



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mostefa BENBOULAIID Batna 2
Faculté de Médecine
Département de Médecine



COURS DE PHARMACOLOGIE

3^{ème} année

A/U : 2022/2023

ANTALGIQUES MORPHINIQUES ET NON MORPHINIQUES

Dr. A. AHMANE

Objectifs

- ◎ Connaitre les différentes molécules utilisées pour le traitement de la douleur
- ◎ Connaitre les propriétés pharmacologiques des antalgiques et leur usage clinique

Sommaire

Introduction

Physiopathologie de la douleur

Les médicaments antalgiques

I- Antalgiques morphiniques

II- Antalgiques non morphiniques

III- Co-antalgiques

INTRODUCTION

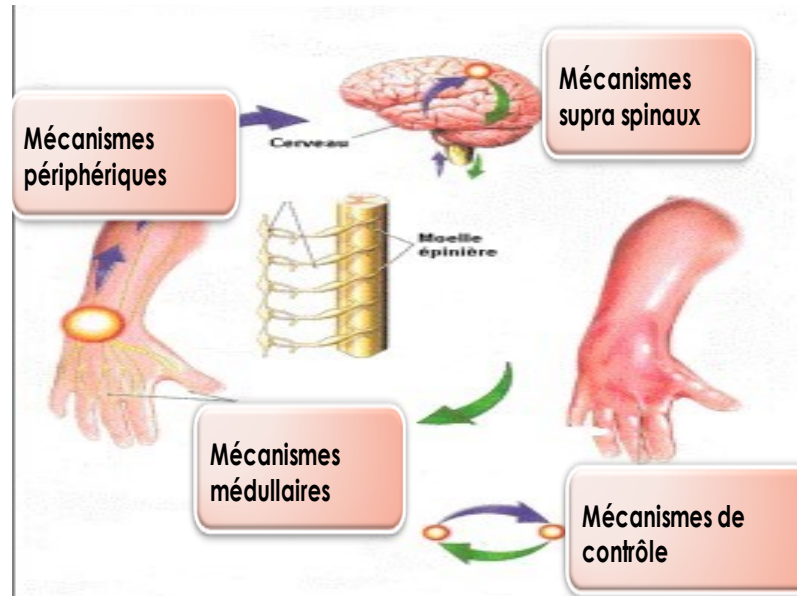
La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en termes d'une telle lésion (OMS).

La nociception est un processus sensoriel à l'origine du message nerveux responsable de la douleur.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR

Au niveau périphérique, les nocicepteurs (terminaisons nerveuses sensibles) constituent le premier maillon de la transmission du message de la douleur ; les différents stimuli pouvant être mécaniques, chimiques, électriques.

La transmission est par la suite assurée par les fibres nerveuses de petit calibre (fibres C : stimuli forts et intenses), de calibre moyen (fibre A χ : stimuli d'intensité moyenne) et de gros calibre (fibres A α et A β : stimuli de faible intensité).



Au niveau médullaire les connections interneuronales permettent la transmission via les différents médiateurs algogènes dont la substance P et les prostaglandines mais qui les bradykinines, Neurokinines, histamine, sérotonine et noradrénaline. À l'opposé des substances comme les enképhalines, les endorphines et les dynorphines s'opposent à la transmission de la douleur.

Les structures cérébrales (cortex frontal et pariétal, hypothalamus et striatum) sont responsables de l'intégration, de la localisation, de la composante émotionnelle et des réactions à la douleur.

Contrôle de la douleur

La douleur est contrôlée à plusieurs niveaux :

- En supra spinal : une inhibition par les enképhalines et le GABA (acide gamma aminobutyrique).
- Les voies inhibitrices dépendantes : action inhibitrice des enképhalines.
- Le gate-contrôle : la stimulation des fibres de gros calibre inhibe la transmission de celle des fibres de petit calibre, via le GABA.

Classification temporelle de la douleur :

Douleur aiguë : ponctuelle, d'apparition récente et de durée limitée, tendant à s'améliorer spontanément et répondant rapidement au traitement antalgique administré à la demande.

Douleur chronique : installée depuis plus de 03 mois, généralement persistante de durée illimitée, tendant à s'aggraver et à résister aux antalgiques courants et nécessite un traitement régulier.

Classification physiopathologique de la douleur :

Douleur nociceptive : par excès de stimulation des nocicepteurs (lésions inflammatoires mécaniques, thermiques et ischémiques) ; traiter par les antalgiques.

Douleurs neurogène : par lésion des structures nerveuses (Amputations, neuropathies du diabétique, névrites, compression tumorales, douleurs du sida, AVC, paraplégie....) ; plutôt traitée par les antiépileptiques et les antidépresseurs.

Douleurs psychogènes : liée à une somatisation et un désordre émotionnel sans aucune lésion apparente ; répondant au traitement ou pas.

LES MEDICAMENTS ANTALGIQUES

Définitions

L'analgésie ou l'antalgie est la diminution objective de la sensation douloureuse sans perte de conscience.

Les antalgiques sont des médicaments qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses sans provoquer de perte de conscience ni supprimer les autres sensibilités. Il s'agit de traitements symptomatiques de délais d'action plus ou moins rapide.

Classification : les antalgiques peuvent être classés en deux catégories :

A- Les antalgiques morphiniques :

- **Morphiniques faibles :** tramadol, codéine, dextropoxyphène
- **Morphiniques forts :** morphine, fentanyl, oxycodone.....

B- Les antalgiques non morphiniques : néfopam, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La classification clinique en paliers est la plus utilisée :

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 forts à action centrale	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible

I- ANTALGIQUES MORPHINIQUES

Extrait de l'opium (morphine, codéine, thébaine, noscapine), la morphine fut utilisée depuis l'antiquité, pour être extraite en 1817 et utilisée en chirurgie en 1850. Les dérivés synthétiques ont vu le jour vers les années 1900 alors que les récepteurs opioïdes ont été décrits vers 1970.



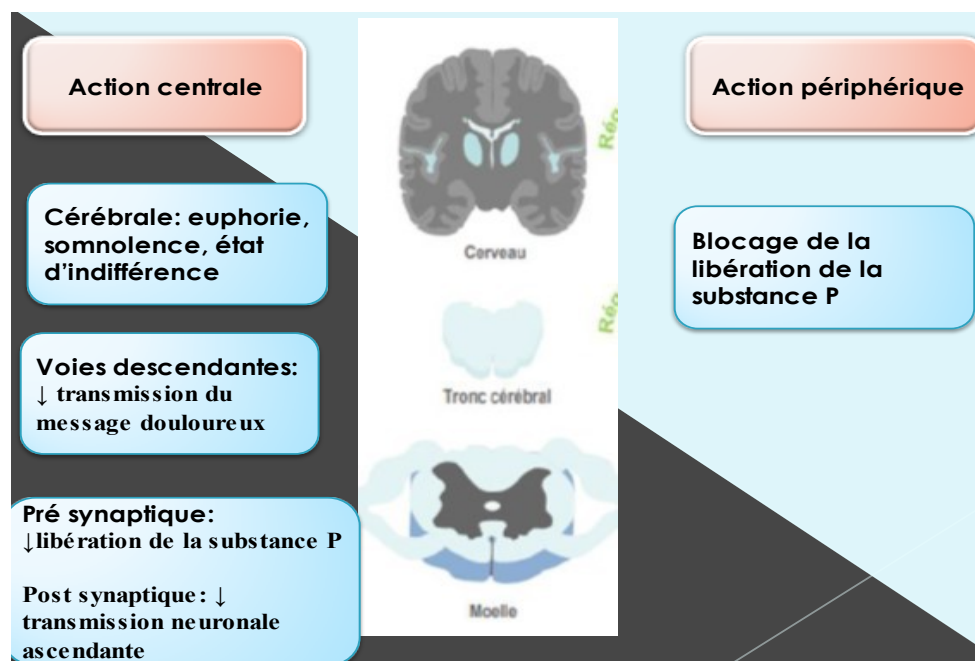
Les morphiniques sont indiqués dans les douleurs modérées à sévères et/ou après échec des antalgiques du palier I.

I- 1- Mécanismes d'action et effets

Liaison aux récepteurs opioïdes situés au niveau des sites impliqués dans le contrôle de la douleur et renforcement de la voie descendante de contrôle.

Les récepteurs opioïdes sont de trois types : $\text{Rc } \delta$ ($\delta 1$ et $\delta 2$), $\text{RC } \kappa$ ($\kappa 1$ et $\kappa 2$) et $\text{RC } \mu$ ($\mu 1$ et $\mu 2$) différents par leur répartition au niveau du SNC et en périphérie.

Les morphiniques inhibent, également, la libération de la substance P au niveau des voies ascendantes de la douleur.



Les effets pharmacologiques qui en découlent sont :

- L'augmentation du seuil de perception de la douleur
- La modification de la réaction à la douleur (effet euphorisant)
- Des effets neurovégétatifs : dépression respiratoire, effet antitussif, effet émétisant, myosis, hypotension, bradycardie.
- Des effets périphériques : antidiarrhéique, constipation, effet spasmogène, augmentation du tonus des sphincters.

I- 2- Classification

Agonistes purs	Agonistes/ Antagonistes	Agonistes partiels	Antagonistes
Tramadol, codéine Morphine Fentanyl Hydromorphone Oxycodone Péthidine	Nalbuphine Nalorphine	Buprénorphine	Naloxone Naltrexone

Molécule	Récepteurs μ	Récepteur κ
Morphine	Agoniste	Agoniste
Fentanyl	Agoniste+++	Agoniste
Nalbuphine	Antagoniste	Agoniste
Nalorphine	Antagoniste	Agoniste
Buprénorphine	Agoniste partiel	Antagoniste
Naloxone	Antagoniste	Antagoniste

I- 3- Indications

- ⊙ Douleurs chroniques (cancers)
- ⊙ Crises hyperalgiques (viscérales, IDM, OAP, EP)
- ⊙ Douleurs post opératoires
- ⊙ Toux,
- ⊙ Diarrhée,
- ⊙ Anesthésie,
- ⊙ Sevrage des opiacés (agonistes/antagonistes).

I- 4- Effets indésirables

- ⊙ Constipation, Nausées et vomissements
- ⊙ Prurit, effet spasmogène et rigidité du tronc (morphine), rétention urinaire
- ⊙ Somnolence, confusion mentale, vertige, cauchemar
- ⊙ Dysphorie, dépression respiratoire, tolérance, dépendance, syndrome de sevrage.

Surdosage : dépression respiratoire, myosis, hypotension, hyperthermie, coma profond.

I- 5- Contre-indications

- ⊙ Hypersensibilité aux morphiniques
- ⊙ Insuffisance respiratoire et / ou hépatique
- ⊙ Grossesse, allaitement et enfants
- ⊙ Syndrome abdominal aigue d'origine inconnue
- ⊙ Hypertension intracrânienne et trauma crâniens
- ⊙ Épilepsie non contrôlée
- ⊙ Intoxication alcoolique aigue.

I- 6- Interactions médicamenteuses

Les principales interactions à impact clinique significatif sont celle de l'association des agoniste purs avec les agonistes/antagonistes, de l'association du Tramadol avec les IMAO non sélectifs (syndrome sérotoninergique par addition des effets) et avec la carbamazépine (inhibition enzymatique du métabolisme du tramadol par la carbamazépine).

I- 7- Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale est moyenne, les morphiniques subissent un important effet de premier passage hépatique, traversent la barrière hémato-encéphalique et le placenta, sont métabolisés par le foie et éliminés par le rein sous forme métabolisme ou inchangée avec des demi-vies entre 2 et 3heures.

Notion d'qu'analgésie : dose d'un morphinique donné qui donne un effet équivalent à celui donné par 60mg de morphine.

Exemples : Morphine per os : 60mg, IV/IM: 20mg, S/c: 30mg
Hydromorphone per os: 8mg
Fentanyl transdermique: 25µg/24h
Oxycodone per os: 30mg
Nalbuphine IM: 20mg

Titration des morphiniques : détermination de la dose de morphiniques pour un patient natif de morphiniques chez qui l'usage de ces derniers est justifié, jusqu'à l'obtention du seuil analgésique. L'objectif est de donner la bonne dose avec le moins d'effets indésirables possible.

Principales molécules

Antalgiques centraux faibles (palier II)

Codéine ou méthylmorphine (action antitussive++), Dextropropoxyphène et Tramadol : action inférieure à celle de la morphine, intervalle de prise de 4 à 6 heures. Disponibles dans des associations synergiques (principalement au paracétamol).

Antalgiques centraux forts (palier III)

Agonistes purs : MORPHINE (rapport d'équianalgésie : S/c:2/IV:3)
FENTANYL , sufentanyl (>100)
HYDROMORPHONE (7.5) mieux tolérée
OXYCODONE (2)
PETHIDINE (1/10)

Les agonistes purs sont caractérisés par un effet plafond. Il s'agit de médicaments stupéfiants ayant un statut réglementaire particulier impliquant un support de prescription spécifique (carnet à souche) et une durée de prescription limitée selon l'indication et la forme galénique.

Agonistes /antagonistes et agonistes partiels : BUPRENORPHINE et NALBUPHINE

Moins efficaces, à effet plafond et à ne pas associer aux agonistes purs

C- Antagonistes : NALOXONE, antidote de la morphine en cas d'intoxication.

II- Antalgiques non morphiniques

- Classés en :
1. Analgésiques purs : Néfopam
 2. Analgésiques antipyrétique paracétamol
 3. AINS : acide acétylsalicylique.

Indiqués dans : les céphalées, les douleurs dentaires, musculaires et ostéoarticulaires, les dysménorrhées , les coliques hépatiques et n néphrétiques.

II- 1- Néfopam

Administration : voie IV : DM=120 mg/jr en 4 prises.

Usage : affections douloureuses aiguës et en post opératoire (20% morphine, 10x aspirine).

Mécanisme d'action : mal élucidé (inhibition de la recapture des catécholamines et sérotonine, effet anti nociceptif, et anti hyperalgésique).

Effets indésirables : propriétés anticholinergiques, perturbations hémodynamiques (PA ET FC) et effets centraux.

Contre-indications : Hypersensibilité, épilepsie, risque de glaucome, rétention urinaire et enfant.

II- 2- Paracétamol

Administration : voie orale, rectale et IV.

Mécanisme d'action : antalgique périphérique – antipyrétique central (inhibition de la COX3, captage des peroxyde).

Contre-indications : HS - Insuffisance hépatocellulaire.

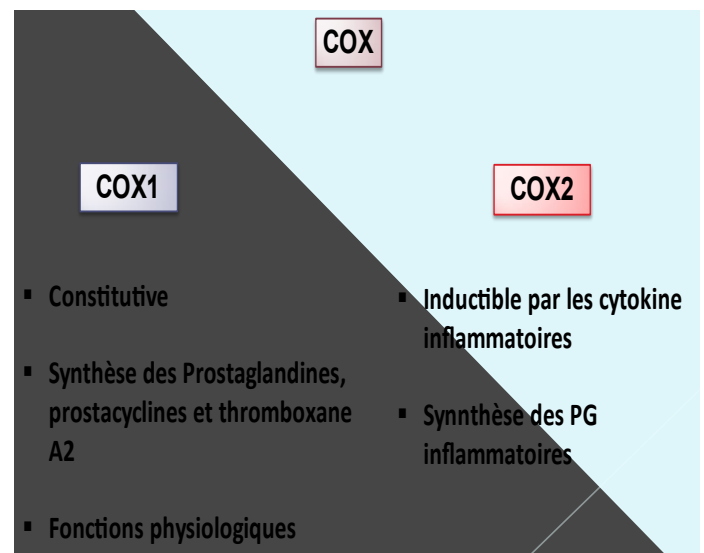
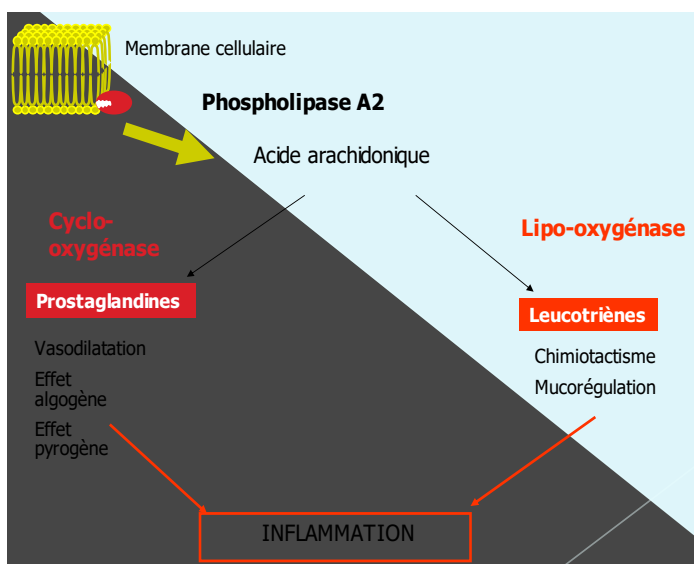
Effets indésirables : rares, bonne tolérance.

Surdosage : toxicité hépatique, administration de NAC comme antidote.

Interactions médicamenteuses : avec les anticoagulants oraux aux doses > 4 g /24 heures pendant au moins 4 jrs.

II- 3- Antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont des inhibiteurs de la cyclooxygénase (COX) bloqueurs de la synthèse des eicosanoïdes : prostaglandines, prostacyclines et thromboxane A2.



Effets pharmacologiques :

Douleur : antalgique ++++ (rapide) (inhibition de la synthèse des prostaglandines).

SNC : antipyrétique (+/-rapide) (inhibition de la synthèse des prostaglandines).

Inflammation : antiinflammatoire (doses > 3g) (inhibition de la synthèse des prostaglandines).

Plaquettes : anti agrégant (inhibition de la synthèse du thromboxane A2, doses : 160 à 320mg).

Estomac : ulcérigène (inhibition de la synthèse des prostacyclines).

Reins : ↓flux rénal, insuffisance rénale I (inhibition de la synthèse des prostaglandines).

Bronches : bronchoconstriction I (exacerbation de la voie des leucotriènes).

Utérus : retard de l'accouchement I (inhibition de la synthèse des prostaglandines)

Fœtus : fermeture prématurée du canal artériel.

L'acide acétylsalicylique possède un effet uricosurique aux doses élevées (>4g) et un effet keratolytique.

Classification :

Selon la sélectivité vis-à-vis de la COX:

1- AINS non sélectifs : ibuprofène, diclofénac,

2- AINS semi sélectifs : anti cox1++ : AAS, indométacine

anti cox 2++ : méloxicam, nimésulide

3- AINS sélectifs COX2 : celecoxib, valdecoxib

L'inhibition de la COX est irréversible pour l'aspirine et réversibles avec les autres molécules

Selon la demi-vie :

Courte <10 h : Ibuprofène, Kétoprofène, Diclofénac, Acide Niflumique, Indométacine

Intermédiaire 10 à 18 : Naproxène

Longue > 24 h : Phénylbutazone, Oxicams

Classification chimique

1- Acides carboxyliques : acide acétylsalicylique (aspirine®)

2- Dérivés de l'acide énoïque : phénazone, piroxicam (feldène®)

3-Dérivés anthraniliques : acide niflumique (nifluril®)

4- Dérivés des acides aryl-carboxyliques : diclofénac (voltarène®), naproxène (nopain®), ibuprofène (sapofène®), kétoprofène (profénid®)

5- Dérivés de l'indole : Indométacine, sulindac

6- Dérivés naphtylalkalone: nabumétone

7- Autres : nimésulide, célécoxib (celebrex®),

Contre-indication :

Allergie à l'AINS

Ulcère gastroduodéal en évolution

Asthme

Insuffisance hépatocellulaire et rénale sévère

Grossesse (dernier trimestre)

Maladies hémorragiques

Maladies cardiovasculaires pour les coxibs

Dispositif intra-utérin (DIU)

Association au méthotrexate et aux antivitamine K

Effets indésirables :

Allongement du TS, risque hémorragique

Effets ulcérigène

Rétention hydrosodée

IRA notamment chez le sujet âgé

Néphropathies interstitielles

Allergies, manifestations cutanées

Interactions médicamenteuses

Déplacement de la liaison protéique avec les antivitamine K et le méthotrexate

Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate et du lithium

Majoration du risque hémorragique avec les anti vit K, les AINS et l'héparine

III- Co-antalgiques

Glucocorticoïdes, antispasmodiques

Neuroleptiques, Anxiolytiques, Antidépresseurs

Antiépileptiques

MEOPA

Anesthésiques

Capsaïcine