

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<sup>ère</sup> injection de la morphine par **Katawa** dans l'espace sous arachnoïdien → anesthésie péridurale
- ▶ **1<sup>ère</sup> moitié du XX<sup>ème</sup> siècle** : synthèses de différents morphiniques agonistes, antagonistes-agonistes (méthadone, N-allynormorphine...).
- ▶ **Années 1970** : mise en évidence des Rcs opioïdes principaux,  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ , puis celle des opioïdes endogènes → les endomorphines par Zadina en 1997.

# Structure générale / RSA



*Papaver somniferum*

Latex exsudé de la  
capsule florale et séchée

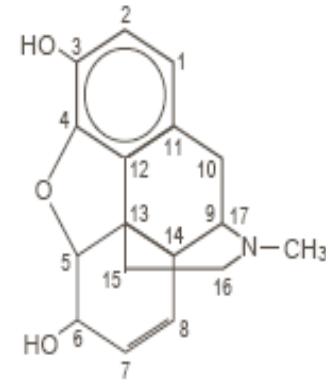


Morphine, de Morphée, le dieu grec du sommeil

- ▶ 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 $\delta$ delta (OP1 ou DOR ou DOP)

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

### Récepteurs $\kappa$ kappa (OP2 ou KOR ou KOP)

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

### Récepteurs $\mu$ 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

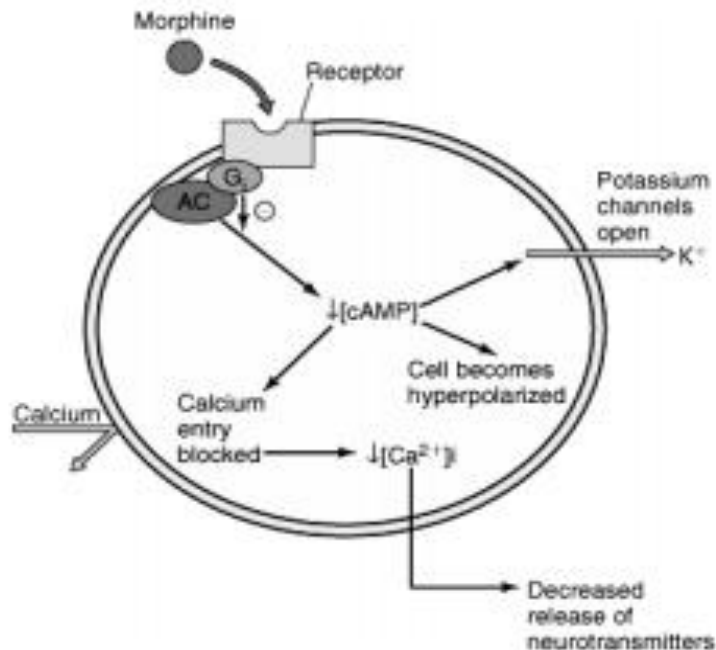
Delta

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<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, 5HT, histamine

Substances hyperalgiques  
Prostaglanines, bradykinines

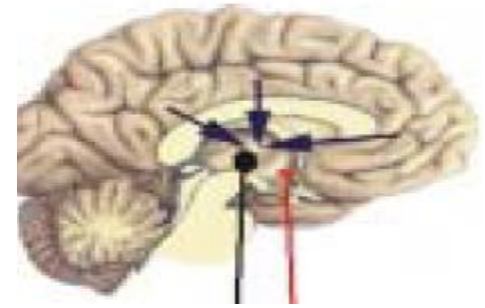
nocicepteurs  
A $\delta$

C

Corne dorsale spinale  
Glutamate, substance P

relais

Faisceaux  
ascendants

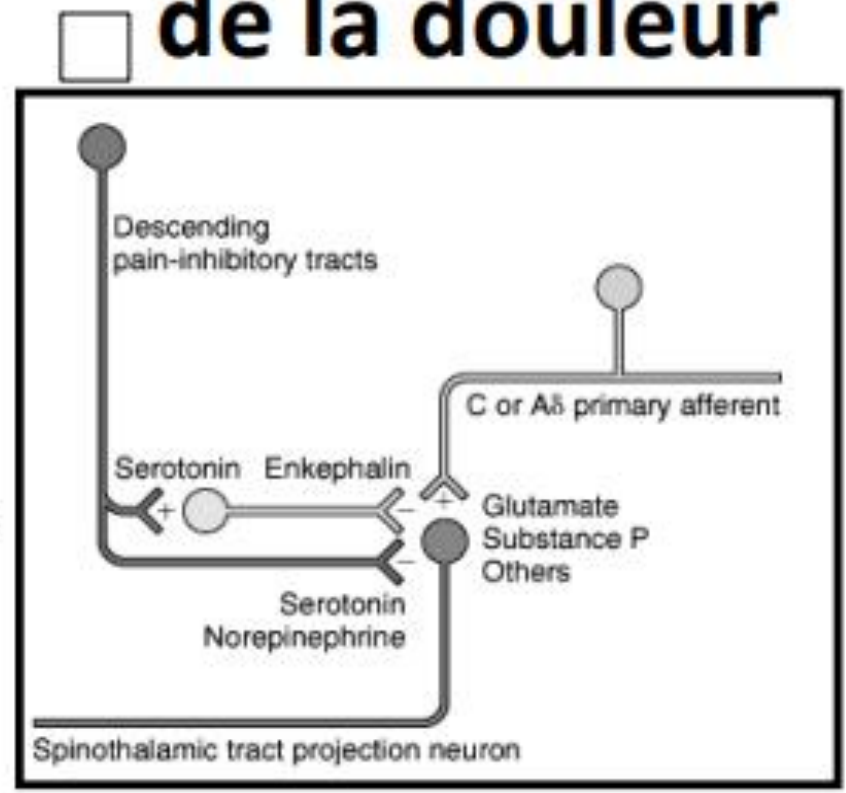
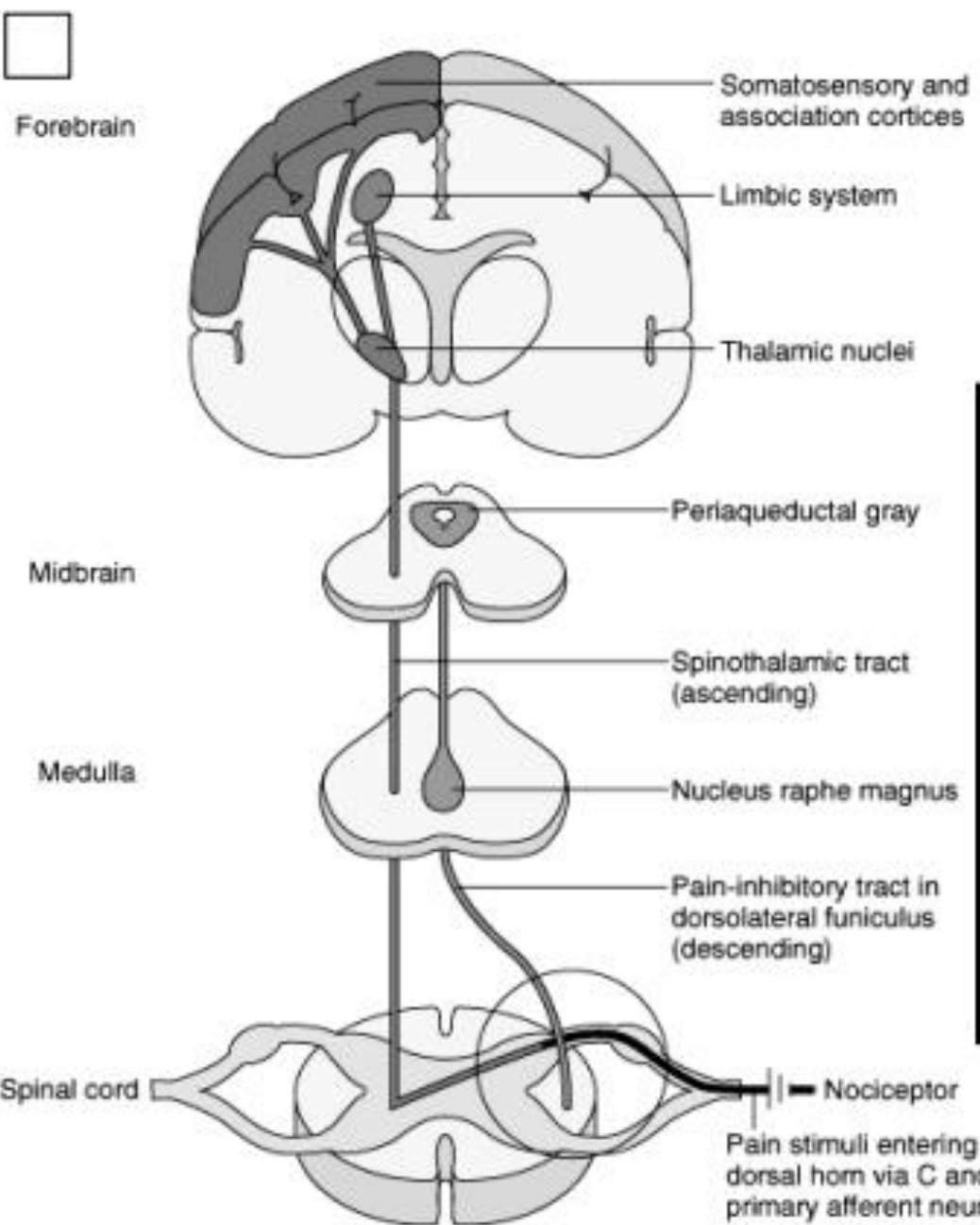


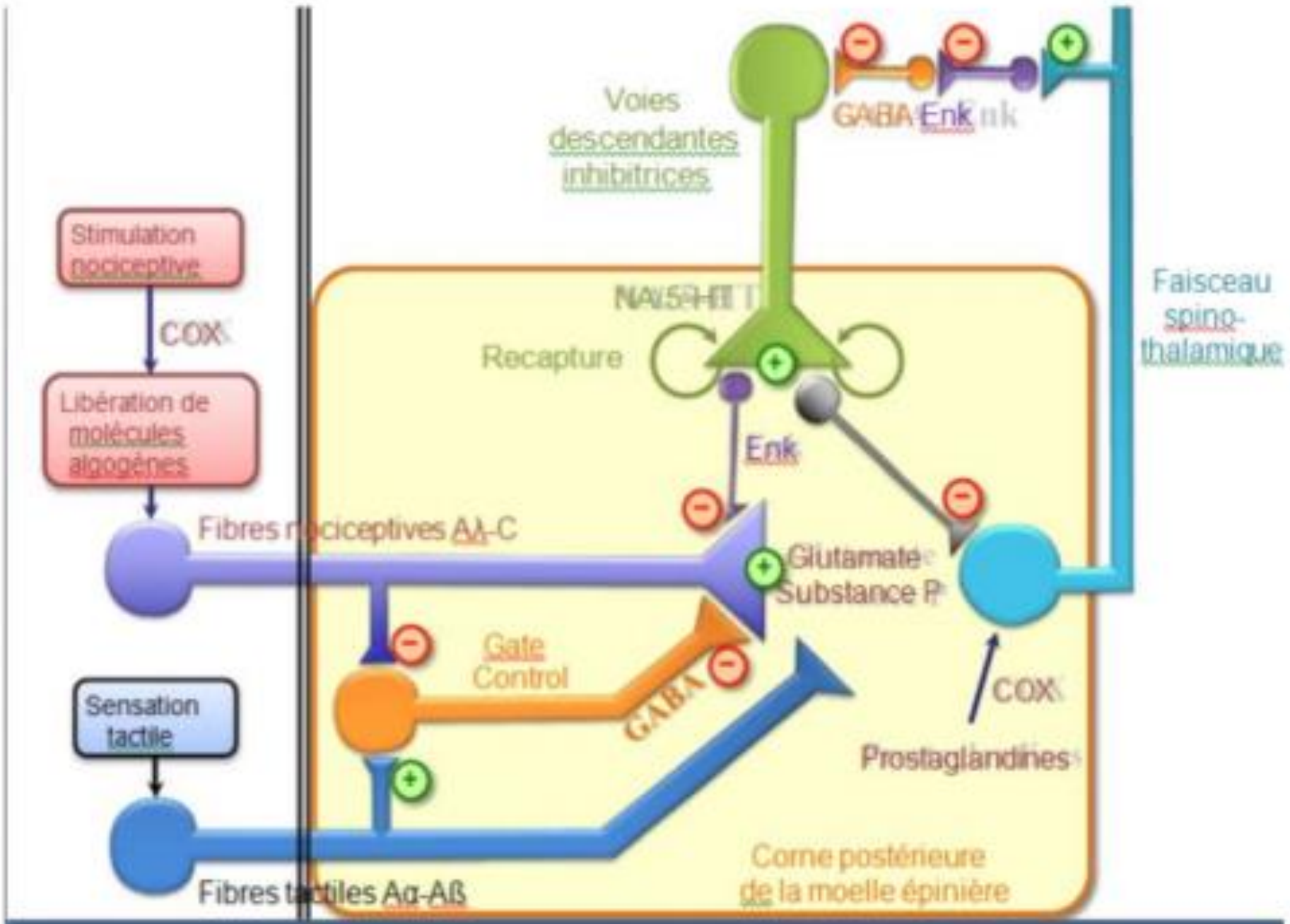
périphérie

Moelle  
épineière

centres cérébraux

# Les voies ascendantes et descendantes de la douleur

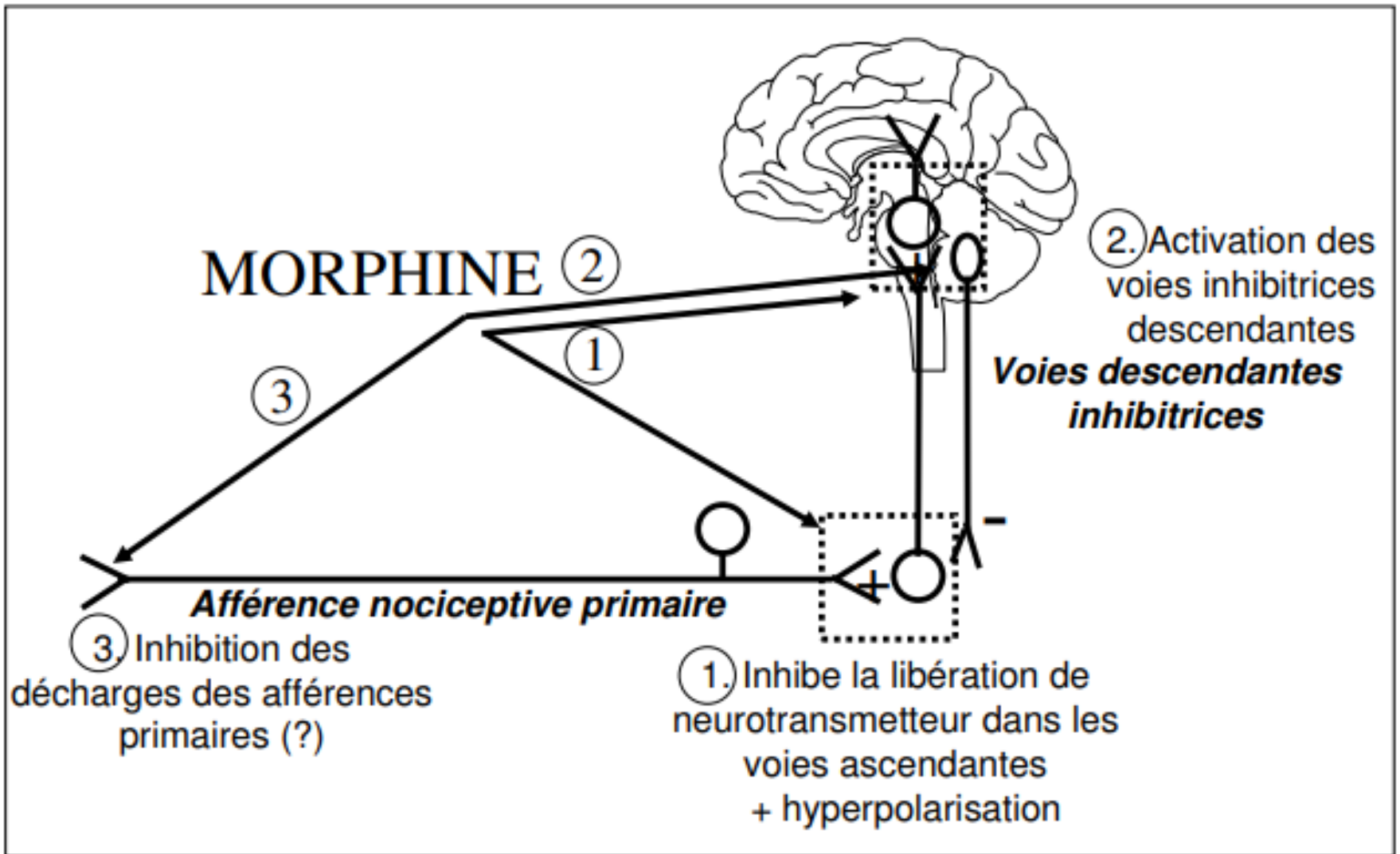




# La morphine agit à de multiples niveaux de la transmission des informations nociceptives :

- ▶ **Action directe** : les récepteurs des opioïdes, de types  $\mu$ ,  $\delta$  ou  $\kappa$ , 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.

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	ORL1
$\beta$ -endorphine	+++	+++	+++	-
Leu-Enképhaline	+	+++	-	-
Met-Enképhaline	++	+++	-	-
Dynorphine	++	+	+++	-
Orphanine FQ/ nociceptine	-	-	-	+++
Endomorphine 1	++++	-	-	-
Endomorphine 2	++++	-	-	-

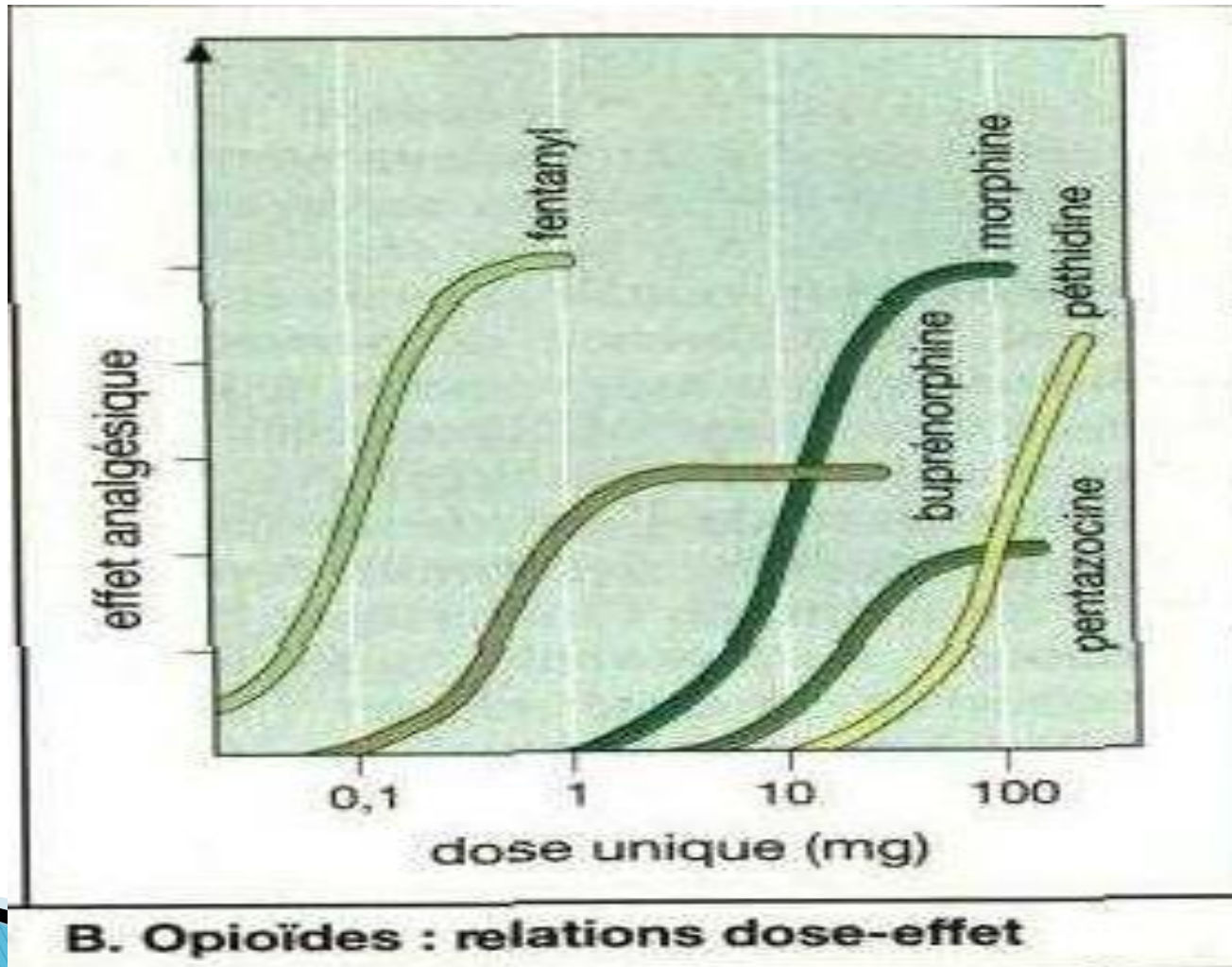
# Les différentes classes des ligans des récepteurs opioïdes

## Classification des opioïdes selon l'action pharmacologique

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



# Les différentes classes des ligands des récepteurs opioïdes



# Les différentes classes des ligands des récepteurs opioïdes

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

# 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	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Analgésie			
-Supraspinale	+++	-	-
-Spinale	++	++	+
-Périphérique	++	-	++
Dépression respiratoire	+++	++	-
Myosis	++	-	++
Motilité gastro-intestinale réduite	++	++	+
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sédation	++	-	++
Dépendance physique	+++	-	+

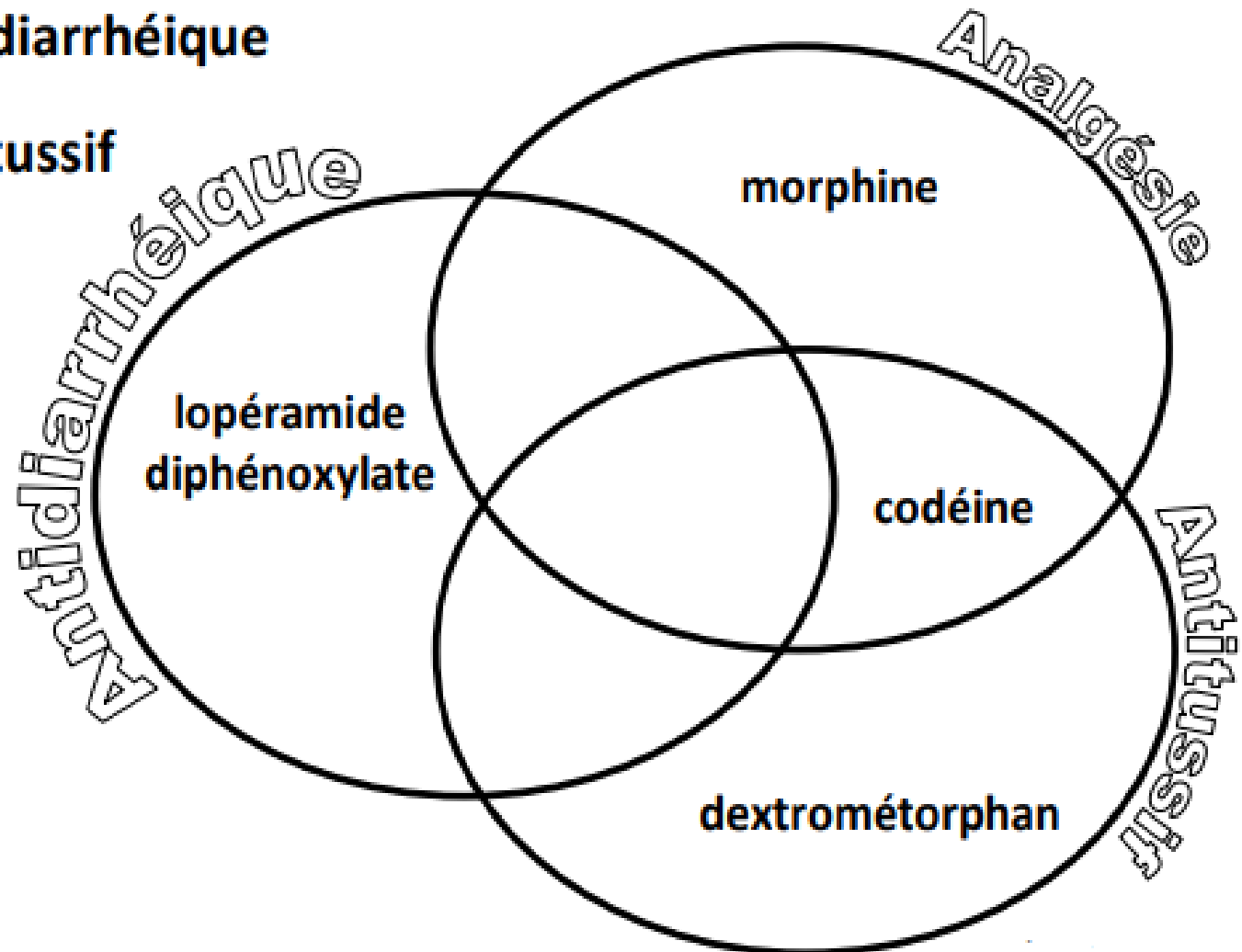
# Indications thérapeutiques des opiacés

## A. Analgésie (composés à action centrale)

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

## B. Traitement antidiarrhéique

## C. Traitement antitussif

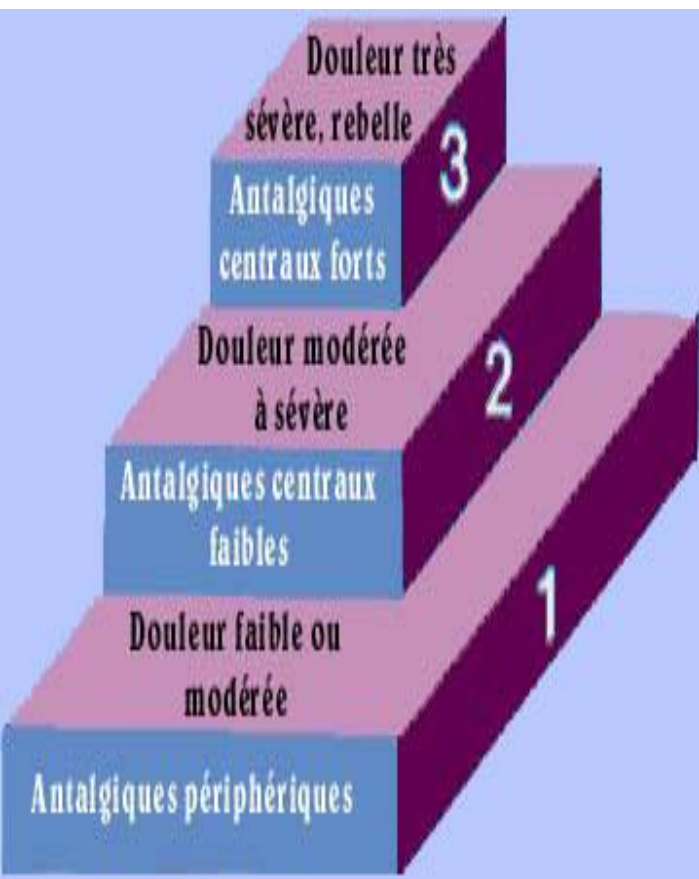


# Approche thérapeutique dans l'analgésie

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"/></p> <p>Biodisponibilité 30 à 50%</p> <p>Glucuro- et sulfoconjugaison</p>	<p>Inchangée ou métabolites dans les urines</p>

# Intensité de l'effet des opiacés

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

# Effets indésirables

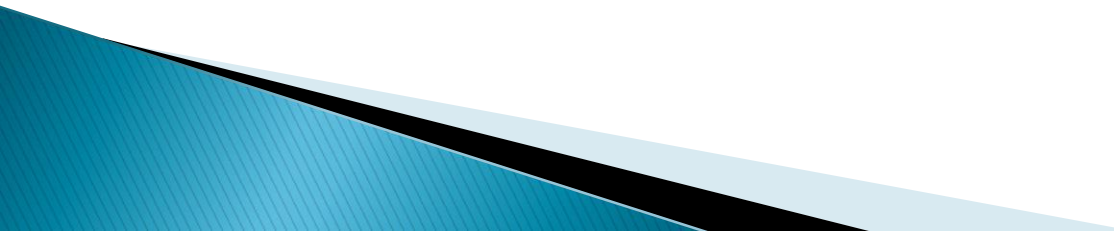
- ▶ Constipation
- ▶ Dépression respiratoire
- ▶ Nausées et vomissements
- ▶ Confusion mentale, et cauchemar
- ▶ Rétention urinaire
- ▶ Hypotension orthostatique
- ▶ Sédation (début de trt +++), somnolence, fatigue
- ▶ Vertiges, étourdissement (Tramadol)
- ▶ Pharmacodépendance, tolérance, sevrage
  
- ▶ **Surdosage** : dépression respiratoire, myosis, hypotension, hyperthermie, coma profond

# Tolérance et dépendance

+++ utilisations

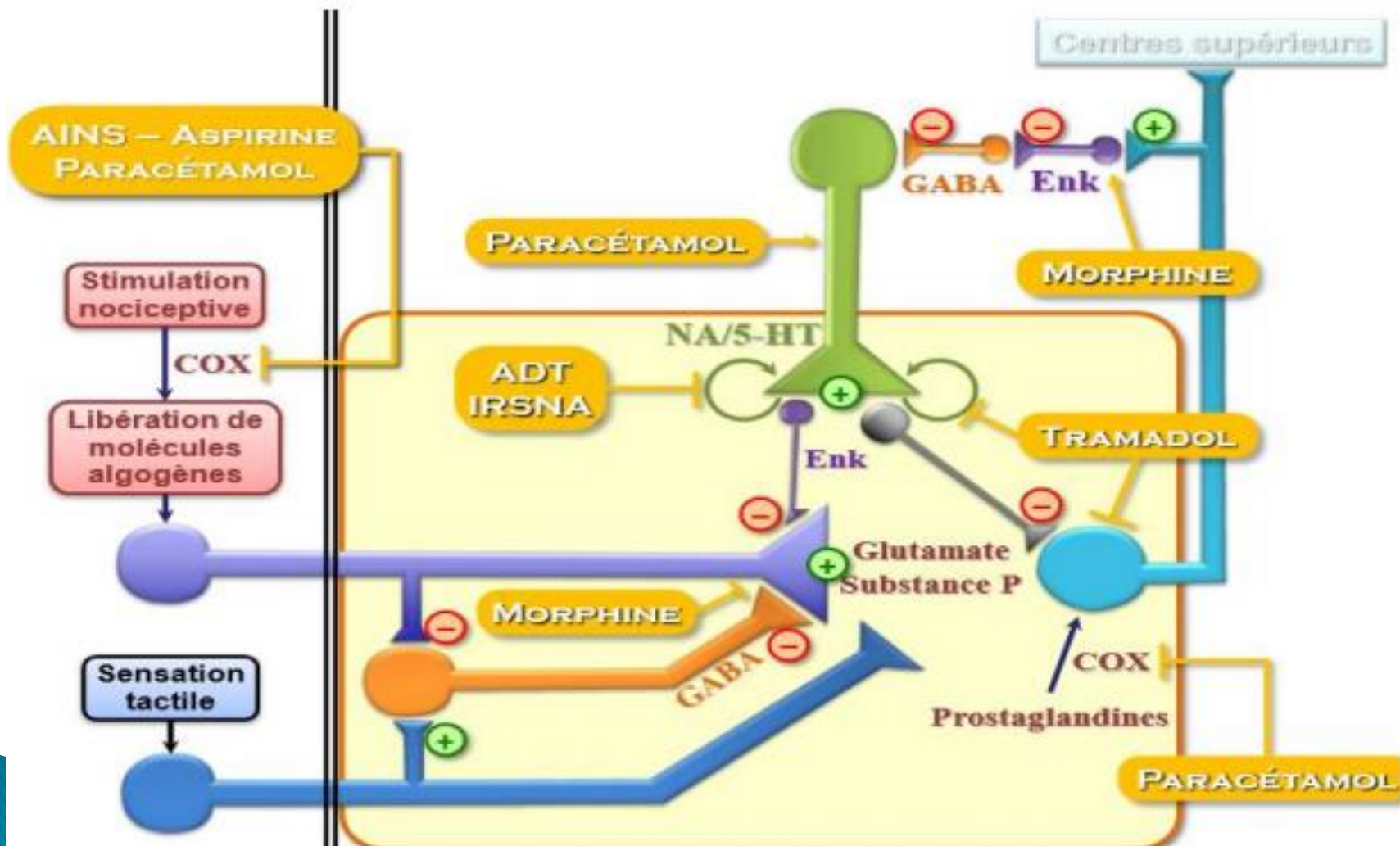
- ▶ **Tolérance** : accoutumance, ↘ effet suite a une diminution de la sensibilité.
  - ▶ **Dépendance** : psychique, physique.
  - ▶ **Syndrome de sevrage** (sueurs ,larmolement, hyperthermie, hyperalgie).
- ➔ Tout trt par opioïde d'une durée > 1 ou 2 semaine doit être interrompu progressivement par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

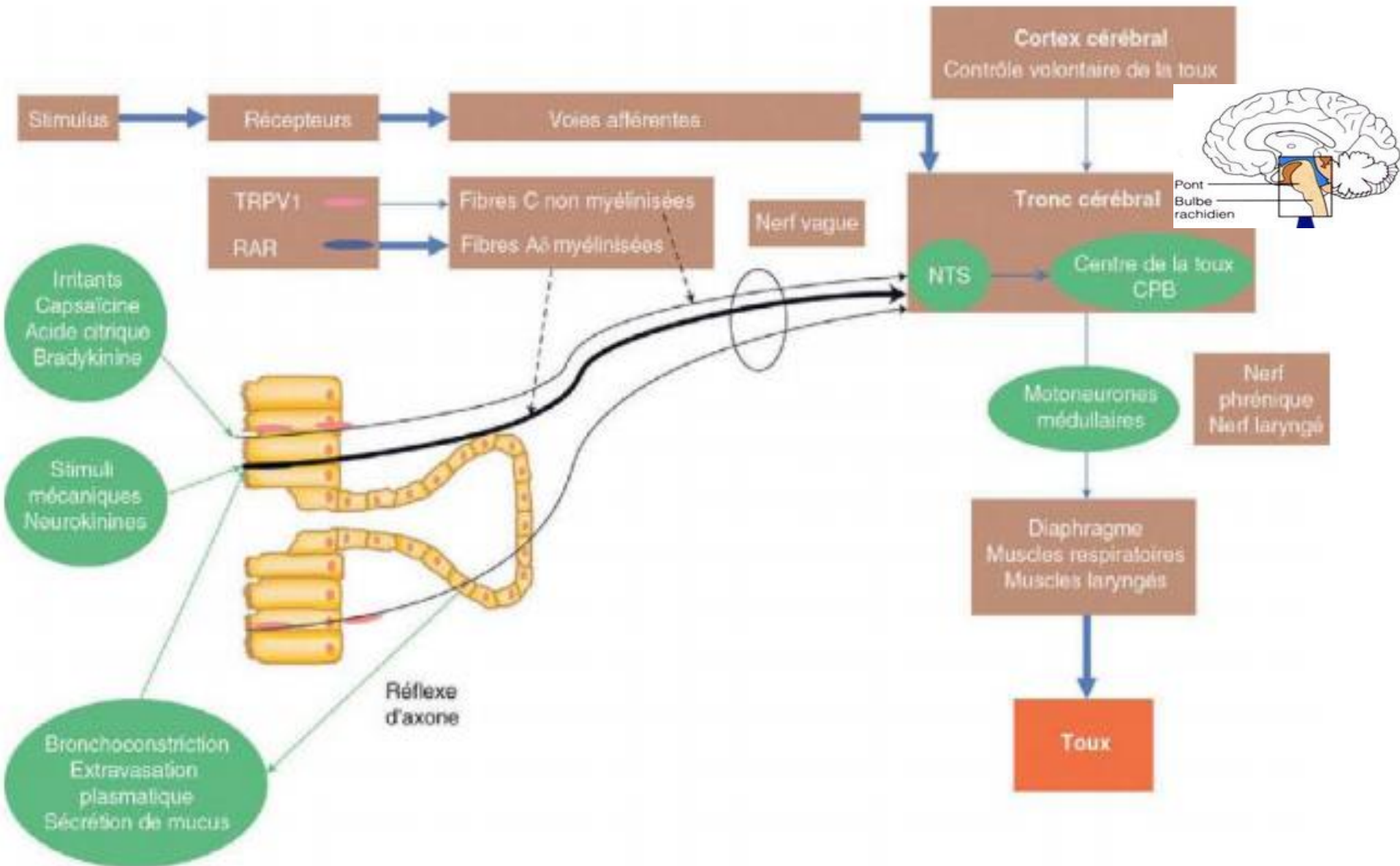
## Toux « maladie »

### La toux chronique nonproductive - isolée

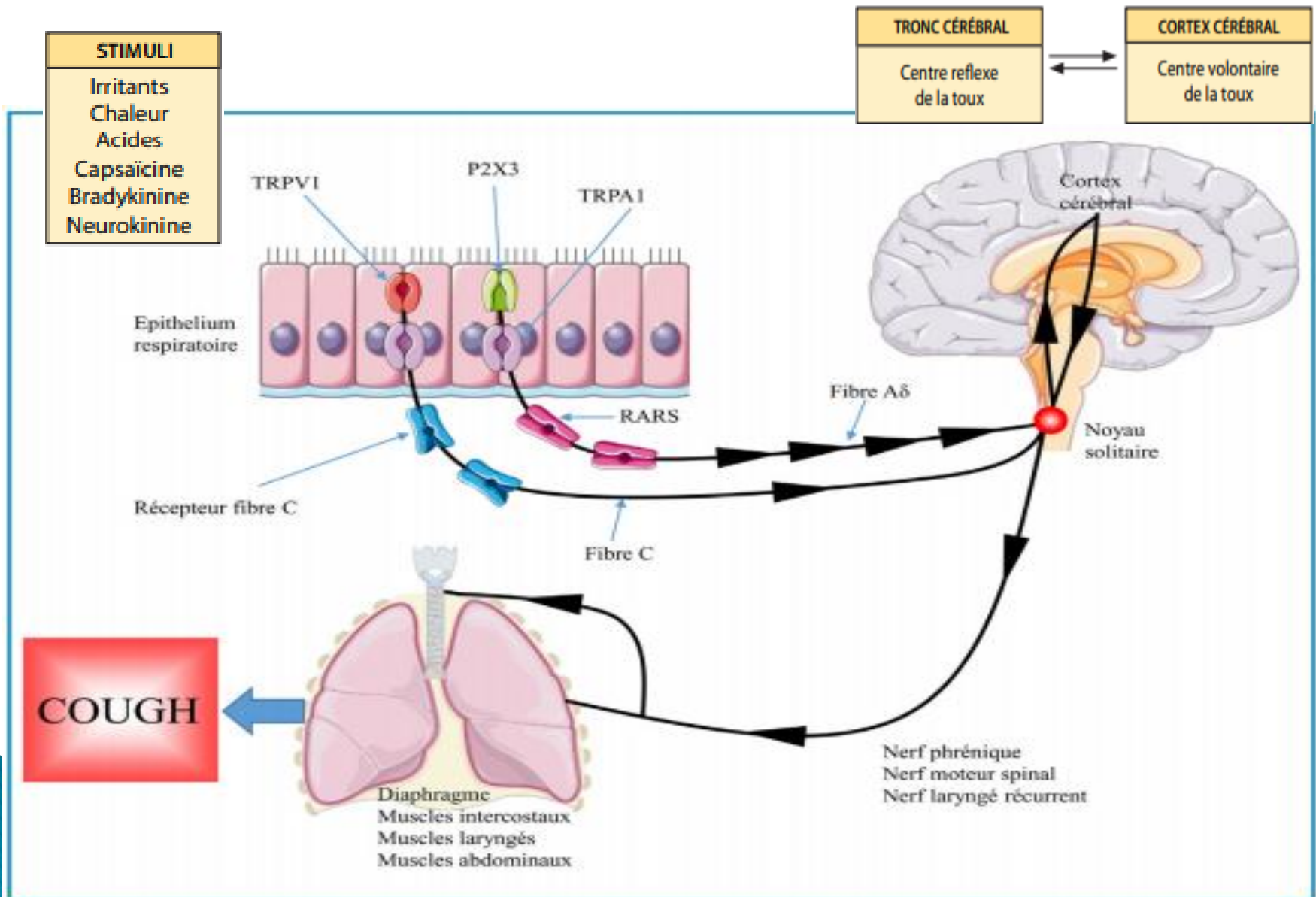
> 8 sem.

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)