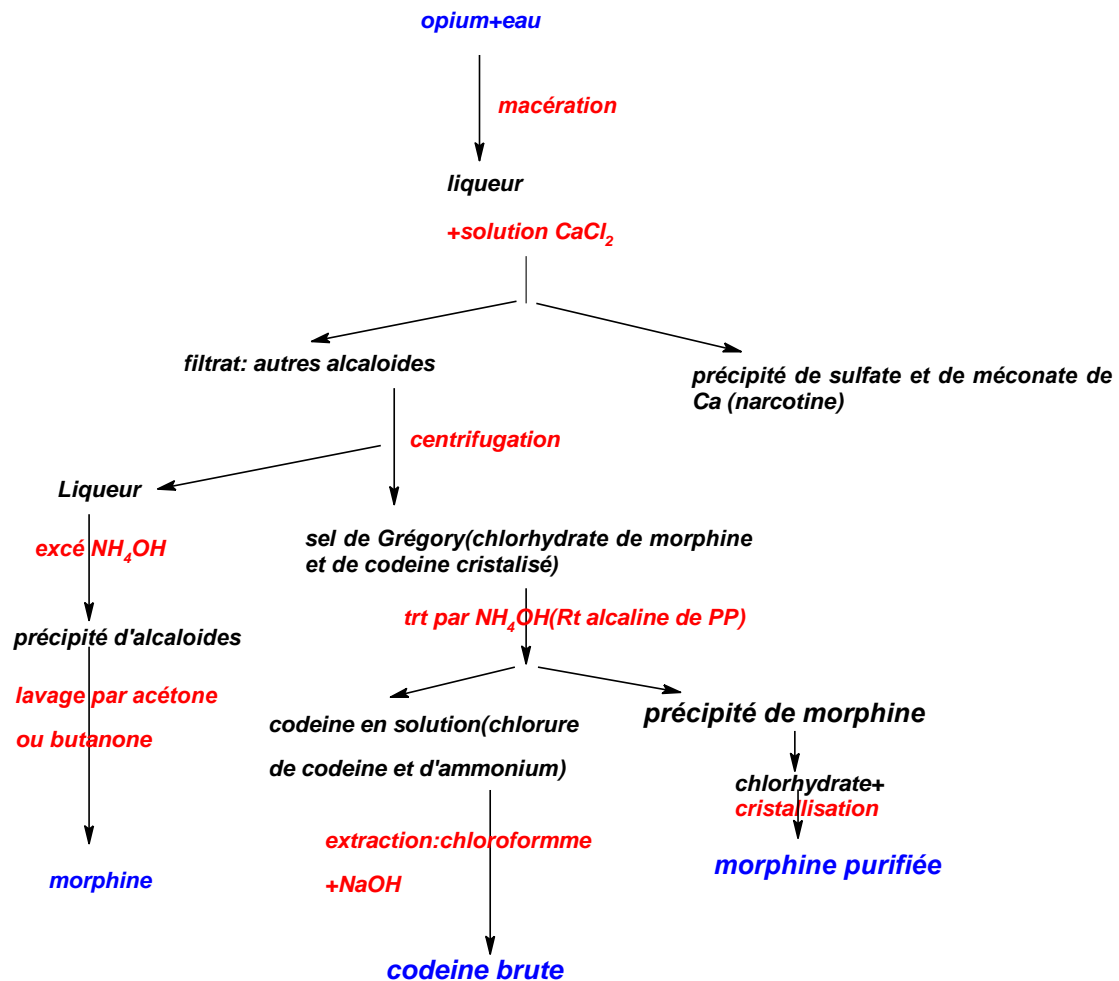


(5R, 6S) -4,5-époxy-N-méthylmorphin-7-ene-3,6-diol

Structure penta cyclique

-Préparation :

Extraction de la morphine à partir de l'opium ou à partir de paille de pavot-œillette



-Mécanisme d'action :

La majeure partie des cellules nerveuses réagit aux opioïdes par une hyperpolarisation (augmentation de la perméabilité au potassium). L'influx de calcium qui se produit dans la cellule nerveuse au cours d'une excitation est diminué. Réduisant de ce fait la libération de neurotransmetteurs excitateurs et la transmission synaptiques. Cette inhibition peut se manifester, selon les territoires nerveux, aussi bien sur des effets stimulants que sur des effets inhibiteurs

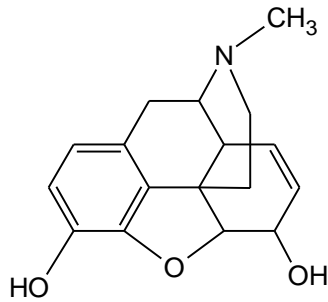
-Interactions médicamenteuses :

-Autres morphiniques surtout Nalbuphine

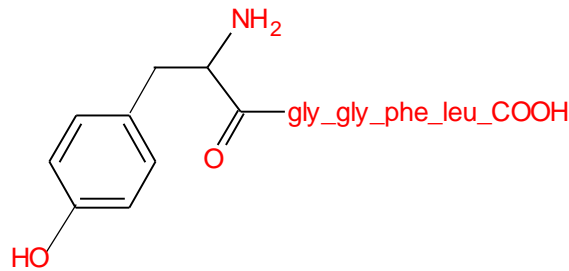
-Potentialisation des effets déresseurs respiratoire des BZD, neuroleptiques, ATD

-Relation structure activité :

-Analogie structurale entre morphine et enképhalines



Morphine



Leu-enképhalines

-OH : activité antalgique

-Alkylation : codeine (analgésique modéré, sédatif de toux)

-Diacétylation: héroïne (+analgésique, toxicomanie)interdit

-Substitution des OH : agoniste

-N-alkylation : nalorphine

-N-alkylation et cyclisation : buprénorphine

-N-alkylation et 14-hydroxylation : nalbuphine

-Oxydation en 6 + autres modification à partir de nalbuphine: naloxone, naltrexone, oxycodone,hydromorphone

-Simplification : morphinanes, benzomorphanes, phénylpipéridines

On obtient par ces modifications structurales :

-Agonistes complets : oxycodone,hydromorphone

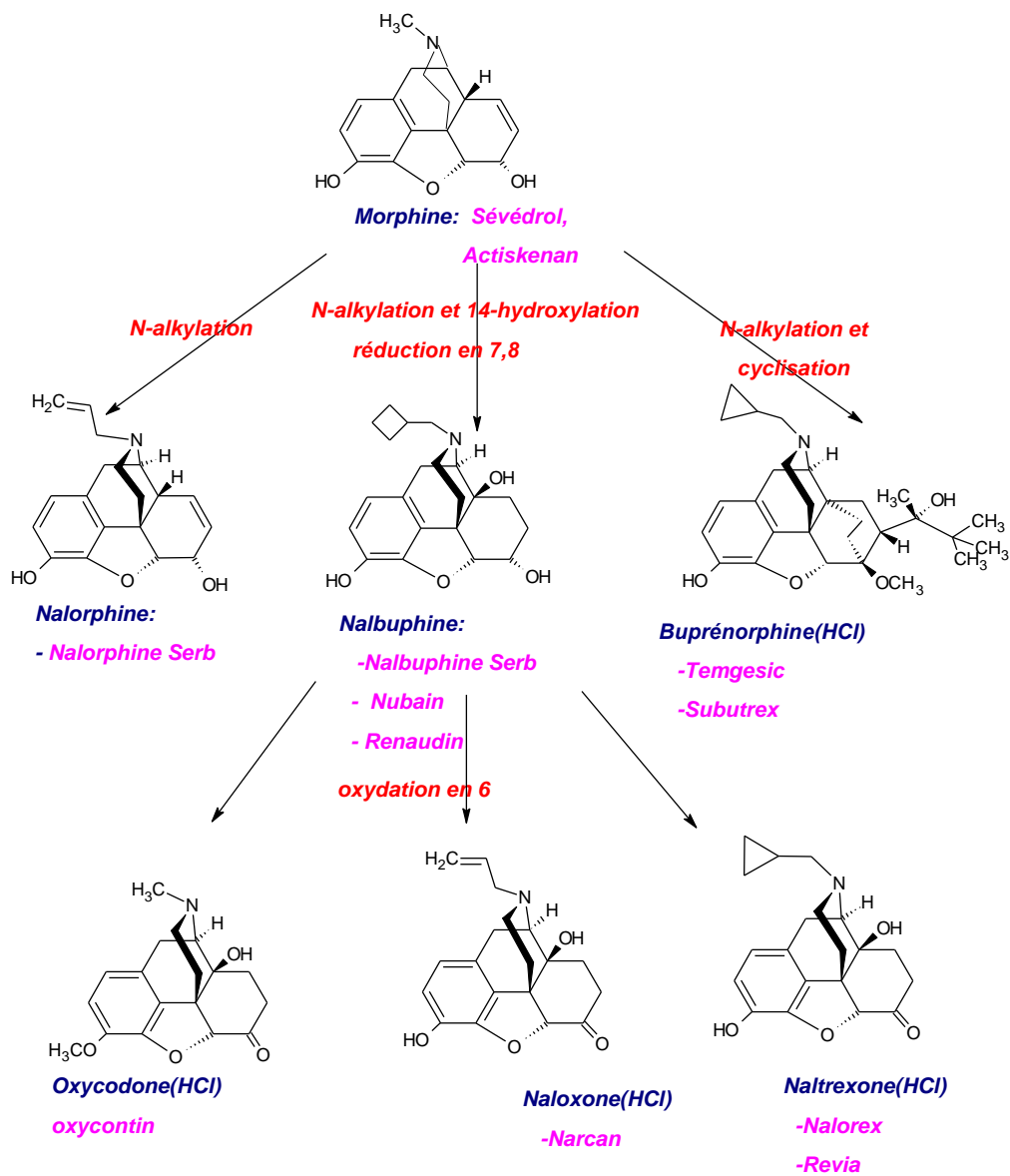
-Agonistes partiels : buprenorphine

-Antagonistes purs : naloxone,naltrexone

-Agonistes-antagonistes : utilisés pour leurs propriétés

-Antagonistes : nalorphine

-Agonistes : nalbuphine,pentazocine



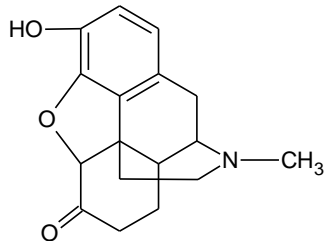
Analogues structuraux hémisynthétiques de la morphine

2-Opiïdes hémi synthétiques :

Utilisés comme antalgiques :

1-Agonistes puissants :

a-Hydromorphone: (HCl) Sophidone L.P

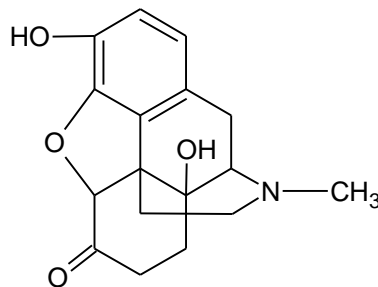


Hydromorphone

Agoniste puissant, stupéfiant, 10 fois plus puissant que morphine, à une durée d'action de 4h

La seule forme disponible : forme retard ; analgésie de 12h, latence d'action 30-45mn

b-Oxycodone(HCl):

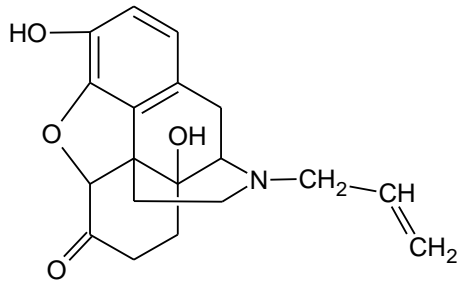


Oxycodone

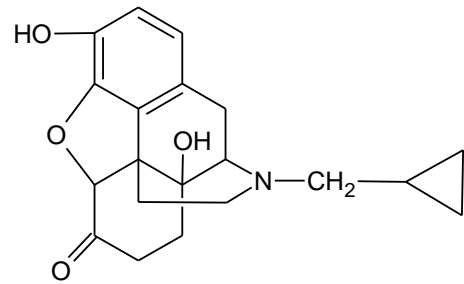
7,8-dihydro-14-hydroxycodéine

Agoniste puissant, stupéfiant

-Indication : douleur modérée à sévère

2-Antagonistes de la morphine :

Naloxone

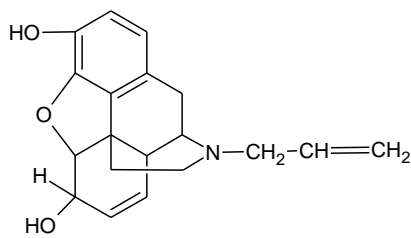


Naltrexone

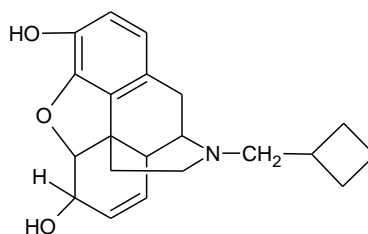
Dérives de la morphine et de la 7,8-déhydro 14hydroxy morphinone

-Mécanisme d'action :

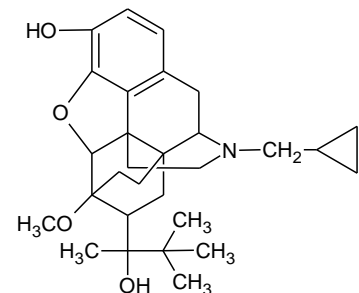
- Antagoniste compétitif au niveau des récepteurs morphiniques; ne possède pas d'activité morphinique intrinsèque, contrairement à la nalorphine.
- L'effet antagoniste est moins marqué vis-à-vis de la dépression cardiovasculaire. Son administration chez le sujet morphino-dépendant déclenche un syndrome de sevrage (détection).
- Ne s'oppose pas à la dépression respiratoire provoquée par les dépresseurs centraux non morphiniques.
- Constitue un antagoniste spécifique de la pentazocine.
- Son action pourrait être réduite en cas d'acidose

3-Agonistes-antagonistes de la morphine :

Nalorphine

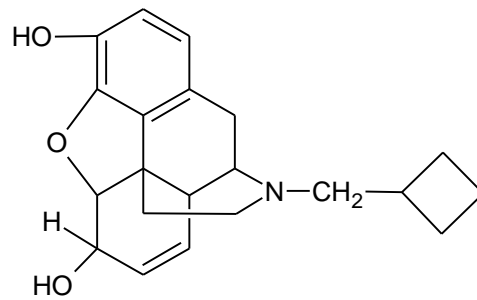


Nalbuphine



Buprénorphine

A-Nalbuphine: (HCl) Nalbuphine, Renaudin L.I

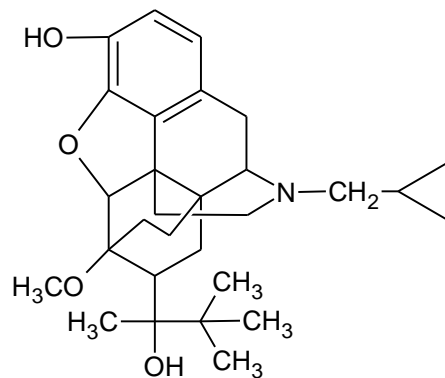


Nalbuphine

17-cyclobutylméthyl-4,5-époxy-morphinan- 3,6,14-triol

Agoniste/antagoniste:(agoniste κ et antagoniste μ faible)

B-Buprénorphine(HCl) : Temgesic; Subutex,L.I



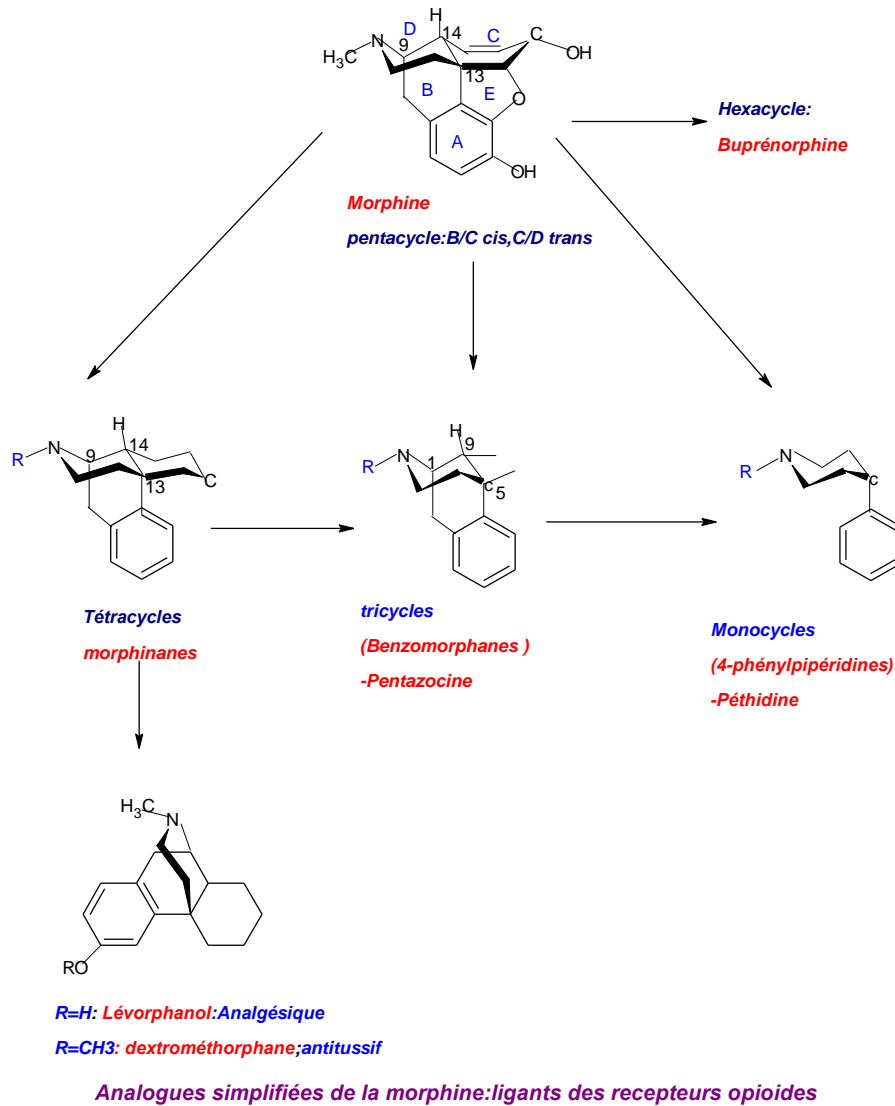
Buprénorphine

-Analogue hexacyclique N-cyclopropylméthylé de l'oripavine (un alcaloïde de devers de pav)
-Dérivé de la thébaine

Agoniste partiel à haute affinité : pour les Récepteurs μ ; mais activité intrinsèque plus faible que celle de la morphine

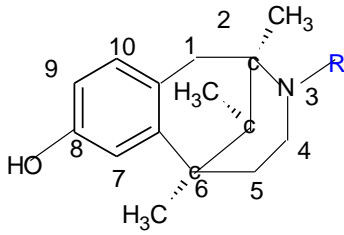
3-Opiïdes de synthèse :

-Analogues simplifiés de la morphine :



Obtenues par suppression des cycles : E , CE ,ou BCE

- Dérivés de morphinanes
- Dérivés de benzomorphanes
- Dérivés de 4-phénylpipéridine :
- Dérivés de 4-aminopipéridine

1-Dérivés de benzomorphanes:**a-Pentazocine:**

suppression des cycles C et E de morphine

=2,6-méthano-3-benzazocin-8-ols

-hydroxylés en 8

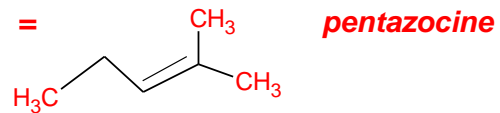
-diméthylés en 6 et 11

-diversement substitués à N4

$R = CH_3$ Méthazocine

$=CH_2C_3H_5$ Cyclazocine

$=CH_2CH_2C_6H_5$ Phénazocine

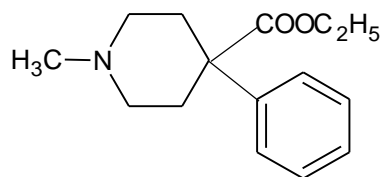


encore récemment utilisé: **pentazocine** (retiré en 2005)

racémique (2RS,6RS,11RS)

-Agoniste U partiel/agoniste K

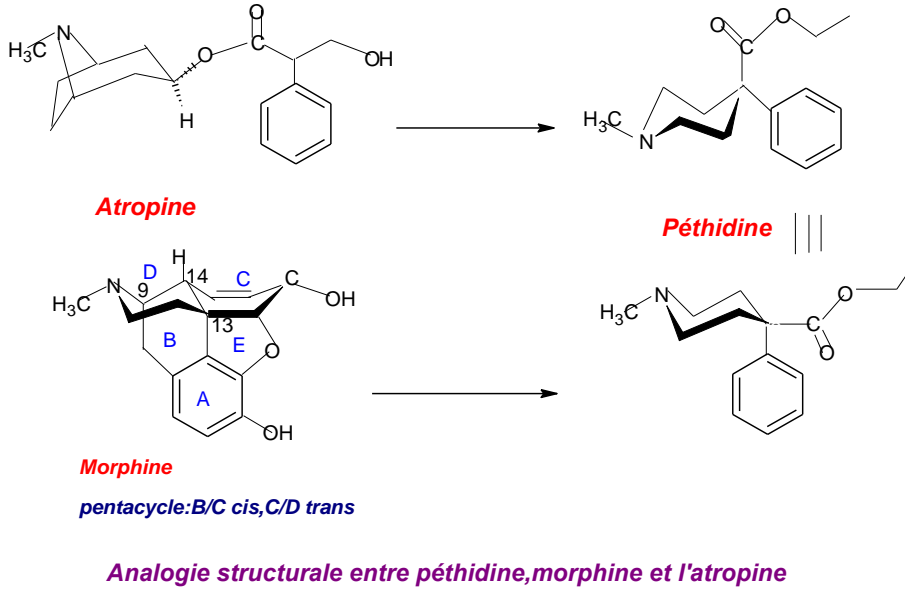
-Son effet analgésique est lié à la stimulation des Récepteurs K

2-dérivés de 4-phénylpipéridine :**b-Péthidine:**

Péthidine: péthidine, Rénaudin

-Relation structure-activité :

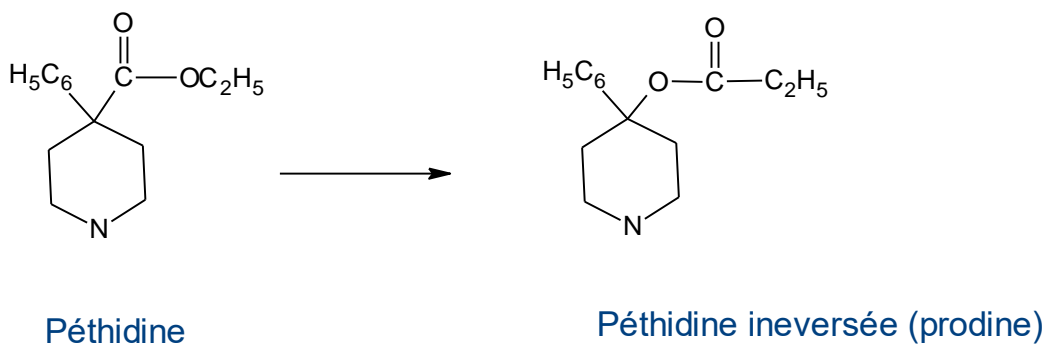
-Analogie avec structure de morphine et de l'atropine donne au péthidine une double activité analgésique et spasmolytique de type atropinique



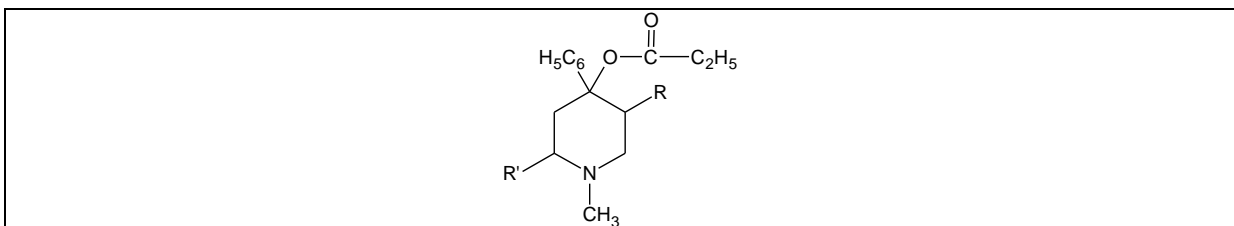
Composés apparentés à la structure de la péthidine

-Modification au niveau de la fonction ester :

-Inversion du groupe ester

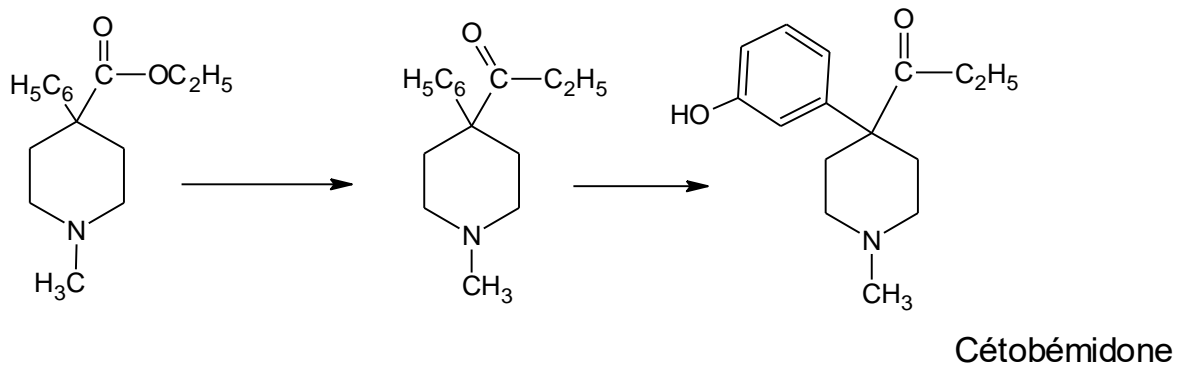


-Exemple :



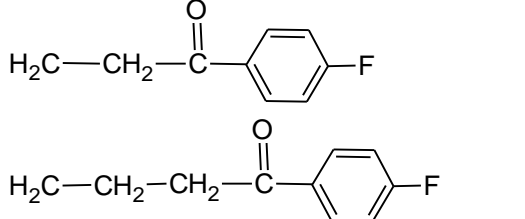
DCI	R	R'
Alphaprodine	CH ₃ (α)	H
Bétaprodine	CH ₃ (β)	H
Alphaméprodine	CH ₂ -CH ₃ (α)	H
Bétaméprodine	CH ₂ -CH ₃ (β)	H
Trimépidine	CH ₃ (β)	H

-Transformation du groupe ester en groupe alkylcét-

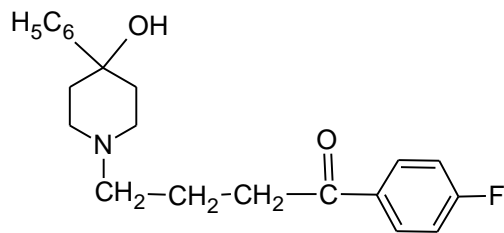


-Remplacement du groupe méthyle au niveau de l'azote :

DCI	R'
2.1-Remplacement par une chaîne aminoalkyle	
-Aniléridine	
-Morphéridine	
-Piminodine	
2.2 Remplacement par une chaîne 3-phényl-propyle, 4-phényl-butyle porteuse d'un hydroxyle ou d'un groupe céto	
-Phénopéridine	

<p>-Propiophénones (analgésique et neuroleptiques)</p> <p>-Butyrophénones (neuroleptiques)</p>	
--	--

-Au niveau de l'azote et de la fonction ester : butyrophénones à « pétidine inversée » du groupe de l'Halopéridol

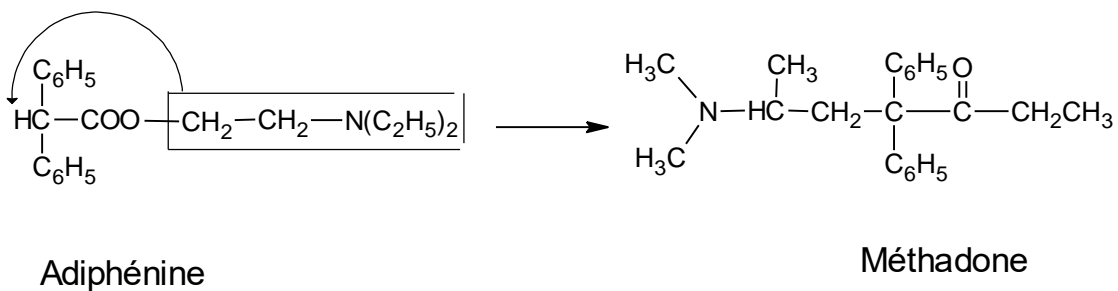


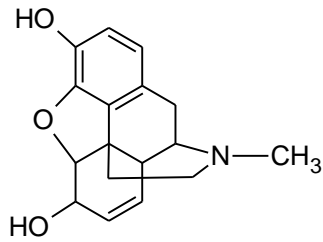
-Phénopéridine :

-Emploi : activité plus puissante que la morphine, réservée à l'anesthésie et à la neuroleptanalgie

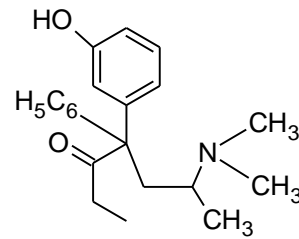
-Méthadone :

Résultant de la modification de structure de l'Adiphénine





Morphine



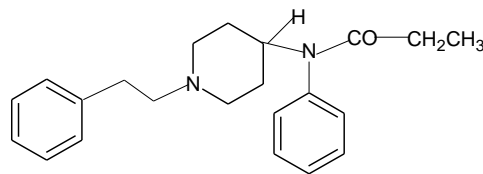
Méthadone

-Métabolisme : par réduction en méthanol, elle perd son activité, mais par acétylation de fonction alcool, elle forme l'acétyl-méthadol analgésique

-Emploi : analgésique équivalent à la morphine, de durée d'action plus longue, par voie orale comme substitut des opiacés chez les toxicomanes (réaction de sevrage moins sévères et plus supportables)

3-dérivés de 4-aminopipéridine:

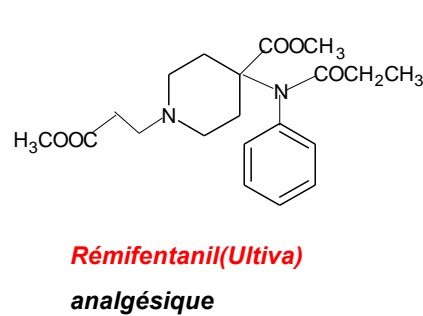
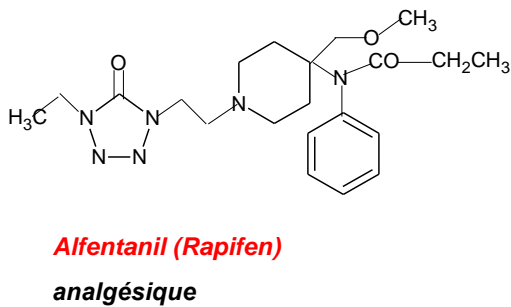
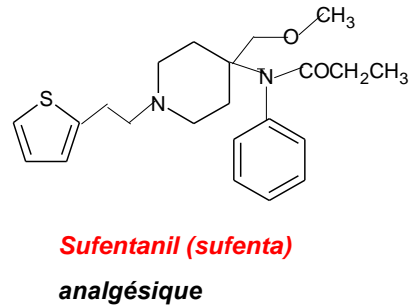
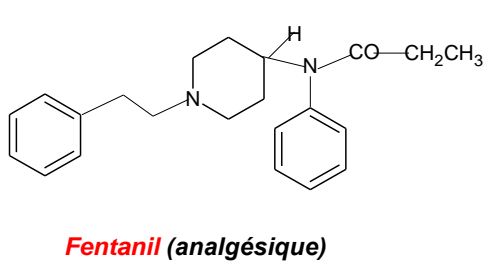
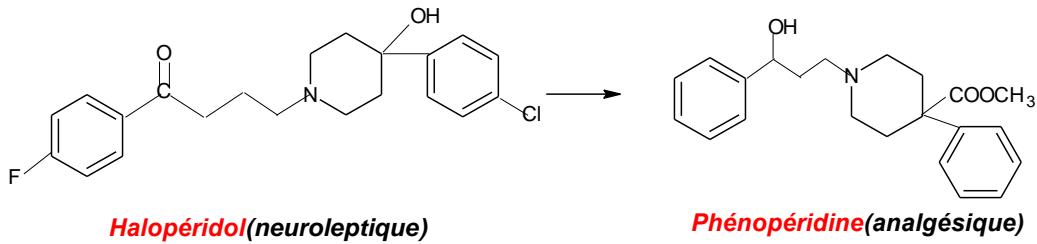
-Fentanil:



Fentanil (analgésique)

Dérivé de 4-(phénylamino)pipéridine (propionanilide)

Agoniste très puissant (80X>morphine), stupéfiant



obtention des dérivés de 4-aminopipéridine à partir d'un neuroleptique

-Alfentanil, Rémifentanil, Sufentanil

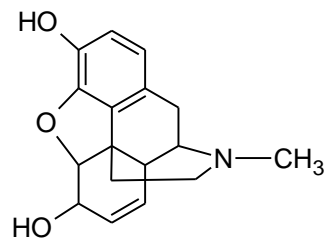
Origine : neuroleptique (Halopéridol)

-Analgésiques centraux réservés à l'anesthésie-réanimation pendant l'induction et/ou l'entretien (anesthésique principal ou d'appoint)

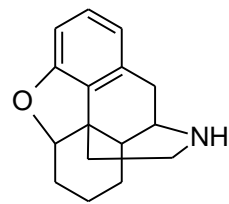
-Administré en tant que sédatif analgésique

-V. transcutanée:(Durogésic : dispositif transdermique) : traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse (25, 50, 75,100 ug/h)

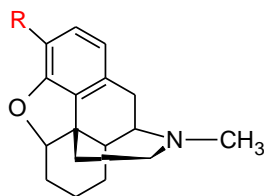
4-Dérives de la morphinane :



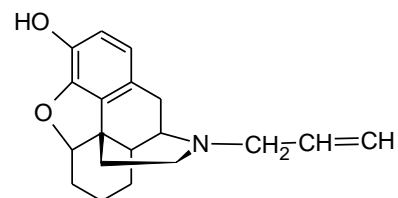
Morphine



Morphinane



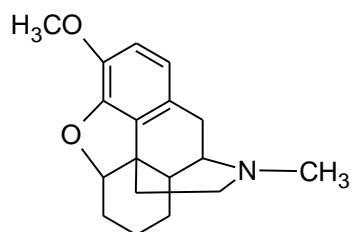
R = OH 3-Hydroxy N-méthyl-morphinane
 racémique : Racémorphane
 Lévoyre : lévorphanol



Lévallophane

R = OCH₃ 3-méthoxy N-méthyl-morphinane
 racémique : Racémétorphane
 Lévoyre : lévométhorphane
 dextrogyre : Dextrométorphane

-Dextrométhorphane :



Usage : antitussif par inhibition du stimulus tissugenes au niveau des nuerons de la medulla oblongata dans la partie dorso-laterale du bulbe.