

Faculté de médecine

Département de médecine

Module de pharmacologie spéciale

Dr. Guergouri F.Z



ANALGESIQUES ANTIPYRETIQUES

Généralités:

Physiopathologie:

La douleur:

Définitions et terminologie:

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou encore à une sensation subjective désagréable. (D'après l'association internationale de l'étude de la douleur: AIED)

Classification des douleurs:

a) Selon le mécanisme physiopathologique:

❖ Douleurs par excès de nociception:

Il existe une stimulation excessive des nocicepteurs périphériques qui peut être due à une destruction lésionnelle (traumatisme, brûlure), à une inflammation ou à une ischémie.

❖ Douleurs neurogènes: (par défaut d'inhibition)

Elle résulte de l'altération des systèmes inhibiteurs d'origine centrale

b) La deuxième classification:

Différencie la douleur aiguë de la douleur chronique

❖ Douleur aiguë:

- **Récente, transitoire et rencontrée surtout en traumatologie et en post-opératoire**
- **Due à un excès de nociception et constitue un signal d'alarme pour le patient afin qu'il puisse réagir**
- **Génératrice de stress et d'anxiété**

❖ Douleur chronique:

- **Est une douleur aiguë qui se prolonge plus de 3 à 6 mois**
- **Elle est associée à des troubles de l'appétit et des pertes de sommeil**
- **Peut entraîner une dépression**

Médicaments utilisés dans la thérapeutique antidouleur:

Ces médicaments sont appelés analgésiques ou antalgiques. Ils sont capables de diminuer ou de supprimer la perception des sensations douloureuses sans entraîner la perte de conscience.

Les critères de choix d'un antalgique efficace seront fonction de la **nature et de l'intensité de la douleur**

- 1. Douleurs par excès de nociception: ces douleurs répondent aux analgésiques non opioïdes et ou opioïdes:**
 - douleur de faible intensité: analgésiques non opioïdes**
 - douleur intense ou très intense: analgésiques opioïdes**
- 2. Douleurs neurogènes: ces douleurs sont traitées principalement par les Co-analgésiques:**
 - les antidépresseurs tricycliques(imipramine): neuropathie périphérique du diabétique**
 - les antiépileptiques(carbamazépine): névralgie du trijumeau**

3. Douleurs mixtes: (neurogènes et par excès de nociception)

Dans certaines pathologies(sida, cancer), les 2 types de douleurs se rencontrent simultanément et successivement, ce qui rend les traitements difficiles

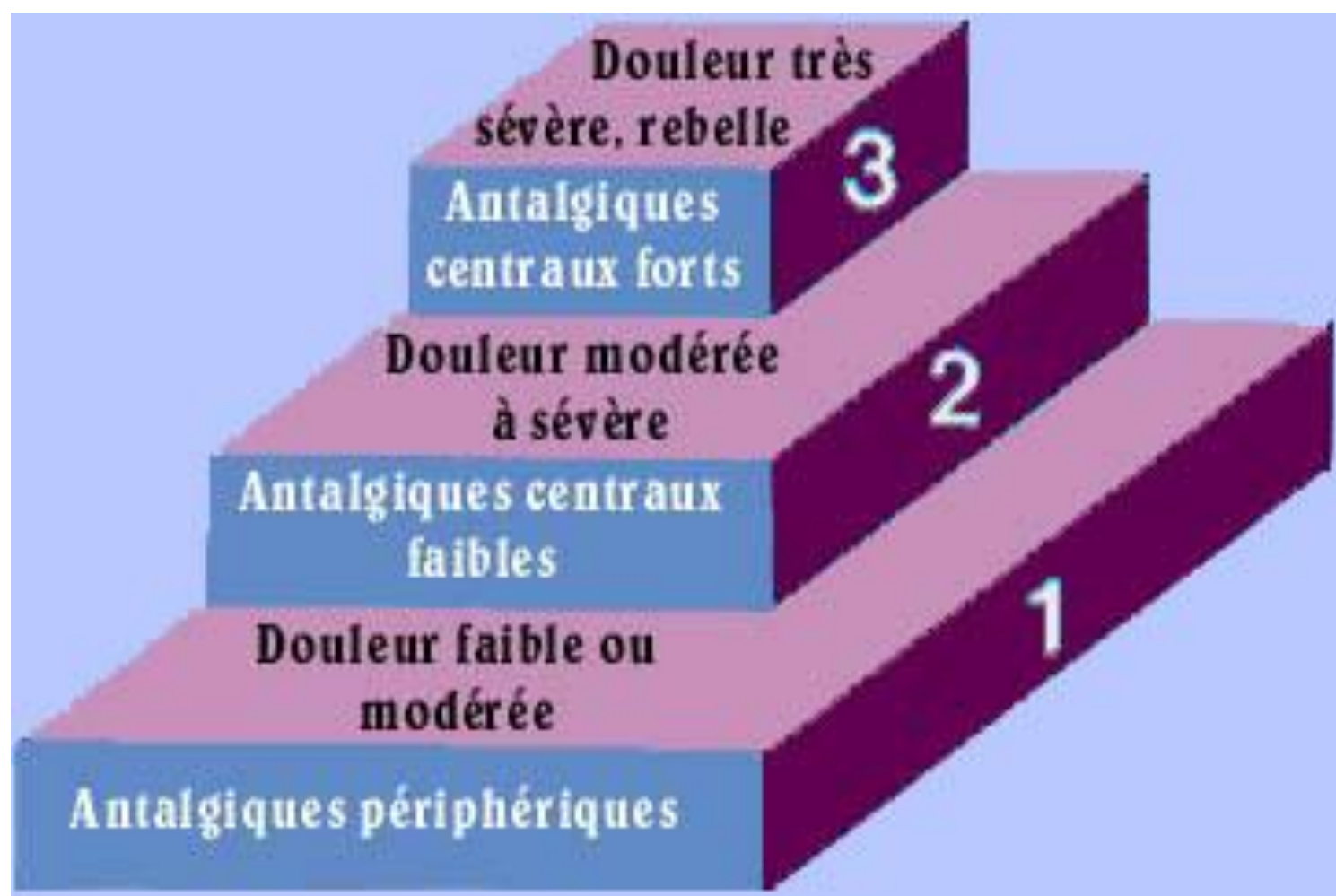
Remarque: Il convient de rappeler que de nombreux médicaments possèdent des propriétés antalgiques accessoires ou limitées à certaines pathologies; on peut citer:

- les antigoutteux, les antiulcéreux, les antiangoreux**
- les antimigraineux, les anesthésiques locaux**
- les antispasmodiques(pour combattre les douleurs viscérales)**

Moyens thérapeutiques:

L'OMS a proposé de classer les antalgiques en trois paliers ou niveaux. Cette échelle permet une hiérarchie des analgésiques en fonction de leur niveau de puissance et de leurs rapports avantages inconvénients.

- Niveau 1: Analgésiques non morphiniques, appelés aussi, analgésiques périphériques ou mineurs. Ils sont représentés par le paracétamol, l'aspirine et les AINS**
- Niveau 2: Agonistes morphiniques faibles. Le niveau 2 est constitué par des associations entre analgésiques de niveau 1 et analgésiques morphiniques faibles: dextropropoxyphène et codéine.**
- Niveau 3: Regroupement des agonistes morphiniques forts(morphine, péthidine, dextromoramide) et des agonistes antagonistes(pentazocine et nalbuphine)**



Les analgésiques non morphiniques:

classés en trois groupes pharmacologiques distincts:

1. Les analgésiques purs: Fénines: la floctafénine

2. Les analgésiques antipyrétiques:

○ **Dérivés du para-aminophénol: paracétamol**

○ **Dérivés de la pyrazolone: noramidopyrine**

3. Les analgésiques, antipyrétiques et antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS):

○ **Salicylés: aspirine, diflunisal**

○ **Dérivés de l'acide propionique: (ibuprofène, fénoprofène, kétoprofène et acide méfénamique)**

Pharmacologie:

1. Mécanisme d'action: les analgésiques non morphiniques agissent en inhibant les cyclo-oxygénases et donc la synthèse des prostaglandines. Il en résulte une diminution de la sensibilisation des nocicepteurs des fibres aux médiateurs algogènes (histamine, sérotonine, bradykinine)

Cette enzyme constitue l'une des deux voies de la dégradation de l'acide *arachidonique*, l'autre voie étant celle de la *lipo-oxygénase*. La cyclo-oxygénase existe sous deux isoformes: la Cox 1 et la Cox 2, et le rôle ubiquitaire des prostaglandines dans l'organisme (coagulation, bronchomotricité, filtration rénale, contractions utérines, neurotransmission chimique) explique les indications très variés des AINS, ainsi que la richesse de leurs effets indésirables.

2. Propriétés pharmacologiques:

- Activité analgésique:** Les analgésiques non morphiniques ont à peu près la même efficacité sur les douleurs de faible ou de moyenne intensité: céphalées, douleurs d'origine dentaire, musculaire, ostéo-articulaire, tendinoligamentaire et dysménorrhées
 - La noramidopyrine: se distingue des autres molécules par son efficacité sur les coliques hépatiques et néphrétiques et permet d'atténuer les douleurs viscérales. (agranulocytose immuno-allergique)
 - La phénacétine: n'est plus utilisée à cause du risque de néphropathie interstitielle chronique
- Activité antipyrétique:** Tous les produits de cette classe; excepté les analgésiques purs, possèdent la propriété de faire baisser la fièvre, en rétablissant le thermostat dans le centre thermorégulateur de l'hypothalamus.
- Activité anti-inflammatoire:** certains médicaments de cette classe possèdent en plus une activité anti-inflammatoire (salicylés, dérivés de l'acide propionique)

L'aspirine:

Les propriétés pharmacologiques de l'aspirine sont doses dépendantes:

A dose faible(100 à 150 mg/j): antiagrégant plaquettaire, d'où son utilisation dans la prévention des accidents cardio-vasculaires et des thromboses

A dose moyenne(1à 3 g/j) : action analgésique et antipyrétique

A dose sup à 3 g/j (3 à 6 g/j) : action anti-inflammatoire

A dose sup à 4 g/j: action uricosurique (permet l'élimination de l'acide urique)

Indications et précautions d'emploi: Indiquée dans les douleurs d'intensité modérée avec ou sans composante inflammatoire. Elle est contre-indiquée en cas d'hémorragie digestives, de métrorragies ou ménorragies. Chez l'enfant, le paracétamol est préféré en raison d'une possible liaison de l'aspirine avec le syndrome de Reye. La grossesse, notamment au 3^{ème} trimestre contre indique l'emploi des salicylés en raison d'une toxicité fœtale cardio-pulmonaire et rénale et d'un allongement du temps de saignement chez la mère . Prudence en cas d'antécédents d'ulcères gastriques ou duodénaux, d'insuffisance rénale, d'asthme, de dispositifs intra utérins(diminution de l'efficacité)

Effets indésirables des AINS et de l'aspirine:

Gastro-intestinaux: épigastralgies, nausées, douleur abdominale, troubles du transit. Les AINS peuvent déclencher une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn.

Rénaux: chez certains sujets à risque (personne âgée, patients déshydratés, cirrhotiques, insuffisants cardiaques) une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir. L'association avec les diurétiques ou les IEC peut conduire à l'insuffisance rénale.

Asthme: grande prudence en cas d'antécédents asthmatiques.

Cutanés: syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson. Purpura et vascularites sont également décrites ainsi que des réactions bénignes (urticaires, rash)

Hématologiques: généralement d'ordre immunologique, touchant une lignée cellulaire (thrombopénie, leucopénie...). Aplasie médullaire possible.

Hépatiques: exceptionnels. Hépatites de tous types pouvant se résumer à une simple élévation des transaminases.

Le syndrome de Reye: exceptionnel, se voit principalement chez l'enfant traité par aspirine au cours d'infections virales (varicelle, influenza). Associe une insuffisance hépato-cellulaire grave et une encéphalopathie aigue d'évolution mortelle une fois sur deux. D'où l'emploi préféré du paracétamol chez l'enfant dans le TRT symptomatique des états fébriles.

Le paracétamol:

Le paracétamol est un des métabolites actifs de la phénacétine appartenant à la famille chimique des para-amino-phénols.

C'est un antalgique antipyrétique dénué de PRP AI aux doses thérapeutiques. Son association avec des opiacés faibles ou dérivés opioïdes mineurs est synergique et fait partie du niveau 2 de l'OMS.

Indications et précautions d'emploi: Prescrit à la dose de 3g/24h en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures. Il existe une prodrogue du paracétamol: le proparacétamol, Prodafalgan qui est hydrolysé dans l'organisme en paracétamol, utilisable par voie parentérale. Utilisé souvent dans les douleurs post opératoire à la dose de 1 à 2 g/inj, une à quatre fois par 24 heures.

L'utilisation du paracétamol sera prudente chez les sujets alcooliques chroniques, dénutris ou présentant une insuffisance hépatocellulaire chez qui le glutathion hépatique est déjà diminué.

Effets indésirables: Bien toléré au plan digestif, EI aux doses usuelles rares, d'où son utilisation en 1^{ère} intention chez l'enfant ou le nourrisson. L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante est possible.

Antalgiques de niveau 2:

- ✓ **Le passage à ce niveau est indiqué en cas de douleurs modérées à intenses ou lorsque les douleurs résistent à 2 ou 3 g de paracétamol ou d'aspirine.**
- ✓ **Représentés par des associations d'antalgiques de niveau 1 avec des dérivés opioïdes mineurs comme la codéine et le dextropropoxyphène. L'association permet de potentialiser l'effet analgésique de chacun des constituants.**
- ✓ **Le paracétamol est l'antalgique de choix pour ces associations.**
- ✓ **Ces dérivés opioïdes sont qualifiés de mineurs en raison d'une faible affinité pour les récepteurs morphiniques. L'effet antalgique est donc moindre que celui de la morphine et les effets indésirables sont moins importants.**

Les dérivés opioïdes mineurs:

Mécanisme d'action: Les opiacés, comme les opioïdes endogènes (enképhalines, endorphines et dynorphines) sont des agonistes des récepteurs morphiniques qui sont de 5 types: mu, delta, éta, sigma et kappa. Ces récepteurs sont localisés au niveau de structures anatomiques contrôlant le message nociceptif: corne postérieure de la moelle, tronc cérébral, thalamus et système limbique. Les récepteurs mu sont les plus impliqués dans la genèse de l'analgésie. Les liaisons à ces récepteurs aboutissent à une inhibition de la libération de la substance P et donc de la transmission de l'influx nociceptif. De plus, un effet psychotrope (euphorie, prise de distance par rapport à l'algogène) contribue à l'effet antalgique.

Codéine:

- ✓ Alcaloïde de l'opium, également utilisé comme antitussif et antidiarrhéique.
- ✓ Effet antalgique 5 à 10 fois plus faible que celui de la morphine.
- ✓ La codéine traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

Présentations variées:

- ✓ **Peut être utilisée seule sous la forme d'un dérivé: la dihydrocodéine, d'une durée d'action plus longue(12heures)**
- ✓ **Son association avec le paracétamol est synergique (Codoliprane, Efferalgan codéiné, Compralgyl) et s'utilise à la dose d'1 à 2 comp 1 à 3 fois par jour.**
- ✓ **Peut également être associée à l'aspirine.**

Effets indésirables: **Fréquents: constipation, nausées et somnolence. Plus rarement: allergies, bronchospasme, dépression respiratoire. Les risques de dépendance et de sevrage à l'arrêt du TRT ne se voient pas aux doses thérapeutiques.**

Le surdosage: réalise un tableau d'intoxication morphinique(trouble de la conscience, dépression respiratoire, myosis, risque de bronchospasme et de laryngospasme) imposant un TRT en milieu spécialisé par réanimation cardio-respiratoire, lavage gastrique, administration de naloxone et le cas échéant, de N-acétylcystéine.

Dextropropoxyphène:

- ✓ **Analgésique opioïde dérivant de la méthadone ayant un effet analgésique inférieur à celui de la codéine.**
- ✓ **Peu toxicomanogène aux doses thérapeutiques.**

Présentations:

- ✓ Peut être utilisé seul (Antalvic: 1 comp 3 fois/jour, jusqu'à 6 comp) ou
- ✓ associé au paracétamol (Di-antalvic: 1 à 2 gélule 3 fois/jour, sans dépasser 6 gélules par jour). Cette association existe aussi sous forme de suppositoires pour un TRT limité à 10 jours en raison du risque d'anorectite grave.
- ✓ Peut également être associé en plus du paracétamol à la caféine (Propofan: Cp sécable)

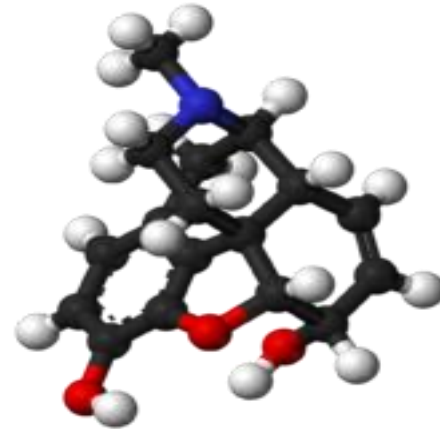
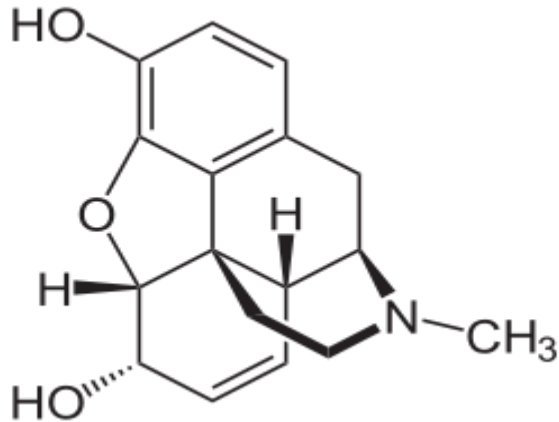
Effets indésirables: souvent digestifs, les réactions cutanées allergiques, hypoglycémie, hépatites cholestatiques, confusions imposent l'arrêt immédiat du TRT.

Le surdosage: survient pour des doses importantes de l'ordre de plusieurs grammes et réalise un tableau d'intoxication morphinique (troubles de la conscience, dépression respiratoire, myosis...) imposant un TRT en milieu spécialisé par réanimation cardio-vasculaire, lavage gastrique, administration de naloxone et le cas échéant, de N-acétylcystéine.

Antalgiques de niveau 3:

- ✓ **Ce sont les antalgiques les plus puissants.**
- ✓ **Utilisés dans les douleurs sévères et dans les douleurs d'origine cancéreuses.**
- ✓ **Les antalgiques morphiniques agissent par l'intermédiaire de 5 types de récepteurs morphiniques.**
- ✓ **La pluralité fonctionnelle de ces récepteurs et la disparité des interactions ligands-récepteurs font qu'on distingue 3 catégories de produit: les agonistes purs (complets ou partiels), les agonistes mixtes ou agonistes-antagonistes et les antagonistes purs.**

Agoniste pur et complet: Morphine



Principal alcaloïde issu du pavot somnifère, la morphine est considérée comme la référence à laquelle sont comparés tous les autres analgésiques en termes d'efficacité.

- ✓ **Elle augmente le seuil de perception de la douleur : La sensibilité aux stimuli nociceptifs (électriques, chimiques, mécaniques) est diminuée. Il y a diminution des perceptions douloureuses sans modification des autres perceptions : vision, audition, toucher**
- ✓ **La substitution de certains radicaux sur la structure de la morphine conduit à des dérivés naturels(codéine) ou à des dérivés synthétiques(péthidine, dextromoramide, fentanyl)**
- ✓ **Mécanisme d'action antalgique à effet central possédant une action supraspinale et spinale. Provoque un effet psychodysléptique, entraînant un état d'indifférence à la douleur.**

Propriétés pharmacologiques:

Action antalgique: Les douleurs par excès de nociception (douleurs ostéo-articulaires, musculaires, vasculaires...) sont généralement bien soulagées par la morphine à l'inverse des douleurs par désafférentation (douleurs neuropathiques)

L'importance des structures de la corne dorsale de la moelle épinière et du tronc cérébral (présence de récepteurs opioïdes et de neurones enképhalinerghiques) permet d'expliquer l'action analgésique des opioïdes.

Le mécanisme est double: action centrale et action périphérique

Action périphérique: la morphine administrée localement par voie intra-articulaire, dans le genou par exemple, entraîne une analgésie localisée

Action centrale: (au niveau spinal et supraspinal)

Action des opioïdes au niveau spinal: Au niveau médullaire, les morphiniques, en se fixant sur les récepteurs opioïdes, dépriment la transmission du message nociceptif en inhibant la libération de la substance P.

Action des opioïdes au niveau supraspinal: Au niveau du tronc cérébral, en se fixant sur les récepteurs opioïdes, ils augmentent le contrôle inhibiteur exercé par les structures supraspinales.

Dépression respiratoire: c'est l'effet secondaire indésirable majeur qui accompagne l'analgésie induite par les substances opioïdes, il est dû à un effet direct sur les centres de la respiration présents dans le tronc cérébral (diminution de la sensibilité du centre respiratoire bulbaire au gaz carbonique)

Effet psychodysléptique: se traduit par une sensation d'euphorie et de bien être qui sous tendent le potentiel toxicomanogène.

Effet oculaire :

La morphine provoque un myosis qui persiste même à l'obscurité, conséquence de la stimulation des récepteurs m et k, stimulation qui conduit à une activation du parasymphatique ; l'atropine s'oppose à ce myosis

Effet sédatif: Fréquent, apparaît en début de TRT et semble disparaître en quelques jours.

Action antitussive: Elle est mise à profit avec la codéine.

Effets digestifs et urinaires: Péristaltisme déprimé par la morphine et tonicité des sphincters renforcée. D'où constipation et retard de la vidange gastrique. Au niveau urinaire, sur des terrains prédisposés(adénome prostatique, sténose urétrale), rétentions urinaires dues à l'hypertonie du sphincter externe de la vessie et abolition du réflexe mictionnel.

Utilisation: prescription justifiée en cas de douleurs intenses aiguës(infarctus du myocarde) et en cas de douleurs chroniques non soulagées par les antalgiques de niveau I et II.

Indication préférentielle: la douleur cancéreuse.

Effets indésirables:

constipation: quasi constante, nausées et vomissements en début de TRT.

Dépression respiratoire: peut être sévère en cas de surdosage

Sédation et psychodyslepsie: somnolence ou parfois agitation.

L'effet psychodysleptique induit une sensation de bien être et d'euphorie mais peut provoquer des états confusionnels notamment chez la personne âgée.

Autres: vertiges,  de la pression intracrânienne, épisodes de rétention urinaire sur terrain prédisposé, hypotension orthostatique.

Syndrome de sevrage: peut survenir quelques heures après l'arrêt brutal d'un TRT prolongé ou après administration d'un antagoniste.

Surdosage: Dépression respiratoire, hypotension, un coma profond avec myosis. Son TRT impose une réanimation cardio-respiratoire et l'administration d'un antidote antagoniste des récepteurs aux opiacés: la naloxone(Narcan)

Contre-indications:

- **Insuffisance respiratoire**
- **Syndrome abdominal aigu avant diagnostic**
- **Enfants de moins de 6 mois**

Autres agonistes purs complets:

Péthidine (Dolosal) : Effet antalgique moins puissant que celui de la morphine et durée d'action plus courte.

Dextromoramide (Palfium) : Effet plus puissant que celui de la morphine mais courte durée d'action ne permet pas son utilisation dans le TRT des douleurs chroniques.

Fentanyl: Morphinomimétique très puissant (50 à 100 fois > à celle de morphine) réservé à l'anesthésie.

Agonistes partiels et agonistes-antagonistes:

A l'inverse de la morphine, ils exposent à l'effet plafond(à partir d'un seuil l'analgésie n'augmente plus avec l'augmentation des doses) et l'administration d'agonistes-antagonistes (agonistes mixtes) peut provoquer un syndrome de sevrage chez des patients préalablement traités par morphine.

Agonistes partiels: Buprénorphine(Temgésic)

Plus puissante que la morphine mais son efficacité thérapeutique est moindre. L'effet de premier passage hépatique est important. Se présente s/f de comprimés sublinguaux dosés à 0,2 mg ou sous forme d'ampoules injectables (1amp = 0,3 mg). Durée d'action de 6 à 8 h. Il existe un dosage fort réservée à la prise en charge des sevrages chez les toxicomanes(Subutex).

Agonistes-antagonistes: Pentazocine (Fortal) et Nalbuphine (Nubain)

Il sont agonistes des récepteurs kappa et antagonistes des récepteurs mu. Ces PRP pharmacologiques imposent donc de respecter un intervalle libre entre l'administration de ces produits et celle des agonistes complets afin d'éviter tout phénomène de compétition. L'association avec des agonistes complets est illogique et à proscrire.

Ces produits agissent rapidement mais ont une durée d'action trop courte pour être utilisés dans les douleurs chroniques.

Effets indésirables:

Ce sont les mêmes que ceux des opioïdes forts, à quelques exceptions près.

Antagonistes purs:

La naloxone (Narcan) est le type même de l'antagoniste pur spécifique et compétitif des opiacés. Elle ne possède aucune PRP agoniste et son indication préférentielle est le TRT des intoxications aiguës par des opiacés(sauf en cas d'intoxication par la buprénorphine où on lui préfère le doxapram).

La naltrexone (Nalorex) présente une longue durée d'action et peut-être utilisée comme TRT dissuasif chez le jeune toxicomane motivé pour le sevrage et très entouré sur le plan familial.