

Antalgiques du 2^{ème} palier

Antalgiques de 2^{ème} palier (douleurs légères à moyennes) « opiacés faibles »

-Introduction :

-Les opiacés sont à l'origine des substances naturelles contenues dans le latex recueilli sur une plante, le pavot, qui sert à la fabrication de l'opium.

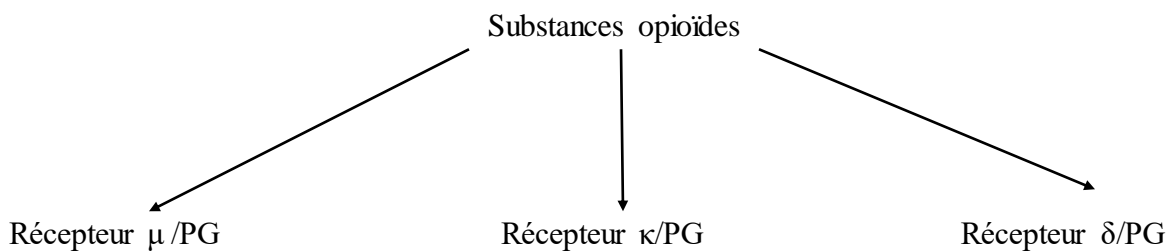
-Les substances opiacées se fixent sur des récepteurs membranaires spécifiques :

μ , κ , δ , ϵ . Les trois principaux récepteurs (μ , κ , δ) sont couplés à une protéine G.

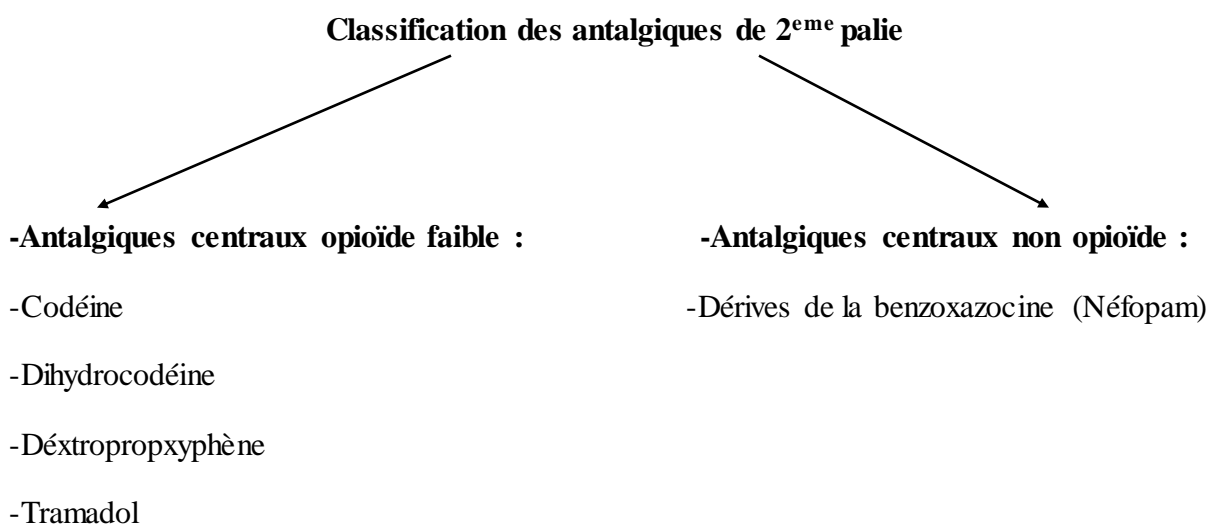
-L'activation de ces récepteurs conduit, après transduction, à des réactions cellulaires, tissulaires.

-Le récepteur μ est le récepteur le mieux connu. Il se caractérise par sa très haute affinité pour la morphine

-Les récepteurs μ ont permis de distinguer trois groupes de molécules opiacées :



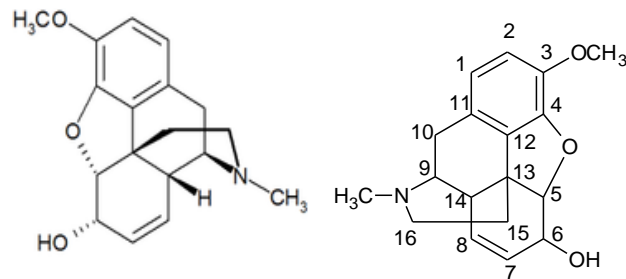
II-Classification des antalgiques de 2^{ème} palie :



1-Antalgiques centraux opioïde faible :

1-Codéine (HCl ou H₃PO₄)

-Formule Chimique :



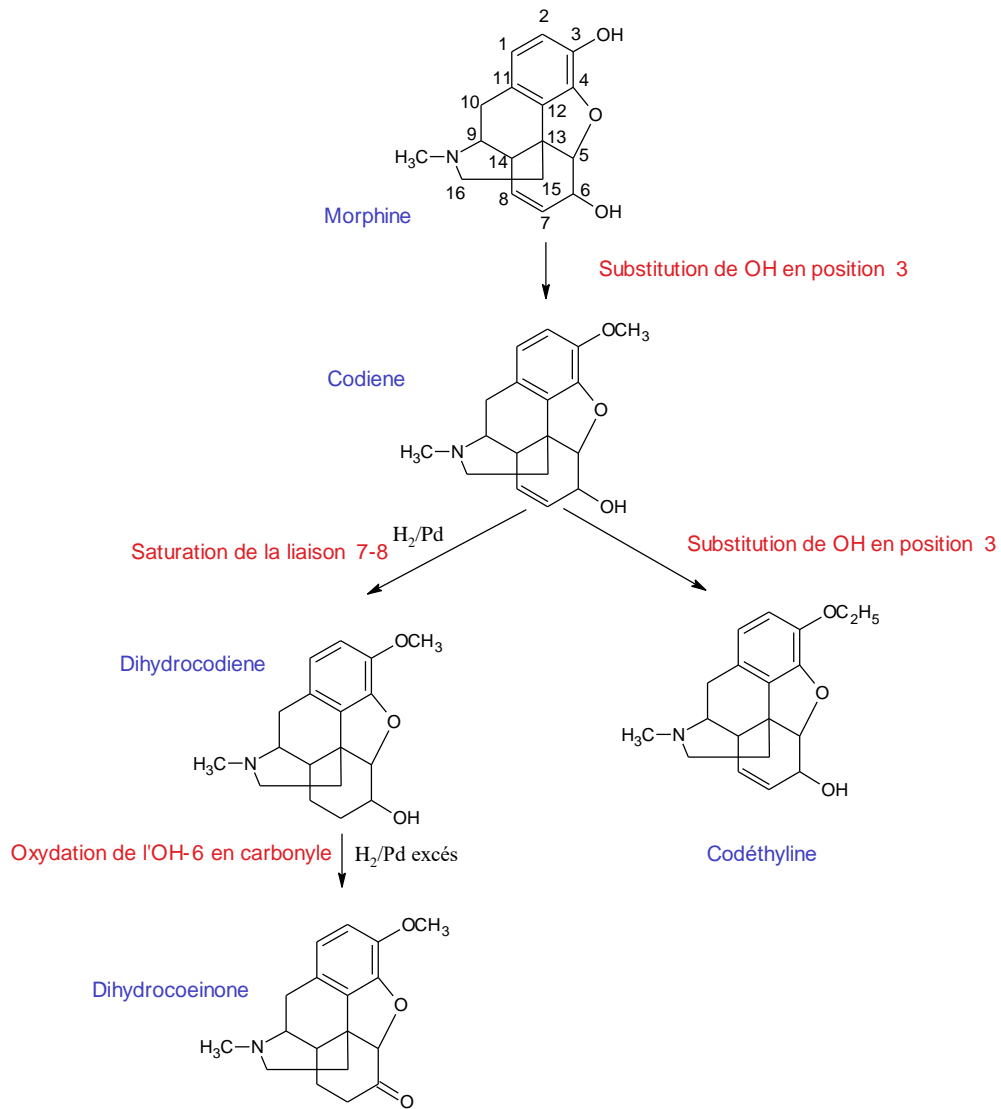
(5R, 6S)-4,5-époxy-3-méthoxy-N-méthylmorphin-7-ene-3,6-diol

-Mécanismes d'action

-Action analgésique centrale (spinal et supra spinal) :

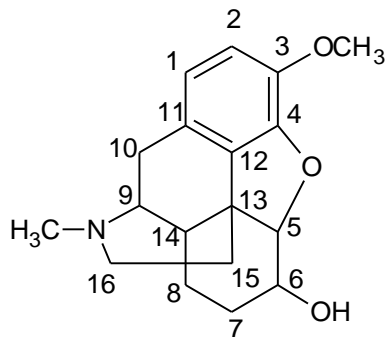
Agoniste μ \longrightarrow inhibition de l'adénylate cyclase cellulaire \longrightarrow \searrow AMPc \longrightarrow ouvertures des canaux potassiques et fermeture des canaux calcique \longrightarrow perturbation de la transmission des influx douloureux

-Dérives de la codéine :



-Saturation de la liaison 7-8

-Dihydrocodéine Dicodin® :



(5R, 6S)-4,5-époxy-3-méthoxy-N-méthylmorphinan-6-ol

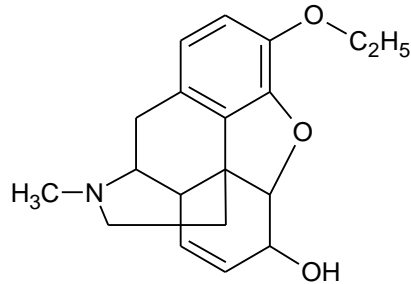
-Mécanismes d'action

- Agoniste mu.
- Activité analgésique proche de la codéine

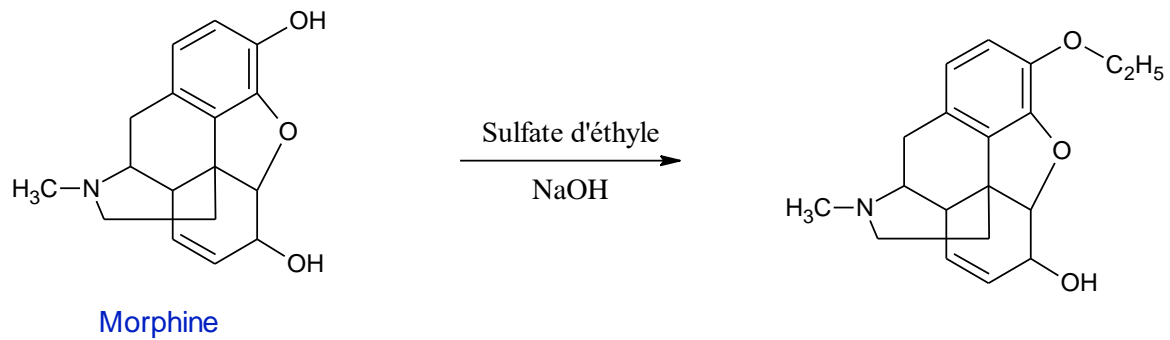
-Substitution de OH en position 3:

-Codéthylène Dionine ® :

- Voisin de la codéine.

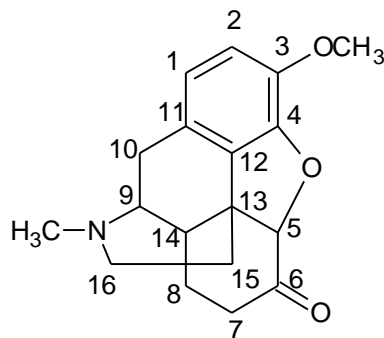


-Préparation :



- Saturation de la liaison 7-8 et Oxydation de l OH-6 en carbonyle:

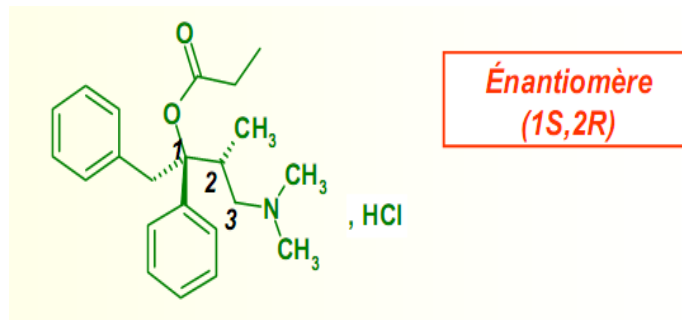
-Dihydrocodéinone :



(5R, 6S)-4,5-époxy-3-méthoxy-N-méthylmorphinan-6-one

2- Dextropropoxyphène (chlorhydrate) :

-Structure :



Ester Propaonique de (1S,2R) (3-diméthylamino-2-méthyl-1-benzyl-1-phényl) propyl

Enantiomère (1S,2R)

-Dérivé de la diphenylpropylamine

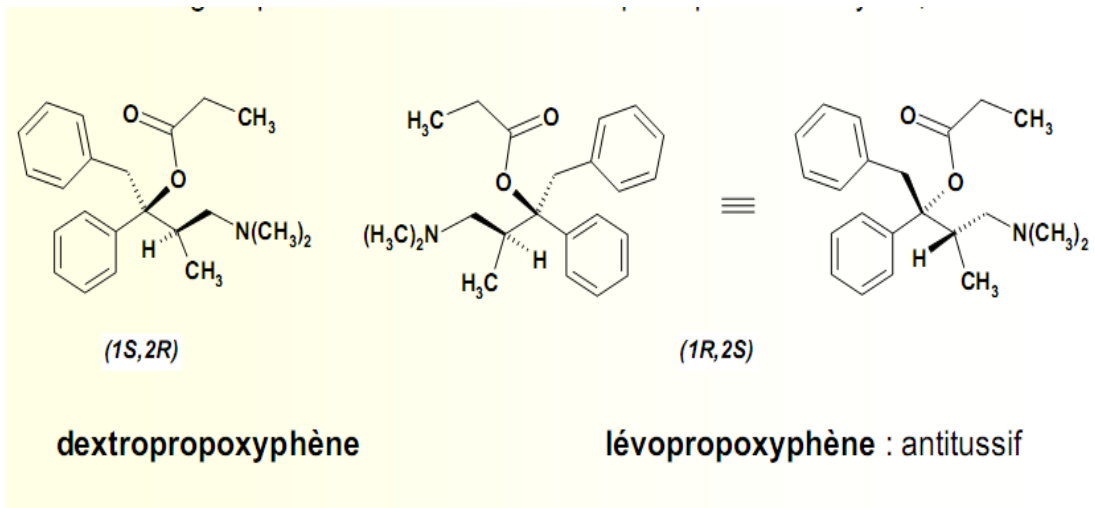
-Présence de **2 carbones asymétriques** :

-diastéréoisomères dédoublables chacun en deux énantiomères :

(1R,2S) et (1S,2R)

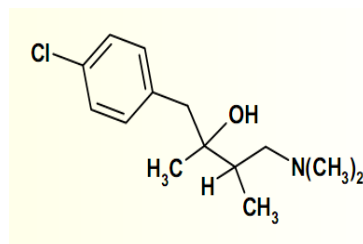
(1S,2S) et (1R,2R)

Les énantiomères (**1R, 2S** ou **lévopropoxyphène**) et (**1S,2R** ou **dextropropoxyphène**) sont utilisés en thérapeutique.

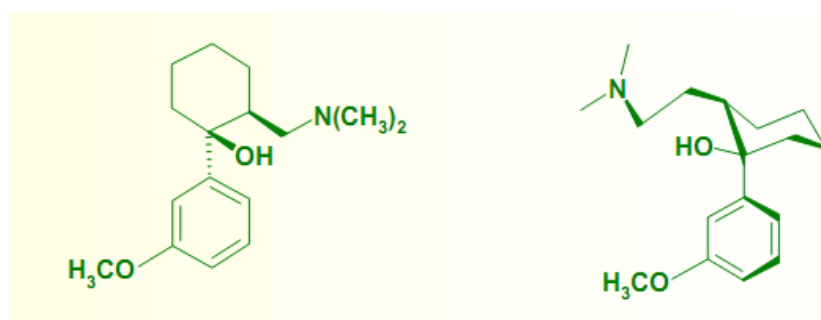


-Analogue de la dextropropoxyphène :

-Clobutinol (Silomat*) : est un analogue structural du dextropropoxyphène (= antitussif)



3-Tramadol :



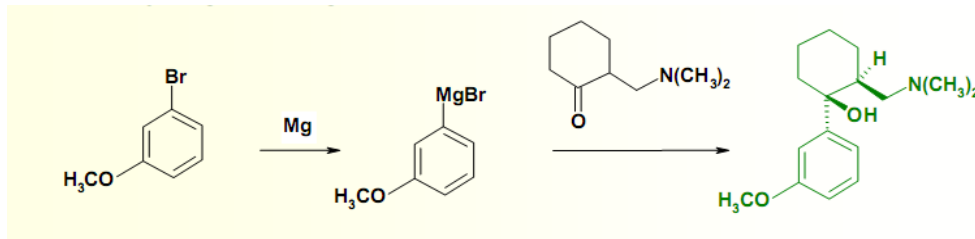
(1R,2R)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol

Le **tramadol** est un analgésique central ayant une activité proche de celle de la codéine, cependant il est un analogue de celle-ci.

Il peut entraîner une **dépendance** mais celle-ci semble plus faible que celle d'autres morphinomimétiques, tout en restant nettement supérieure aux analgésiques dits de type 1.

Il peut être utilisé par voie veineuse. Les doses utilisées sont de 50 à 100 milligrammes. Sa demi-vie est de cinq à sept heures, son élimination est essentiellement rénale.

-Synthèse



-Mécanisme d'action

-Agoniste opioïde faible. (Agoniste morphinique complet μ).

-Ses modes d'actions ne sont pas encore complètement connus, en plus de son action analgésique due au fixement sur les récepteurs morphiniques, il semble également empêcher la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, selon les doses utilisées

-Relation énantiométrie-activité

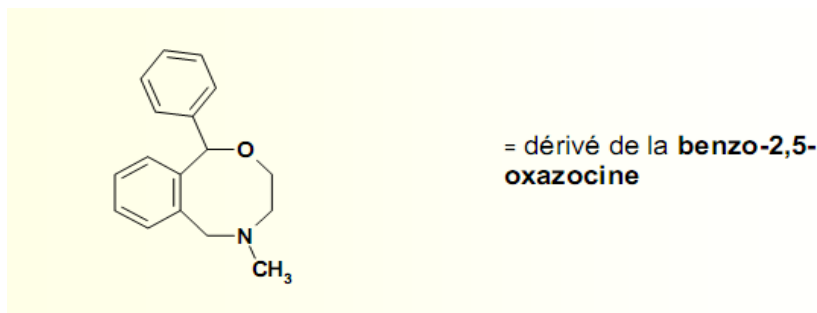
-racémique dont les deux énantiomères possèdent des propriétés analgésiques :

- l'énantiomère (+) l'affinité pour les R μ est 10 fois moins puissant que la morphine.

- l'énantiomère (-), peu d'affinité pour les R μ et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ; le métabolite O-déméthylé, beaucoup plus affinité pour les R μ .

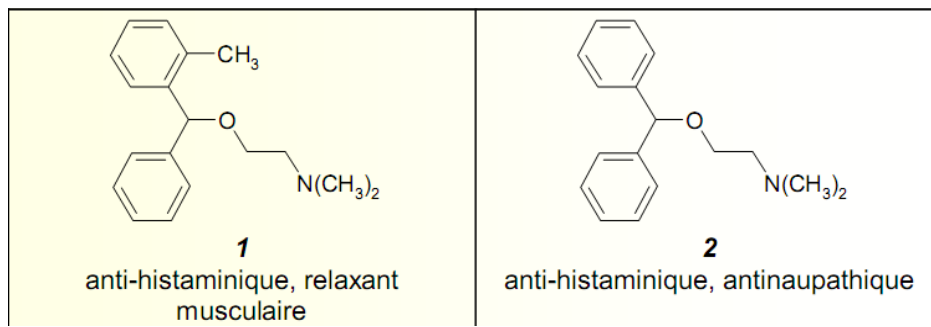
2-Analgésiques centraux non opioïde :

-Néfopam (Acupan®) :



3,5,4,6-Tetrahydro-5-méthyl-1-phenyl-1-*H*-2,5-benzoxazocine

-Remarque :



Analogue cyclique de l'orphénadrine (1) et de la diphénhydramine (2)

-Mécanisme d'action

-Antalgique central non opioïde.

-Possède une activité inhibitrice sur la captation de la noradrénaline, la sérotonine ou de la dopamine pouvant expliquer une certaine activité antidépressive.