

LES ANTALGIQUES

H.Filali, F.Hakkou

Les antalgiques sont des médicaments destinés à réduire la douleur et améliorer ainsi le «confort» du patient. Il existe plusieurs classes médicamenteuses qui peuvent rentrer dans le cadre d'une thérapeutique antalgique et qui sont dispensés en fonction du type et de l'intensité de douleurs rencontrées. Ainsi, l'évaluation ou analyse quantitative de la douleur est une démarche indispensable et préalable à toute prescription d'antalgique. C'est pour cela qu'une classification en trois paliers des antalgiques a été mis en place par l'OMS en fonction de l'intensité de la douleur afin d'hierarchiser sa prise en charge symptomatique. Le respect des paliers est fort indispensable et le passage d'un palier à un autre n'est recommandé qu'après échec de celui qui le précède.

➔ LES ANTALGIQUE PERIPHERIQUE OU DE PALIER I

1) Aspirine et AINS :

- Activité : Antalgique, antipyrétiques, anti inflammatoires, et anti agrégants plaquettaires
- Mécanismes d'action :
 - action périphérique (et centrale à un moindre degré pour l'aspirine)
 - inhibition de la cyclo oxygénase (COX)
- Effets antalgiques :
 - *Aspirine* :
 - dose antalgique : adulte 500-1000 mg, enfant 50 mg/kg/jour inférieure à la dose anti inflammatoire
 - durée d'action : 4 à 6 h
 - ne pas dépasser 4 g/24 h à titre antalgique au long cours
 - recherche de la **dose minimale efficace** pour limiter les effets secondaires (+++)
 - *AINS* :
 - Dose antalgique souvent inférieure à dose anti inflammatoire
 - durée d'action variable selon le produit, équilibre plasmatique plus vite atteint avec ½ vie courte
 - variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique
- Indications des AINS : douleur faible à modérée
 - douleur post opératoire : diminution des besoins de morphine en analgésie balancée
 - douleur aiguë en pathologie médicale surtout quand besoin antalgie + anti inflammatoire
 - accès migraineux (fortes doses)
 - affections musculo squelettiques
- Effets indésirables et interactions : voire cours AINS

2) Paracétamol :

- Mode d'action périphérique et central (PG, COX 3...)
- Antalgique et antipyrétique
- Dose antalgique : 500 à 1000 mg/prise X 4/j
- Posologie enfant : 60 mg/kg/jour
- Délai d'action : 30 min
- Durée d'action : 4 à 6 h
- Métabolisation hépatique, élimination urinaire
- Dose toxique (hépatotoxicité) :
 - 10 à 12 g (120 mg/kg) en une prise
 - **antidote** = N-acétyl-cystéine Mucomyst°
- CI :
 - insuffisance hépatique, hypersensibilité
- Effets secondaires : (bonne tolérance)
 - allergie cutanée
 - thrombopénie (exceptionnelle)

3- Autres

D'autres molécules à effet antispasmodique antalgique sont classées parmi ce palier I, tel la noramylodopyrine...

- Noramylodopyrine (dérivé pyrazolé) :
 - Dose antalgique : 500-1000 mg/prise
 - Durée d'action : 6 à 8 h
 - Maximum : 4 g/jour
 - Effet antalgique : dans douleur viscérale
 - Effets secondaires (+++) :
 - agranulocytose immuno allergique (10%)
 - choc anaphylactique
 - PAS EN PREMIERE INTENTION
 - Baralgine, Viscéralgine forte, Algobuscopan,...

➔ ANTALGIQUES DU PALIER II

Placés entre le paracétamol et les opioïdes forts, jugés d'efficacité intermédiaire, les antalgiques de niveau II sont représentés par des médicaments associant du paracétamol et un antalgique central (opioïde faible : dextropropoxyphène ou codéine) ou par le tramadol, le néfopam, la dihydrocodéine et les associations de principes actifs (3 ou plus).

Mis à part le néfopam qui est un antalgique central non opiacé, la majorité des antalgiques de niveau II ont une action centrale opioïde faible : ils induisent donc de ce fait des effets indésirables similaires aux opioïdes forts mais d'intensité nettement plus faible.

1- La codéine

- Médicament de 1ère intention dans le palier 2
- Bonne absorption

- Transformation en Morphine par le cytochrome P450 2D6 (polymorphisme génétique)
- Durée d'action 4 à 6 heures
- L'action antalgique de la codéine s'associe à celle du paracétamol : De nombreuses associations contenant du paracétamol et de la codéine sont commercialisées. Les dosages de paracétamol sont usuellement de 500 mg par comprimé mais vont de 300 mg à 600 mg ; pour la codéine ils vont de 8 à 50 mg. Cette diversité d'association ne permet aucune comparaison d'efficacité entre ces médicaments.
- Pour la plupart des spécialités, il est recommandé de donner 1 à 2 cps à chaque prise et de renouveler la prise toutes les 8 heures : Ce schéma conduit habituellement à la prescription d'environ 3 g/jour de paracétamol et 150 à 180 mg/jour de codéine.
- Effets secondaires
 - La codéine est faiblement déprimeur respiratoire. Elle n'est pas toxicomanogène aux doses thérapeutiques mais son usage peut être détourné par les toxicomanes.
 - La codéine est souvent responsable de troubles digestifs (constipation, nausées et vomissements qu'il faut savoir prévenir et traiter) et de troubles neurosensoriels (somnolence, vertiges, céphalées).
- Contre indications
 - Il ne faut pas associer la codéine à un opioïde fort et ses principales contre-indications sont l'allergie à la codéine, l'asthme, l'insuffisance respiratoire ou hépatique, la grossesse et allaitement.

2- Le dextropropoxyphène

- Le dextropropoxyphène est un opioïde faible dérivé de la méthadone.
- 10 fois moins puissant que la morphine orale.
- Délai 'action : 2 heures
- Durée: 4 heures
- Peu toxicomanogène
- Utilisé seul: Antalvic^o ou en association avec le paracétamol: Di-antalvic^o

Usage :

- Il est recommandé de donner 1 à 2 cps à chaque prise et de renouveler la prise toutes les 8 heures.

Effets secondaires

- mineurs aux doses thérapeutiques : somnolence, nausées, vomissements, plus ou moins constipation
- peut induire des hypoglycémies et des hépatites mixtes.
- En cas d'intoxication aiguë, il existe un risque de dépression respiratoire et de cardiotoxicité.

Contre indications

- associé à un opioïde fort
- l'hypersensibilité au principe actif
- l'insuffisance rénale sévère
- la grossesse et l'allaitement.

→ Tramadol

- Le chlorhydrate de tramadol est un antalgique de niveau II ayant un effet opioïde faible et un effet monoaminergique (inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine).
- Il est commercialisé sous plusieurs noms de spécialité avec des formes à libération immédiate dosées à 50 mg et des formes à libération prolongée dosées de 50 à 200 mg.
- Usage : Les formes immédiates sont données à la posologie de 1 à 2 gélules toutes les 4 à 6 heures. Les formes LP sont données 2 fois par jour. La dose maximale est de 400 mg par jour. Il existe des ampoules injectables à 100 mg (dose maximale quotidienne : 600 mg) réservées à l'usage hospitalier.

Les effets indésirables

- les plus fréquents sont les nausées et les vomissements ; la somnolence, les céphalées et les vertiges ; la sécheresse buccale et l'hypersudation.

Contre indications

- associer aux opioïdes forts
- l'insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique sévère
- l'épilepsie non contrôlée
- la grossesse et l'allaitement
- l'association aux IMAO et aux antidépresseurs sérotoninergiques.

→ LES ANALGESIQUES CENTRAUX OPIACÉS

Les analgésiques opioïdes sont tous des analgésiques d'action centrale. Les opiacés sont des substances dérivées de l'opium fleur du pavot. Ils sont classés en agonistes entiers, partiels et en agoniste-antagonistes des récepteurs des opiacés, naturel ou de synthèse :

- Les agonistes purs: morphine, péthidine, fentanyl, sufentanyl...
- Les agonistes partiels: buprénorphine..
- Les agonistes-antagonistes: nalbuphine, pentazocine..

Compte tenu de leur efficacité mais aussi de leurs effets indésirables, les opiacés ne sont prescrits en général en deuxième ou en troisième lieu prescrite après échec d'un antalgique d'un autre de palier I (antalgique périphérique) .

Compte tenu de ses effets centraux, la morphine et la plupart des opiacés sont inscrits sur la liste des « stupéfiants ». Comme tels, ils ont une prescription particulière, très réglementée, visant à gêner le détournement vers la toxicomanie.

Rappel : Les récepteurs des opiacés

On dénombre 3 familles de récepteurs des opiacés : les récepteurs μ (*mu*), κ (*kappa*) et δ (*delta*). Ils sont localisés dans diverses zones du système nerveux central.

Consécutivement à l'activation des récepteurs opioïdiques, les effets suivants seront observés :

- Récepteurs μ : analgésie (μ_1), dépression respiratoire (μ_2), myosis, constipation, euphorie.
- Récepteurs δ : analgésie spinale.
- Récepteurs κ : analgésie, dépression respiratoire modérée, myosis, effets psychodysléptiques.

1- La morphine

- analgésique d'action centrale, l'analgésique de référence
- bien résorbée après administration orale mais subit un métabolisme hépatique important, majoritairement par glucuroconjugaison (effet 1^{er} passage) → biodisponibilité orale n'est que d'environ 25%.
- action brève: 4 à 5 heures
- d'autres voies d'administrations : la voie transcutanée (les patchs), intraveineuse pour les douleurs aiguës intenses, intra-thécale (exceptionnelle)
- diffusion est satisfaisante, la morphine franchit la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire (à prendre en compte chez la femme enceinte proche de l'accouchement, possibilité d'observer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né d'une mère toxicomane).
- éliminée par toutes les sécrétions : lait (attention femme allaitante), la bile et les urines (contrôle des coureurs cyclistes).

Principaux effets indésirables

- Nausées, vomissements
- Constipation
- Dépression respiratoire, qu'un bon ajustement des doses peut éviter, majorée par certaines coprescriptions
- Rétention urinaire (surtout en cas d'obstacle uréthro-prostatique)
- Dépression cardiovasculaire (bradycardie, hypotension)
- Sédation ou parfois excitation, confusion majorée par l'association à certains autres psychotropes.
- Hypertension intra crânienne

Indications

- Traitement de la douleur chronique par excès de nociception, surtout cancers, mais aussi aiguës : infarctus du myocarde, hémorragie interne... : après avoir essayé les antalgiques périphériques purs du 1^e palier (paracétamol) et les associations paracétamol opiacé faible (2^e palier), présentant moins de effets indésirables. Chez le sujet cancéreux, on peut parfois le faire d'emblée.

Contre-indications

- Toxicomanes simulant une douleur (toujours faire un examen clinique complet avant de prescrire de la morphine ou toute substance du tableau des stupéfiants).
- Hypersensibilité à la morphine.
- Insuffisances respiratoires décompensées.
- Insuffisance hépatique et rénale majeure.
- Syndrome abdominal aigu, si la conservation de la douleur a une utilité (pour faire le diagnostic par exemple)
- Sujets intolérants (nausées, vomissements malgré une prévention adaptée, tendance syncopale)
- Femme enceinte ou allaitante, « sauf nécessité impérieuse ».
- Diverticulose sigmoïdienne (car rupture des diverticules par son action spasmogène)

2- Autres morphiniques

- **Le fentanyl (Durogésic*)** est un agoniste très puissant des récepteurs opioïdiques (100x > morphine). Il est très liposoluble utilisé souvent en anesthésie vu son délai d'action bref et sa puissance d'analgésie.

- **La péthidine (Dolosal*)** est un agoniste μ 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. Le seul ayant une activité antispasmodique.

- **La pentazocine ou butorphanol (Fortal*)** est un agoniste μ partiel / agoniste κ . Son effet analgésique est lié à la stimulation des récepteurs κ . 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.

- **La nalbuphine (Nubain*) et la nalorphine (Nalorphine*)** sont des analgésiques centraux agoniste/antagoniste, empêchent les effets de la morphine qui sont utilisées pour le traitement de l'intoxication à la morphine ou à l'héroïne. Ces substances sont faiblement dépressives respiratoires et présentent peu d'effets secondaires.

- **La buprénorphine Temgésic*** : est très liposoluble et donc plus puissante que la morphine à doses faibles. 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 μ provenant de sa forte affinité. Comme elle est un agoniste partiel, elle peut précipiter un sevrage chez l'héroïnomane et son effet maximal sera toujours moindre que celui de la morphine.

Règles d'utilisation des antalgiques :

- Puissance de la molécule adaptée à l'intensité de la douleur
- Respect des paliers
- Molécule qui correspond à l'origine de la douleur
- Dose unitaire et rythme d'administration adéquat, voie per os en première intention
- Administration à heure fixe
- Evaluation de l'efficacité, des effets secondaires
- Respect des contre-indications
- Respect des règles générales de la prescription des « stupéfiants » : durée : 7,14 ou 28j...