

Les antalgiques

Physiologie de la douleur

Les récepteurs de la douleur (nocicepteurs) excitent d'abord les fibres primaires afférentes qui atteignent les neurones relais de la corne postérieure de la moelle épinière qui transmettent l'information de la douleur au cortex sensoriel (où elle est analysée) via les neurones du thalamus.

Blocage de la douleur

- Au niveau de la Moelle épinière : blocage de la remontée du message douloureux

Post synaptique:

Augmentation du flux potassique → hyperpolarisation → diminution du Potentiel d'action

Pré synaptique:

Diminution du flux calcique → diminution de la libération de médiateurs excitateurs

Effets des opioïdes endogènes:

- Contrôle de la douleur
- Action antitussive
- Action anti diarrhéique

Les analgésiques centraux

Opiacés majeurs et Opiacés mineurs

PALIER	INDICATIONS
ANTALGIQUES DU PALIER I Antalgiques non morphiniques ou antalgiques périphériques	Douleurs légères et de faible intensité
ANTALGIQUES DU PALIER II Antalgiques morphiniques faibles à action centrale	Douleurs moyennes à intenses
ANTALGIQUES DU PALIER III Antalgiques morphiniques à action centrale	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible

LES ANTALGIQUES DE PALIER I

CLASSIFICATION :

Ils sont classés en 3 classes pharmacologiques :

- Les analgésiques purs : Nefopam : ACUPAN®
- Les analgésiques antipyrétique : le paracétamol
- Les AINS

INDICATIONS :

Douleurs de type : céphalées, dentaires, musculaires, ostéo-articulaires, dysménorrhées, coliques hépatiques, néphrétiques.

MODE D'ACTION :

Ils diminuent la sensibilité à la douleur en inhibant la production des prostaglandines, impliquées dans la douleur, inflammation et hyperthermie.

NEFOPAM : Voie IV : ACUPAN ®

- **Indications** : affections douloureuses aiguës et en post opératoire
- **Contre-indications**: Hypersensibilité – épilepsie – risque de glaucome– rétention urinaire - enfant < 15 ans
- **Interactions** : alcool – anxiolytiques – hypnotiques...
- **Effets indésirables** : somnolence – vertiges – troubles atropiniques
- **Intervalles de prise** : toutes les 6 heures / ADULTE: 120mg/24h
- **Précautions d'emploi** : Insuffisance hépatique, insuffisance rénale chronique, grossesse, allaitement
- Éviter d'associer avec d'autres traitements à action anticholinergique
- À éviter chez le sujet âgé

Les analgésiques antipyrétiques

LE PARACETAMOL

- L'inhibition de la synthèse des prostaglandines via l'inhibition de la cyclooxygénase 3 au niveau central
- L'effet d'un métabolite actif du paracétamol, l'acide para-amino-phénol
- Chez l'adulte : 4 g/ j
- ENFANT : max : 80 mg / kg / 24 H
- ANTIDOTE : N-acétylcystéine (MUCOMYST®)
- Intervalles de prise : 4 à 6 heures

Surdosage au paracétamol

- Provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
- Signes de surdosage : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

ACIDE ACETYSALICYLIQUE (ASPIRINE)

- Antalgique –antipyrétique–antiagrégant plaquettaire
- **Mécanisme d'action** : inhibition de COX1 et COX
- A faible dose, seule la COX-1 est bloquée. Ce n'est qu'à forte dose que l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine se révèle par l'inhibition de la COX-2.
- ADULTE V.O : 2 g/ prise – 6 g / 24 H
- ENFANT : 60 mg / kg / 24 H

- Intervalles de prise : 4 à 6 heures
- **CONTRE INDICATIONS** : ulcère gastrique - risque hémorragique – maladie hémorragique - grossesse (3^{ème} trim.)– méthotrexate
- **INTERACTIONS** : avec les anticoagulants oraux – héparine - autres AINS
- **EFFETS INDÉSIRABLES** : ulcère gastro–duodéal – bourdonnement d’oreilles – vertiges – syndromes hémorragiques

LES AINS (Classification chimique)

GROUPE	EXEMPLE
Dérivés salicylés	Acide acétyl salicylique (ASPIRINE*)
Acides arylcarboxyliques	Dérivés de l'acide phényl acétique: Diclofénac VOLTARENE* Dérivés de l'acide phényl propionique: Naproxène APRANAX*, Ibuprofène, kétoprofène
Dérivés indoliques	Indométacine INDOCID*
Dérivés oxicams	Piroxicam FELDENE*
Dérivés fénamates	Acide niflumique NIFLURIL*
Pyrazolés	Phénylbutazone BUTAZOLIDINE*
Autres	Inhibiteurs sélectifs de la COX2: célécoxib CELEBREX*

AINS : Classification selon le risque lié à leur utilisation

- **Liste I** : Risques les plus importants ; Phénylbutazone - indométacine - les Oxicams
- **Liste II** : Risques acceptables ; Dérivés Aryl-carboxyliques et la plupart des Fénamates
- **Hors liste** : Risque suffisamment limité et contrôlable ; Salicylés, Ibuprofen et le kétoprofen, à dose limitée.

AINS : Classification selon leur sélectivité

- **Inhibiteurs sélectifs COX-1** : Aspirine à faible dose
- **Inhibiteurs non sélectifs** : Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen...
- **Inhibiteurs préférentiels COX-2** : Meloxicam, Nimesulide
- **Inhibiteurs sélectifs COX-2** : Celecoxib

AINS : Pharmacocinétique

- ½ vie plasmatique courte : < 10 heures : Ibuprofène, Kétoprofène, Diclofénac, Acide Niflumique, Indométacine
- ½ vie plasmatique intermédiaire : 10 à 18 heures : Naproxène
- ½ vie plasmatique longue : > 24 heures : Phénylbutazone, Oxicams

AINS : Effets

Cibles	Effet des prostaglandines	Effet des AINS
SNC	Provoquent la fièvre	Antipyrétique
Douleur	+++	Antalgique
Plaquettes	Via thromboxane pro-agrégant	Antiagrégant
Estomac	inhibition de la sécrétion acide + augmentation de la sécrétion de mucus	Ulcérigène
Rein	régulation du flux sanguin rénal en cas d'hypovolémie ; Vasodilatation dans le rein défaillant	↓ flux sanguin rénal ; Insuffisance rénale
Bronches	Dilatation	Bronchoconstriction
Inflammation	Douleur, rougeur, chaleur	Anti inflammatoire
Utérus	Contraction	Retarde l'accouchement Diminue les contractions douloureuses des règles
Canal artériel chez le fœtus	CA reste ouvert	Fermeture in utero du CA

AINS : Indications

- États inflammatoires aigus ex : inflammation poste traumatique
- États inflammatoires chroniques ex : maladie rhumatismale
- États douloureux : céphalées, dysménorrhée
- Fièvre
- Prévention des accidents ischémiques : aspirine à faible dose

AINS : Contre-indication

- Allergie
- Ulcère gastroduodéal en évolution
- Asthme
- Insuffisance hépatocellulaire et rénale sévère
- Grossesse (début et fin)
- Maladies hémorragiques

AINS : Effets indésirables

- Gastrite, ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive ;
- Inhibition de l'agrégation plaquettaire: allongeant le temps de saignement ;
- Inhibition de la motricité utérine (prolongation de la gestation)
- Atteinte de la fonction rénale : baisse du flux sanguin rénal : insuffisance rénale
- Troubles respiratoires: bronchoconstriction
- Réactions Immuno allergiques : cutanéomuqueux

AINS : Interactions

- Potentialisation d'action d'autres médicaments : anticoagulants oraux, sulfamides antidiabétiques (forte liaison aux protéines plasmatiques)
- Certains AINS (Pyrazolés +++) ont une action inductrice des enzymes hépatiques (digitoxine, phénobarbital).
- Association de 2 AINS à éviter : Effets secondaires s'additionnent

ASPIRINE ET AINS

En présence de fièvre et douleurs ne jamais donner en première intention des AINS et des salicylés en raison du risque de syndrome de Reye (encéphalopathie).

LES ANTALGIQUES DE PALIER II

Codéine

- **Contre-indications** : HS - IR – asthme - enfant < 1an - grossesse – allaitement
- **Interactions** : Agoniste - antagoniste morphinique (nalbuphine, buprénorphine) - autres analgésiques morphiniques agonistes – BZD – antitussif – alcool
- Respecter les DM en cas d'association avec d'autres molécules :
- Enfant DM codéine : 1mg/kg/ et 6mg/kg/24 heures
- Intervalles de prise : 4 à 6 heures

- La codéine est métabolisée par le foie et ses propriétés antalgiques sont liées à sa biotransformation en morphine
- La codéine peut être utilisée seule ou en association avec l'acide acétylsalicylique et la caféine, le paracétamol, le paracétamol et la caféine, ou l'ibuprofène, dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense

Tramadol

- **C.I** : HS – HS aux opiacés – I.Hépatique – I.Resp. – épilepsie non contrôlée - toxicomanes - grossesse – allaitement enfant < 3 ans
- (+celles du paracétamol)
- **Interactions** : idem codéine + antidépresseur –
- Respecter les DM en cas d'association avec d'autres molécules
- Intervalles de prise : 4 à 6 heures

Mécanisme d'action

- Effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ , et d'un effet monoaminergique central dû à une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale

Pharmacocinétique

- Le tramadol est transformé dans l'organisme en un métabolite actif, le desmethyltramadol, sous l'effet d'un cytochrome P450.

Effets indésirables

PALIER II	<ul style="list-style-type: none">▪ somnolence▪ nausées▪ constipation▪ vertiges▪ troubles atropiniques (tachycardie, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire)	<ul style="list-style-type: none">▪ surveillance état général▪ tension▪ régime riche en fibres alimentaires▪ renforcer les rations hydriques
-----------	--	---

LES ANTALGIQUES DE PALIER III

ANALGESIQUES CENTRAUX

- Ce sont des substances qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses sans agir sur la cause.
- Ils agissent au niveau du SNC (moelle épinière ou cerveau) sans provoquer de perte de conscience ni supprimer les autres sensibilités
- **Douleur** : c'est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire
- **Nociception** : Un processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur

Les opiacés majeurs

- La morphine : moscontin, skenan, sevredol (LP)
- Principal alcaloïde de l'opium
- C'est un Enképhalino mimétique : agoniste des récepteurs $\mu > \kappa$ des opioïdes

Morphine

- Elle empêche la remontée de l'influx généré aux extrémités périphériques des fibres C et A par une action sur les voies ascendantes de la douleur
- Effet direct (Moelle épinière)
- Effet indirect (contrôle inhibiteur descendant),
- Stabilisation des nocicepteurs
- Administration par voie orale, IV, PCA (Pompe d'Analgésie Contrôlée)
- **Indications** : Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques plus faibles, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse

Morphine : Contre indications:

- Enfant de 0 à 30 mois
- Femme enceinte ou allaitante sauf nécessité, sujets âgés
- Insuffisance hépatique, Insuffisance respiratoire

Morphine : Pharmacocinétique

- Bien résorbé après administration orale E 25%
- Métabolisme hépatique important (glucuro conjugaison)
- délai d'action après injection IV: 15min
- Elimination par voie rénale

Morphine : Effets pharmacologiques

- Analgésie (indication)
- Baisse de la T corporelle
- Sédation, euphorie
- Dépression respiratoire
- Action antitussive
- Constipation, ↓sécrétion digestives
- Vomissement (faible dose)
- Myosis, rétention urinaire
- hypotension orthostatique, bradycardie
- ↓LH, FSH, ACTH, testostérone, ↑prolactine

Morphine : Tolérance et Dépendance

- **Tolérance** : diminution des effets par administration répétée.
- **Dépendance** : physique et psychique.
- Avec syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal, Les récepteurs μ et κ impliqués
- **Hyperalgie** : réponse accrue à une stimulation normalement douloureuse
- **Remarque** : L'héroïne est une diacétylmorphine plus analgésique que la morphine
- Usage illicite : toxicomanie

Autres opiacés majeurs

Peuvent interagir de manière différente sur les récepteurs opioïdes :

- **Agonistes** : (péthidine, fentanyl), métadone, propoxyphène...
- **Agonistes partiels** : buprénorphine, nalbuphine
- **Antagonistes** : naloxone, nalorphine, naltrexone

Fentanyl (IV, patch)

- Utilisé en anesthésie, action immédiate et courte
- Analgésie dose-dépendante
- Analgésique 50 fois plus puissant que morphine
- Utilisé dans les douleurs chroniques
- Administration transdermique, perfusion
- **Effets secondaires morphiniques**
- **Contre indications** : Dépression respiratoire non assistée
- **Pharmacocinétique** : augmentation progressive des concentrations après la première application, métabolite inactif, élimination rénale
- Traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel

Buprénorphine : SUBUTEX® TEMGÉSIC®

Agoniste des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ

Indications : traitement rapide et efficace d'une douleur intense.

- Effets morphiniques, moins dépendance psychique

- Pic à 90 min, distribution rapide , métabolite actif, élimination lente(CEH) biliaire
- Si prise en fin de grossesse ou allaitement : syndrome de sevrage chez le NN

Péthidine (DOLOSAL®)

- 10 fois moins actif que la morphine sur la douleur
- Moins de constipation, vomissement
- Autant de sédation et de dépression respiratoire
- Peu d'action dépressive cardiovasculaire
- **Contre indications** : Insuffisance respiratoire grave.

Méthadone

- Traitement substitutif de la morphine chez les malades dépendants majeures
- Bien absorbé, la concentration tissulaire est supérieure à la concentration plasmatique (T_{1/2} vie 12-18h).
- Diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait, les métabolites hépatiques sont inactifs
- Contre-indications : Insuffisance respiratoire grave
- Effets morphiniques, risque de dépendance moins important

Naloxone, naltrexone

- Antagoniste compétitif des récepteurs μ principalement, et κ
- Antagonise les effets de la morphine
- Antidote ☑ Traitement des intoxications opiacés (dépressions respiratoires, pupilles punctiformes, troubles de la conscience et coma) et en cas de dépendance.
- Peu d'effets sur la Buprenorphine
- Sa $\frac{1}{2}$ vie brève, durée d'action : 30 minutes par voie IV, il subit une dégradation hépatique rapide.
- Administré seul, il est dépourvu de propriétés pharmacologiques propres.
- Sans effet sur la dépression respiratoire d'origine non opiacée.

En cas de surdosage aux opioïdes :

Diarrhée, anxiété, toux, sueur, augmentation de la température)

Traitement :

Clonidine: α_2 stimulant présynaptique donnant une diminution de libération de catécholamines

Interactions médicamenteuses :

- barbituriques et les benzodiazépines, IMAO
- Inhibiteurs et inducteurs enzymatiques