

9-Antalgiques non opiacés

Rappels

Stratégie de traitement : il faut exploiter au maximum le potentiel de chaque palier avant de passer au suivant, il faut aussi veiller à l'adéquation de la posologie et à la nécessité d'utiliser des co-analgésiques (myorelaxants, ATD, anti-convulsivants...).

Les paliers d'antalgiques

Antalgiques de niveau 1 : pour les « douleurs légères à modérées ».

Ce sont des antalgiques non opiacés avec une action périphérique (via l'inhibition des COX et la synthèse des prostaglandies) par réduction de la sensibilité aux stimuli nociceptifs.

Ils regroupent : le paracétamol, l'aspirine, les AINS, et autres...

Antalgiques de niveau 2 : pour les douleurs « modérées à sévères ».

Ce sont **des morphiniques faibles**.

Antalgiques de niveau 3 : pour les « douleurs intenses ».

Ils regroupent la morphine et les dérivés **morphinomimétiques**.

Note : les antalgiques de niveau 2&3 sont des **antalgiques centraux** qui ont une action sur la **transmission des messages nociceptifs**.

L'activité analgésique

Ils agissent par **antagonisme direct** vis à vis des substances **allogènes** au niveau des récepteurs **périphériques**.

⇒ **élévation du seuil de la perception de la douleur**

Leur activité se concentre essentiellement sur les **algies peu intenses et localisées** (céphalées, arthralgie).

Ils sont dépourvus d'effets **psychotropes**, de phénomène de **dépendance physique** contrairement aux analgésiques centraux.

L'activité antipyrétique

Le maintien de la température corporelle est articulé autour:

- ⇒ balance entre production et déperdition de chaleur
- ⇒ contrôle par le centre thermorégulateur hypothalamique

Les antipyrétiques vont :

- ⇒ accroître la thermolyse au niveau hypothalamique
- ⇒ augmenter les déperditions périphériques par vasodilatation.

Seuls 3 produits sont utilisés en thérapeutique pour leur activité antipyrétique :

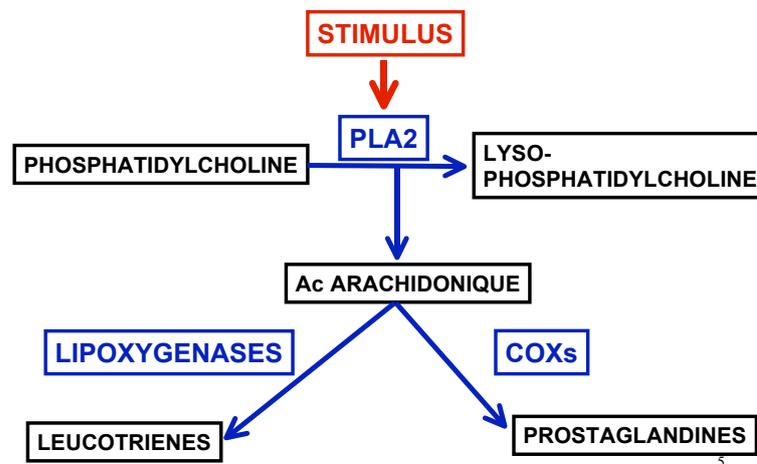
- ⇒ **paracétamol**
- ⇒ **aspirine**
- ⇒ **ibuprofène**

Médiateurs impliqués dans la nociception (au niveau périphérique) :

Les dommages et lésions vont provoquer une altération tissulaire qui **va entraîner la libération de** :

- ⇨ Potassium K⁺, H⁺
- ⇨ Sérotonine 5-HT
- ⇨ Histamine (qui va donner des démangeaisons)
- ⇨ Bradykinine (BK)
- ⇨ **Substance P**
- ⇨ **Prostaglandines** (PGE qui vont potentialiser l'action de 5-HT et de BK).

Synthèse des prostaglandines :



Les cyclooxygénases COX :

La COX1 « Physiologique » : elle va entraîner la production physiologique de prostaglandines, TXA₂, PGI₂, PGE₂. Elle participe à **l'homéostasie de l'organisme**.

L'inhibition de la COX1 va entraîner des effets indésirables.

La COX2 « inductible » : elle est peu ou pas exprimée à l'état physiologique, mais sera exprimée en cas de stimulus pathologique (inflammation) via IL1, IL6, TNF α , PGE₂, PGI₂.

L'inhibition de la COX2 entraine des effets thérapeutiques.

Effet physiologiques de prostaglandines :

Sur le SNC : elles **élèvent le seuil** de déclenchement des régulations **hypothermisantes**.

Sur la douleur : elle potentialisent la **BK et la 5-HT**.

Sur les plaquettes : elles ont un effet **anti-aggrégant** pour les **PGI₂** et un effet **pro-aggrégant** pour la **TXA₂**.

Sur l'estomac : elles inhibent la sécrétion acide et augmentent la sécrétion de mucus.

Sur les bronches : elles entraînent une bronchodilatation.

Sur la réparation tissulaire : elle favorise la cicatrisation.

Sur l'inflammation : elles entraînent des rougeurs, douleurs et chaleurs.

Sur l'utérus : elles favorisent les contractions de l'utérus

Sur le rein : elles favorisent la dilatation.

Les antalgiques à propriétés Anti-inflammatoire

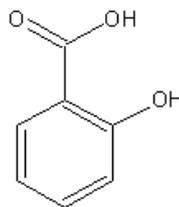
1 Les Salicylés

Le chef de file des salicylés est l'acide acétylsalicylique **ASPIRINE®**

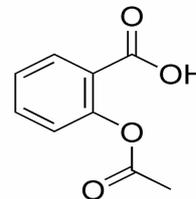
1.1 Structure

Elle est obtenue par **acétylation** de l'acide salicylique.

Acide salicylique



Acide acétylsalicylique = acide 2-(acétyloxy)benzoïque



1.2 Pharmacologie

Il va agir **par inhibition irréversible** de la **COX1** et de la **COX2** ce qui entraîne :

- ⇒ Une **diminution** de la synthèse des **prostaglandines inflammatoires**.
- ⇒ Une **diminution** de la synthèse du **Thromboxane A2**

A faibles doses : c'est un **antiagrégant plaquettaire** par inhibition de la synthèse de thromboxane A₂. (doses : 30-300mg/j)

A doses moyennes : c'est un **antipyrétique** (doses de 300 à 1000mg/j)

A fortes doses : c'est un **anti-inflammatoire** (doses de plus de 3 g/jours)

1.3 Pharmacocinétique

L'aspirine (acide faible) est absorbée **rapidement** au niveau de **l'estomac** et plus lentement au niveau de l'intestin. Le pic plasmatique est obtenu 20 à 30 mn après ingestion.

L'aspirine est hydrolysée en acide salicylique (salicylate) par les estérases. Cette hydrolyse débute dans la muqueuse gastrique et digestive, et se poursuit dans le plasma et surtout le foie.

Le salicylate est la principale forme biologiquement active.

Forte liaison aux protéines plasmatiques (>95%)

Métabolisme hépatique.

Le salicylate **diffuse facilement** dans le liquide synovial, le SNC, traverse également la barrière foeto-placentaire et enfin passe dans le lait maternel.

La demie vie varie de **2 à 12 heures selon la posologie.**

L'élimination est rénale et augmentée par **alcalinisation des urines** (80% à pH = 8). Si le pH urinaire est acide (pH inférieur à 6), l'élimination est **biliaire**.

1.4 Indications

Etats fébriles en 2° intention et/ou affections douloureuses légères à modérées

Affections rhumatismales aiguës et chroniques à forte dose

Antiagrégant plaquettaire à faible dose

- ⇒ maladie thromboembolique en prévention
- ⇒ AVC en prévention
- ⇒ angor instable
- ⇒ IDM en phase aigue et en prévention des récives

1.5 Posologie

Adulte Antalgique et antipyrétique : par prise de 300 mg à 1 g et jusqu'à environ 3 g/j

Anti-inflammatoire : de 3 g à 6 g/j mais en général ces doses sont largement dépassées

Antiagrégant plaquettaire : de 150 à 300 mg/j

Doses maximales :

- ⇒ Voie orale **6 g/j en 3 à 4 prises**
- ⇒ **g/prise**
- ⇒ Voie injectable **4 g/j en 4 prises**
- ⇒ **1 g/prise**

Enfant 25 à 50 mg/kg/jour en 4 à 6 prises régulièrement réparties

Doses maximales :

- ⇒ Voie orale 0 à 30 mois : **80 mg/kg/j en 4 prises espacées de 6 heures**
- ⇒ 30 mois à 15 ans : **100 mg/kg/j en 4 prises espacées de 6 heures**
- ⇒ Voie injectable **8 mg/kg par injection espacées de 4 heures**

1.6 Effets indésirables

Troubles digestifs (liés à l'inhibition des prostaglandines)

- ⇒ douleurs abdominales, nausées, vomissements
- ⇒ ulcération gastrique, hémorragies digestives...
- ⇒ rectocolite hémorragique, maladie de Crohn

Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies...)

- ⇒ NB : les saignements (parfois occultes) peuvent être responsables d'anémies ferriprives

Accidents allergiques: urticaire, rash, eczéma, urticaire, oedème de Quincke, syndrome de Lyell

Syndrome de Reye : encéphalopathie aiguë associée à une hépatite fulminante (exceptionnel)

On a :

Origine multifactorielle :

- agent viraux (grippe, varicelle),
- agents médicamenteux (salicylés, valproate),
- anomalies héréditaires du métabolisme.

Syndrome grippal suivi vers le 6eme jours de :

- Nausées, vomissement oncoercibles
- Encéphalopathie avec modification brutale de l'état de conscience.
- Hépatomégalie et stéatose
- Modification biologiques avec hyperammonionémie
- Hypertransaminasémie, hypotherminémie et hypoglycémie.

La mortalité est élevée : jusqu'à 30+ en quelques jours

Traitement : apport glucidique massif en IV et traitement de l'hypertension intra crânienne.

Néphrotoxicité (liée à l'inhibition des prostaglandines)

- chez les sujets à risque : personne âgée ou déshydratée, cirrhotiques, insuffisants cardiaques,

Asthme et bronchospasmes (liés à l'inhibition des prostaglandines)

Ototoxicité à forte doses (> 6 g/j) et au long cours

- ⇒ **acouphènes**
- ⇒ syndrome vestibulaire avec vertiges
- ⇒ atteinte cochléaire pouvant aboutir à une surdité

Hépatotoxicité : augmentation des TA et de la bilirubine conjuguée

Grossesse : prolongement de la grossesse et du temps de travail lors de l'accouchement

Si surdosage :

- troubles neurosensoriels
- alcalose respiratoire secondaire à une hyperventilation liée à une stimulation des centres
- respiratoires
- acidose métabolique secondaire à l'alcalose respiratoire

Section 5 Item 9

- troubles de l'hydratation
- fièvre
- hypoglycémie

1.7 Contre indications

- Allergie à la même classe chimique.
- Grossesse (début et fin).
- **Insuffisance hépatique ou rénale sévère.**
- Ulcère gastroduodénal évolutif (compliqué).
- Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.

1.8 Interactions médicamenteuses

CI AVK : potentialisation du **risque hémorragique** avec les fortes doses d'aspirine
méthotrexate: augmentation de sa toxicité par son déplacement des protéines plasmatiques

PE diurétiques : augmentation **du risque d'IR** et augmentation du risque de troubles hydroélectrolytiques

IEC : augmentation du risque d'IR

2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS

Cf Cours AINS.

Les antalgiques sans propriétés Anti-inflammatoires

Antalgiques anti-pyrétiques

1 Le paracétamol

Le paracétamol est un dérivé N-acétylé du para-aminophénol.

1.1 Propriétés pharmacologiques

C'est un antalgique **antipyrétique de palier I sans effet anti-inflammatoire**

Il est communément admis que l'action antalgique du paracétamol est liée à une diminution de la synthèse des prostaglandines par **inhibition réversible des COX**.

Cependant, il n'a pratiquement pas de propriétés anti-inflammatoires car en présence de **peroxydes** (que l'on trouve dans les lésions inflammatoires), le paracétamol **est faiblement inhibiteur des COX**.

1.2 Pharmacocinétique

La résorption digestive au niveau intestinal est **complète en 30 à 60 minutes**. Elle est diminuée en présence d'aliments.

La demi-vie est de 4 à 6 heures.

Le paracétamol est **faiblement** lié aux protéines plasmatiques.

Le métabolisme est **hépatique** avec, à **dose thérapeutique**, formation de métabolites **glucuro et sulfoconjugués**.

Le cytochrome **P450 2E1** transforme une faible fraction en un **métabolite toxique inactivé par le glutathion**.

Le paracétamol est éliminé par voie **rénale** sous **forme de conjugués inactifs**.

A dose toxique (> 125 mg/kg), **le stock de glutathion devient insuffisant** pour **détoxifier** le métabolite toxique. Celui-ci peut alors se fixer sur des protéines hépatocytaires et provoquer en cas d'intoxication sévère **une nécrose hépatique centrolobulaire** (cytolyse + cholestase) aboutissant à **une insuffisance hépatocellulaire** dont le seul traitement est **la greffe hépatique**.

Antidote : **N-acétylcystéine** par voie orale **MUCOMYST®** ou par voie injectable **FLUIMUCIL®**

3.3 Indications

En première intention pour les **symptômes fébriles et les douleurs modérées** mais aussi en cas de contre-indications aux AINS

- grossesse, allaitement,
- ulcères gastroduodénaux,
- traitement par AVK...

Le paracétamol peut être utilisé en **association** avec des antalgiques de palier II voire III.

Des spécialités comportant des associations avec du paracétamol existent :

- efferalgan codéiné
- di-antalvic (paracétamol + dextropropoxyphène)
- ixprim (paracétamol + tramadol)

3.4 Posologie

Adultes

- voie orale : 500 mg à 1g toutes les 6 heures
- voie rectale : 1g toutes les 8 heures
- voie intraveineuse (proparacétamol = prodrogue du paracétamol) : 1g toutes les 6 heures en perfusion de 15 mn

Doses maximales : 4g/j en 4 prises espacées de 6 heures

Enfants

- voie orale et rectale : 15 mg/kg toutes les 6 heures
- voie intraveineuse : 15 mg/kg/perfusion toutes les 6 heures (perfusion de 15 mn)

Doses maximales : 60mg/kg/j en 4 prises espacées de 6 heures

3.5 Effets secondaires

Allergie : éruption cutanée, thrombopénie
Hépatotoxicité à dose supra-thérapeutique

3.6 Contre-indications

- **Hypersensibilité** au paracétamol
- Insuffisance hépatocellulaire, déficit en glutathion synthétase
- Insuffisance rénale aiguë (IRA)

2 les pyrazolés Noramidopyrine

La noramidopyrine est un **analgésique-antipyrétique** ayant un effet antalgique supérieur aux salicylés.

Cependant, elle reste **très peu utilisée en raison du risque d'agranulocytose mortelle imprévisible, indépendante de la dose, liée à une exposition répétitive.**

- elle est strictement utilisée dans les douleurs aiguës intenses rebelles aux autres antalgiques (colique néphrétique, colique hépatique, algies néoplasiques).

Des contrôles réguliers de la formule sanguine doivent être réalisés afin de détecter une éventuelle agranulocytose.

Formes existantes :

- ⇒ **NOVALGINE®**
- ⇒ en association avec antispasmodique anticholinergique (tiémonium): **VISCERALGINE FORTE®**

2.1 Pharmacocinétique

résorption digestive **complète et rapide**

demi-vie: **7heures**

métabolisme hépatique à l'origine de métabolites inactifs

élimination rénale (80 %) en 72 heures

passage de la barrière foeto-placentaire et dans le lait

2.2 Effets indésirables

- ⇒ agranulocytose immunoallergique réversible en 10 jours après arrêt du traitement, mais dans 10 % des cas mortelles
- ⇒ réactions allergiques: éruptions cutanées, crises d'asthme, choc anaphylactique...
- ⇒ coloration rose/rouge des urines

2.3 Contre indications

antécédents agranulocytose
allergie ou intolérance à la noramidopyrine
enfants de moins de 5 ans,
déficit en G6PD et porphyries hépatiques

Antalgiques purs

1 Floctafénine IDARAC®

C'est un dérivé de l' amino-4 quinoléine.

La floctafénine est un **analgésique et un anti-inflammatoire**.

1.1 Propriétés pharmacologiques

- **Inhibition** de l'action de la bradykinine, de la sérotonine, de la prostaglandine E2, de l'histamine et de l'acétylcholine
⇒ **Effet analgésique**
- Action sur les phases **primaires de l'inflammation**
⇒ Effet anti-inflammatoire (faible)

Problème : activité variable et imprévisible selon les sujets

1.2 Pharmacocinétique

Résorption digestive **rapide mais incomplète**

La floctafénine est immédiatement transformée en acide floctafénique, métabolite actif

Demi-vie: **2 heures 30**

L'acide floctafénique va être métabolisé au **niveau hépatique en dérivés inactifs**

Élimination mixte: **biliaire et urinaire**

Passage de la barrière foeto-placentaire et dans le lait

1.3 Indications

Traitement **symptomatiques** des affections douloureuses.

1.4 Effets indésirables

Allergie : oedème de Quincke, choc anaphylactique, prurit, urticaire...

Insuffisance Rénale Aigue qui limite l'utilisation du produit
nausées, vomissements...

anémie hémolytique si déficit en G6PD

hypotension orthostatique à la suite de la prise

1.5 Contre-indications

- Allergie au produit
- β bloquants : réactions anaphylactiques aggravées
- Cardiopathies ischémiques
- Insuffisance cardiaque sévère
- Déficit en G6PD

2 néfopam ACUPAN®

C'est un dérivé de la benzoxazocine.

2.1 Pharmacologie

Le néfopam est un **analgésique d'action centrale non morphinique**.

Il agit par inhibition de la captation de la noradrénaline, la sérotonine et de la dopamine et possède des propriétés anticholinergiques faibles. Il a :

- ⇒ **effet antalgique**
- ⇒ **effet antidépresseur léger**

A la différence des morphiniques, il n'a pas d'effets déprimeurs respiratoires ou toxicomagènes.

Il est utilisé dans le **traitement symptomatique des affections douloureuses**.

NB. Du fait de son activité psychotrope il faut utiliser avec précaution les autres médicaments psychotropes en cas d'association....

2.2 Pharmacocinétique

- ⇒ **voie IM** ou éventuellement IV (en bolus ou en perfusion) mais peut être **utilisé par voie orale sur un sucre (hors AMM)**
- ⇒ demi-vie: **4 heures**
- ⇒ **élimination urinaire (87 %)** en majeure partie sous forme de métabolites

2.3 Effets indésirables

Injection **IM douloureuse**

effets atropiniques : bouche sèche, tachycardie, palpitations, rétention d'urines, risque de glaucome par fermeture de l'angle
excitation psychomotrice
nausées plus rarement vomissements
sueurs, vertiges

2.4 Contre indications

- convulsions et antécédents de troubles convulsifs
- **glaucome par fermeture de l'angle**
- rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique
- enfant de moins de 15 ans (pas de données)