

**PLAN**

- I. Quelques mots de définition.
- II. Les récepteurs des opiacés : définitions, types de couplage, effets cellulaires, distribution et fonctions régulées.
- III. Les ligands endogènes : localisations, types de neurones, structure, synthèse et dégradation.
- IV. La morphine : sélectivité réceptorielle, effets biologiques, pharmacocinétique.
- V. Bases neurophysiologiques et pharmacologiques de l'activité analgésique de la morphine.
- VI. Les différentes classes de ligands des récepteurs opioïdiques.
- VII. Principaux analgésiques opiacés (en dehors de la morphine).
- VIII. L'intoxication aiguë.
- IX. L'intoxication chronique.

**I. Quelques mots de définition.**

De manière générale, les *opiacés* sont des substances dérivées de l'opium (fleur du pavot). Ces produits sont donc d'origine naturelle et on préfère le terme d'*opioïde* pour définir toute substance se liant à un récepteur des opiacés. Un opioïde pourra donc être un agoniste entier, partiel ou un antagoniste des récepteurs des opiacés, naturel ou de synthèse.

Un narcotique est par définition une drogue qui, comme la morphine (vient de *Morphée*, Dieu grec du sommeil), induit le sommeil.

Les analgésiques opioïdes sont tous des analgésiques d'action centrale. Il est cependant important de noter qu'il existe d'autres analgésiques d'action centrale qui n'ont aucun effet direct sur les récepteurs des opiacés. Le néfopam Acupan\* est un des prototypes de ces analgésiques centraux non opioïdes.

**II. Les récepteurs des opiacés : définitions, types de couplage, effets cellulaires, distribution et fonctions régulées.**

Les récepteurs des opiacés sont des récepteurs métabotropes à 7 hélices transmembranaires et couplés aux protéines G (Figure 1). Leur activation conduit habituellement à une hyperpolarisation du neurone sur lequel ils se trouvent. On dénombre 3 familles de récepteurs des opiacés : les récepteurs  $\mu$  (*mu*),  $\kappa$  (*kappa*) et  $\delta$  (*delta*).

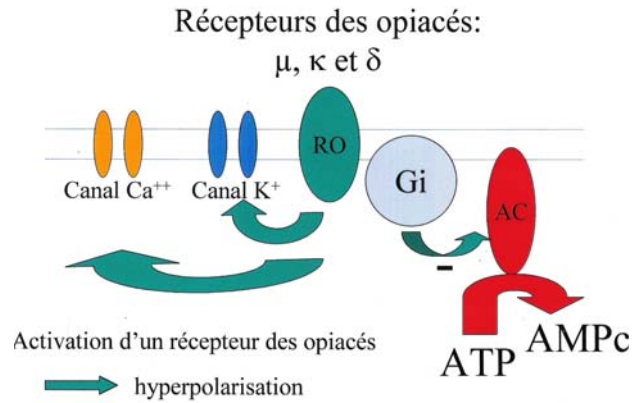


Figure 1 : Aspects généraux des voies de couplage des récepteurs des opiacés.

Ils sont localisés dans diverses zones du système nerveux central :  $\mu$  (contrôle de la douleur : substance grise périaqueducule, noyaux cunéiformes et graciles, thalamus ; contrôle de la respiration : noyau du tractus solitaire, noyau ambigu, noyau parabrachial),  $\kappa$  (effets neuroendocriniens et analgésie : hypothalamus ; analgésie spinale : corne postérieure de la moelle) et  $\delta$  (analgésie spinale : moelle épinière).

Ces récepteurs sont subdivisés en sous-types qui proviennent de l'épissage alternatif des trois gènes codant pour les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ . Consécutivement à l'activation des récepteurs opioïdiques, les effets suivants seront observés :

Récepteurs  $\mu$  : analgésie ( $\mu_1$ ), dépression respiratoire ( $\mu_2$ ), myosis, constipation, euphorie.

Récepteurs  $\delta$  : analgésie spinale.

Récepteurs  $\kappa$  : analgésie, dépression respiratoire modérée, myosis, effets psychodysléptiques.

### III. Les ligands endogènes : localisations, types de neurones, structure, synthèse et dégradation.

Les ligands endogènes des récepteurs opioïdiques sont des peptides qui dérivent de peptides précurseurs plus gros par clivage enzymatique (Figure 2). La proenképhaline et la prodynorphine sont spécifiques des opiacés alors que la pro-opiomélanocortine (POMC) est aussi le précurseur de la MSH (Melanocyte Stimulating Hormone), de la lipotropine (LPH) et de la corticotrophine (ACTH). En cas d'insuffisance surrénalienne périphérique et donc de levée du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol, l'augmentation de la production d'ACTH a pour origine une majoration de la production de POMC conduisant simultanément à l'activation de la synthèse de la  $\beta$ -endorphine ainsi que des trois formes de la MSH.

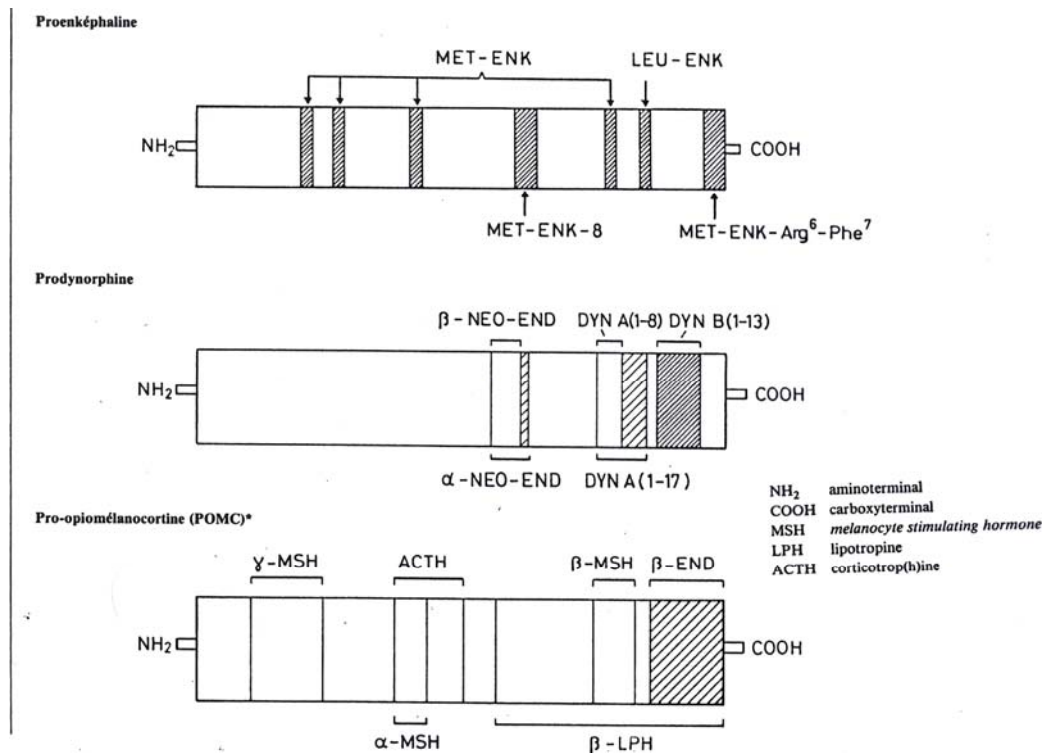


Figure 2 : Peptides précurseurs des opioïdes endogènes.

Les opiacés endogènes sont subdivisés en trois groupes : les enképhalines, les endorphines et les dynorphines (Figure 3). Tous ces peptides possèdent 4 acides aminés communs au niveau de l'extrémité N terminale (Tyr-Gly-Gly-Phe).

**Dérivés de la proenképhaline**

- met-enképhaline Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
- leu-enképhaline Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
- met-enképhaline-8 Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu
- met-enképhaline-Arg<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup> Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe

**Dérivés de la prodorphine**

- α-néo-endorphine Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
- β-néo-endorphine Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
- dynorphine A-(1-8) Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile
- dynorphine A- (1-17) Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Trp-Asp-Asn-Gln
- dynorphine B-(1-13) Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

**Dérivés de la POMC (pro-opiomélanocortine)**

- β-endorphine Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln

Figure 3 : les opioïdes endogènes.

Les différences structurales entre tous ces peptides confèrent à ces molécules des affinités différentes pour les trois sous-types de récepteurs opioïdiques (Figure 4). Ils sont dégradés par l'action de peptidases appelées les aminopeptidases et enképhalinasés (Figure 5).

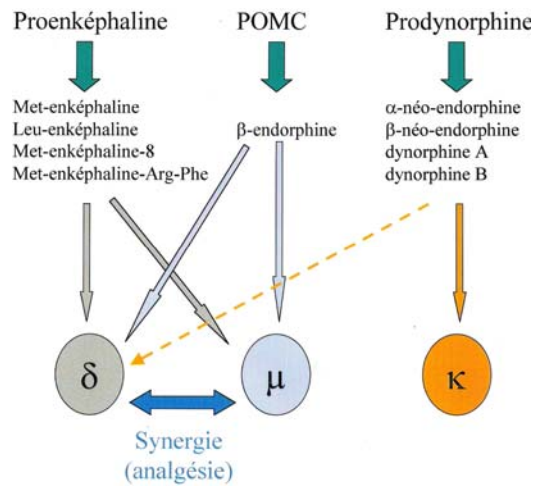


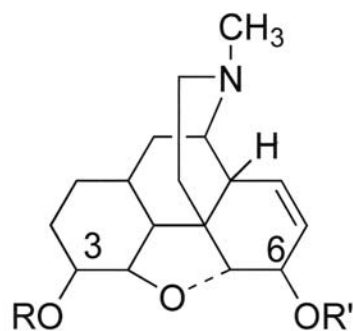
Figure 4 : Les peptides endogènes et leurs récepteurs préférentiels.



Figure 5 : Métabolisme des opioïdes endogènes (Y : Tyr ; YGG : Tyr-Gly-Gly ; YGGFM : Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)

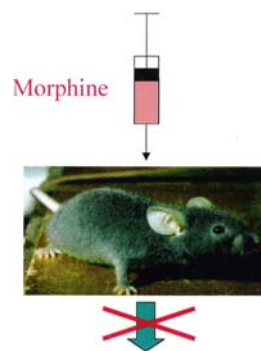
#### IV. La morphine : sélectivité réceptorielle, effets biologiques, pharmacocinétique.

La morphine (Skénan\*, Kapanol\*, Moscontin\*) est le principe actif majoritairement extrait de l'opium (Figure 6). La codéine est elle aussi une substance extraite du pavot alors que l'héroïne constitue l'analogue de synthèse di-acétylé de la morphine. La sélectivité de la morphine est largement en faveur des récepteurs  $\mu$  (x1000 :  $\mu > \kappa$  et  $\delta$ ). De plus, l'inactivation constitutionnelle des récepteurs  $\mu$  chez la souris conduit à la suppression de la majeure partie des effets de la morphine (Figure 7). Ainsi, les effets de la morphine sont donc dus principalement à l'activation des récepteurs  $\mu$ .



R = R' = H : morphine  
 R = R' = CH<sub>3</sub>CO : héroïne  
 R = CH<sub>3</sub> et R' = H : codéine

Figure 6 : Structure de la morphine, de la codéine et de l'héroïne.



- Analgésie
- Euphorie (plaisir)
- Sevrage
- Dépression respiratoire
- Immunodépression
- Constipation

Figure 7 : Effets de la morphine qui disparaissent chez la souris invalidée pour les récepteurs  $\mu$ .

Les effets de cet agoniste des récepteurs  $\mu$  sont nombreux et traduisent la répartition extrêmement vaste de ses cibles.

Effets biologiques de la morphine :

**Hypothalamus** : baisse de la température corporelle.

**Effets neuroendocriniens** : diminution de la sécrétion de GnRH, de CRF, de LH, de FSH, d'ACTH, de testostérone, de  $17\beta$ -oestradiol ; augmentation de la production de prolactine.

**Œil** : myosis (stimulation parasympathique) puis mydriase (due à l'asphyxie).

**Cortex** : convulsions (dues à l'effet inhibiteur sur la libération d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou GABA).

**Centres respiratoires bulbaires** : réduction d'activité.

**Area postrema** : nausées et vomissements.

**Cardiovasculaire** : vasodilatation due à un effet histaminolibérateur (hypotension orthostatique, syncope).

**Estomac** : réduction de la vidange gastrique avec risque de reflux gastro-oesophagien.

**Intestin grêle** : réduction des sécrétions, spasmes périodiques associés à une réduction du transfert longitudinal (effets sur les plexus sous-muqueux).

**Colon** : spasmes.

**Voies biliaires** : contraction du sphincter d'Oddi (augmentation des taux sanguins d'amylases, majoration des douleurs de colique hépatique).

**Rein** : réduction de la diurèse.

**Système immunitaire** : inhibition.

La morphine est bien résorbée après administration orale mais subit un métabolisme hépatique important, majoritairement par glucuronoconjugaison en positions 3 et 6. Le métabolite glucuronoconjugué en position 6 est environ 100x plus actif que la morphine sur ses récepteurs mais passe mal la barrière hématoencéphalique. Au total, sa biodisponibilité orale n'est que d'environ 25%. La morphine est ensuite éliminée par voie urinaire.

## **V. Bases neurophysiologiques et pharmacologiques de l'activité analgésique de la morphine.**

Comme nous l'avons indiqué plus haut la morphine est un analgésique d'action centrale qui empêche la remontée de l'influx généré aux extrémités périphériques des fibres C et A $\delta$  par une action sur les voies ascendantes de la douleur (VAD) (Figure 8).

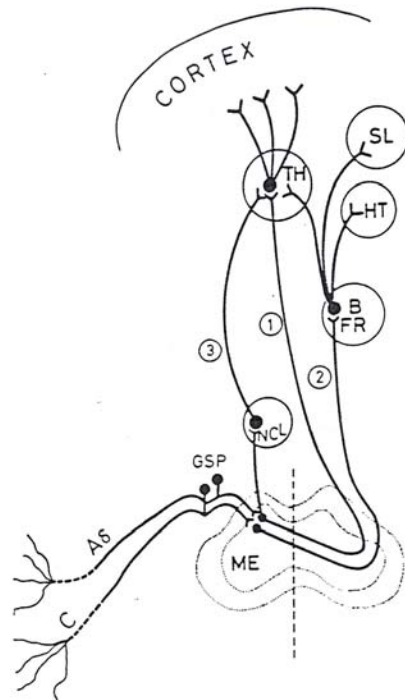


Figure 8 : Les voies ascendantes de la douleur. GSP : ganglions spinaux postérieurs, ME : moelle épinière, NCL : noyau cervical latéral, FR : formation réticulée, B : bulbe, HT : hypothalamus, TH : thalamus, SL : système limbique.

Ce blocage du passage de l'influx permet de limiter les réactions neuro-végétatives dues à l'activation nociceptive (intérêt des morphiniques en anesthésie) mais aussi de réduire l'ampleur des signaux arrivant jusqu'au cortex cérébral. Ainsi, les morphiniques agissent aussi bien sur l'intensité de la douleur que sur son vécu psychologique. Cet effet sur les VAD provient en particulier du renforcement des voies descendantes bulbo-spinales inhibitrices sérotoninergiques (Figure 9).

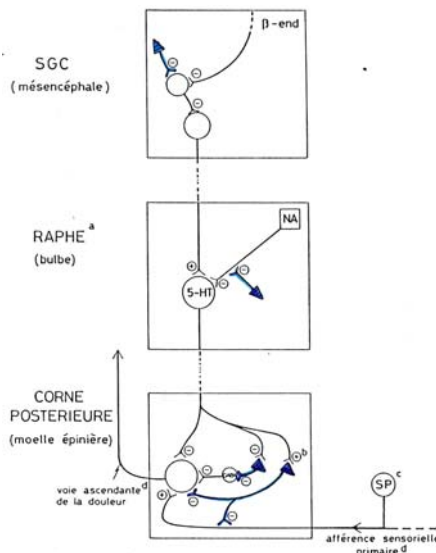


Figure 9 : Régulation des voies ascendantes de la douleur par les morphiniques. 5-HT : sérotonine, GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique, NA : noradrénaline.

Ce mode de fonctionnement des morphiniques permet de comprendre l'intérêt des associations thérapeutiques entre :

- Un morphinique et un antalgique périphérique : leurs actions se font en chaîne. Cette association permet de réduire la sensibilité des *fibres périphériques* (effet de l'anti-inflammatoire, de l'aspirine et du paracétamol) ainsi que de limiter l'activation des *voies centrales* (morphinique).

- Un morphinique et un antidépresseur, qui active la voie descendante sérotoninergique (néfopam ou autre).

## VI. Les différentes classes de ligands des récepteurs opioïdiques.

Les ligands des récepteurs opioïdiques font partie de différentes catégories qu'il est important de bien connaître pour comprendre leurs propriétés pharmacologiques et donc thérapeutiques. On peut schématiquement les diviser en trois groupes :

- Les agonistes dont font partie la morphine, la codéine, la péthidine, le fentanyl, la méthadone et le propoxyphène. Chaque produit possède sa sélectivité propre vis à vis des trois récepteurs des opiacés.
- Les agonistes / antagonistes sont des produits qui peuvent être agoniste d'un type de récepteur et antagoniste sur un autre. Ainsi, la **nalbuphine** et la **nalorphine** sont antagonistes des récepteurs  $\mu$  (réversent les effets de la morphine ou de l'héroïne) et agonistes des récepteurs  $\kappa$  (analgésiques). La **buprénorphine** possède une pharmacologie très particulière puisqu'elle est agoniste partielle des récepteurs  $\mu$  et antagoniste des récepteurs  $\kappa$ . La buprénorphine possède une très forte affinité pour les récepteurs  $\mu$  mais a une activité stimulante intrinsèque plus faible que celle de la morphine et son efficacité maximale est donc moindre. En fait, cette substance se comporte sur les récepteurs  $\mu$  comme un « agoniste partiel à haute affinité » (Figure 10).

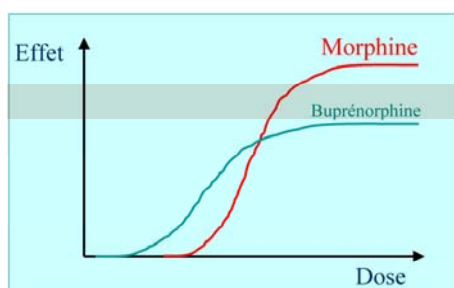


Figure 10 : La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  (plateau maximal inférieur) mais possède une affinité supérieure pour ces mêmes récepteurs par rapport à la morphine (courbe effet/dose qui débute pour des doses plus faibles).

- Les antagonistes sont non sélectifs des récepteurs opioïdiques. Ainsi la naloxone et la naltrexone bloquent tous ces récepteurs de manière équipotente.

## VII. Principaux analgésiques opiacés (en dehors de la morphine).

Principaux médicaments :

- La codéine Codéine\* (Cf Figure 6 pour la structure) est un analogue méthylé de la morphine. 10% de la dose administrée est déméthylée pour donner de la morphine

qui est responsable de son activité analgésique car la codéine possède une très faible affinité pour les récepteurs opioïdiques. Elle possède une meilleure biodisponibilité orale que la morphine (environ 60%). En plus de son effet analgésique, la codéine peut être utilisée comme antitussif.

- B. Le fentanyl Durogésic\* est un agoniste très puissant des récepteurs opioïdiques (80x > morphine). Il est très liposoluble et on l'associe fréquemment aux neuroleptiques pour réaliser une neurolept-analgésie.
- C. La mépéridine (= péthidine) Dolosal\* est un agoniste  $\mu$  qui possède une bonne biodisponibilité orale (40 à 60%). Ses effets sont très voisins de ceux de la morphine. A noter qu'à dose toxique elle peut provoquer des convulsions.
- D. Le propoxyphène Antalvic\* est un agoniste  $\mu$  très voisin de la morphine. C'est aussi un analogue structural de la méthadone (Figure 11).

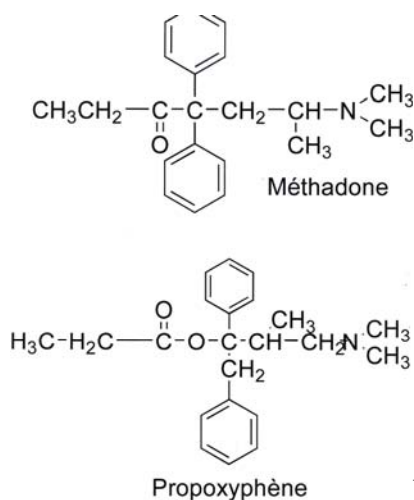
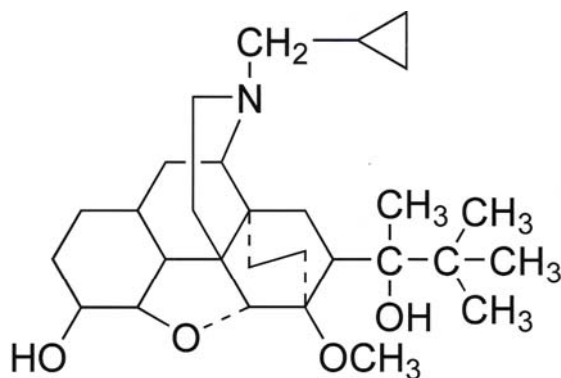


Figure 11.

A dose équianalgésique avec la morphine, il en reproduit tous les effets y compris la dépendance qui peut être obtenue avec 800 mg/j en environ 2 mois. Sa demi-vie est de 6 à 12 heures et son métabolisme hépatique fournit le norpropoxyphène dont la demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures.

- E. La pentazocine (= butorphanol) Fortal\* est un agoniste  $\mu$  partiel / agoniste  $\kappa$ . Son effet analgésique est lié à la stimulation des récepteurs  $\kappa$ . Elle est bien résorbée après administration orale mais l'importance de son métabolisme hépatique ne lui confère qu'une biodisponibilité d'environ 20%. Sa demi-vie d'élimination est courte (4 à 5 heures). A forte dose, elle peut provoquer une tachycardie et une hypertension en raison d'un effet stimulant de la libération des catécholamines. Elle peut aussi provoquer des effets psychodysléptiques.

- F. La nalbuphine Nubain\* et la nalorphine Nalorphine\* sont des analgésiques centraux qui empêchent les effets de la morphine. Pour cette dernière propriété (Cf plus haut), on peut les utiliser pour le traitement d'urgence de l'intoxication à la morphine ou à l'héroïne. Ces substances sont faiblement dépressives respiratoires et présentent peu d'effets secondaires.
- G. La buprénorphine Temgésic\* (Subutex\* pour le traitement de substitution) (Figure 12) est très liposoluble et donc plus puissante que la morphine à doses faibles.



buprénorphine  
 TEMGESIC\*  
 SUBUTEX\*

Figure 12 : la buprénorphine.

En dépit d'une demi-vie d'élimination courte (3 heures), ses effets sont prolongés du fait d'une vitesse de dissociation lente des récepteurs  $\mu$  provenant de sa forte affinité. Toujours à cause de cette forte affinité, la dépression respiratoire qu'elle induit peut être prévenue par un antagoniste mais ne pourra être réversée que difficilement. Comme elle est un agoniste partiel, elle peut précipiter un sevrage chez l'héroïnomanie et son effet maximal sera toujours moindre que celui de la morphine. En cas de réponse thérapeutique à la buprénorphine insuffisante, il faudra la remplacer par de la morphine (agoniste entier) mais la majoration de l'effet thérapeutique nécessitera d'attendre que la morphine déplace la buprénorphine de ses sites de liaison sur les récepteurs  $\mu$ .

### VIII. L'intoxication aiguë.

Les morphiniques exposent (surtout quand ils sont agonistes entiers des récepteurs  $\mu$ ) à une toxicité majoritairement respiratoire. Ils provoquent un ralentissement profond de la ventilation qui peut chuter vers 2 à 4 cycles/minute voir cesser totalement en provoquant le décès. C'est cette hypoventilation qui est à l'origine de la cyanose et de l'hypoxie cérébrale détectée par la présence d'une mydriase (à l'opposé de l'effet pharmacologique de la morphine). Tout ce tableau est observé en présence d'une

stupeur voir d'un coma. Ainsi la triade constitutive de l'intoxication aiguë par les agonistes morphiniques associe : coma, dépression respiratoire et myosis (pouvant évoluer en mydriase). La flaccidité associée au coma peut être responsable d'une obstruction des voies aériennes supérieures par la langue qui précipite alors le décès. Il est à noter que tous les opiacés peuvent induire un œdème aigu du poumon de manière indépendante à des contaminations présentes avec l'héroïne.

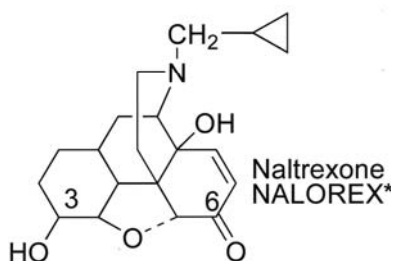
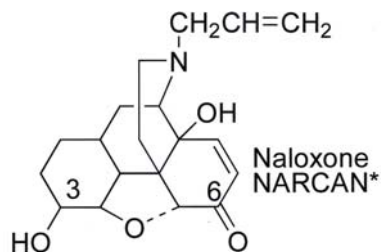


Figure 13 : naloxone et naltrexone, deux antagonistes non sélectifs des récepteurs des opiacés.

Le traitement de cette intoxication repose sur la mise en place d'une ventilation assistée et d'un antagoniste injectable (naloxone Narcan\*). Il ne faut jamais mettre en route une oxygénothérapie sans ventilation assistée car les opiacés induisent une perte de la sensibilité des centres respiratoires bulbaires à l'hypercapnie et font que la ventilation n'est maintenue que grâce à l'hypoxie. Une oxygénothérapie instaurée sans ventilation assistée provoquerait un arrêt respiratoire rapide.

La naloxone Narcan\* est un antagoniste non sélectif qui ne présente aucun effet biologique en absence d'opiacés exogènes. Elle réverse rapidement la dépression respiratoire et provoque un syndrome de sevrage chez le sujet dépendant. Son effet est bref durant de 1 à 4 heures. Elle est bien résorbée dans le tube digestif mais subit un effet de premier passage hépatique complet. Sa biodisponibilité orale est donc nulle et il faut l'administrer par voie parentérale. Cette propriété peut être exploitée pour éviter que les toxicomanes ne s'injectent les produits de substitution par voie intraveineuse. En effet, l'association de naloxone à de la méthadone conduit au blocage immédiat des effets de la méthadone si les deux sont injectés par voie veineuse. Au contraire, leur administration orale ne « laisse pas passer » la naloxone au travers du filtre hépatique mais seulement la méthadone qui peut donc alors avoir son effet thérapeutique. La

naloxone peut aussi être utilisée dans certains états de choc (allergique, endotoxinique, hypovolémique) où elle peut corriger ou limiter l'hypotension artérielle.

## **IX. L'intoxication chronique.**

Les opiacés exposent aux risques de tolérance pharmacologique (nécessité de progressivement augmenter les doses) et de dépendance (apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt des administrations d'un agoniste opiacé). La vitesse d'apparition et l'intensité des symptômes associés au sevrage dépendent des propriétés pharmacocinétiques de l'opiacé. Ainsi les signes cliniques associés au sevrage à l'héroïne débutent dans les 4 à 6 heures qui suivent la dernière prise, piquent vers 12 à 48 heures et cessent habituellement en environ 5 jours. Au contraire, en cas d'arrêt de la méthadone, ces signes apparaissent en 24 à 36 heures, piquent vers 5 à 7 jours et peuvent durer plusieurs semaines.

Un sevrage ordinaire se manifeste par :

- Des symptômes comme un besoin impérieux d'opiacés, une agitation, une irritabilité, une sensibilité croissante à la douleur, des nausées, des crampes, des douleurs musculaires, des troubles de l'humeur, une insomnie et des signes d'anxiété.
- Des signes cliniques tels que des sueurs, une mydriase, une piloérection, une tachycardie, une hypertension artérielle, des bâillements et de la fièvre.

En cas de sevrage prolongé, le patient pourra présenter une persistance de l'angoisse, de l'insomnie, des modifications cycliques du poids, de la taille des pupilles et de la respiration.

Le traitement repose sur l'utilisation de psychotropes et éventuellement de clonidine Catapressan\* (antihypertenseur d'action centrale qui réduit les variations importantes de l'activité du système nerveux sympathique et qui stimule la libération d'opiacés endogènes). Il repose aussi sur l'utilisation d'opiacés à demi-vie longue, administrables par voie orale (méthadone), qui suppriment les signes du sevrage sans résoudre le problème de la dépendance. Certains toxicomanes peuvent bénéficier, lorsqu'ils sont totalement sevrés, d'un traitement préventif des rechutes par la naltrexone Nalorex\* Révia\*. Cette substance, antagoniste non sélective, est administrable par voie orale et possède une demi-vie d'élimination longue (4 h pour elle même mais 12 heures pour son métabolite actif). Son effet dure au moins 24 heures après la prise d'un comprimé à 50 mg. Elle est aussi préconisée dans le sevrage alcoolique. Un toxicomane qui s'injecterait de l'héroïne alors qu'il prend de la naltrexone n'en aurait aucun effet. Il est cependant nécessaire de noter que la prise chronique de naltrexone conduit à une surexpression des récepteurs  $\mu$ . En cas d'arrêt de la naltrexone et administration d'un agoniste morphinique les effets, en particulier toxiques risquent d'être majorés.