



# Tutorat 2024-2025



FORMATION EN SOINS  
INFIRMIERS  
PREFMS CHU DE TOULOUSE  
Rédaction 2023-2024

Semestre 3

## UECP 7 Neuro-Pharmacologie

*Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé et de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne subsiste pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.*

# Antalgiques et anti-inflammatoires

<b>I. PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR</b> .....	<b>3</b>
1. FONCTIONS DE LA DOULEUR .....	3
2. VOIES DE LA DOULEUR .....	3
3. LES TYPES DE DOULEUR .....	3
<b>II. CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES</b> .....	<b>3</b>
<b>III. ANTALGIQUES DE PALIER I</b> .....	<b>4</b>
1. PARACETAMOL .....	4
a. Effets pharmacologiques .....	4
b. Caractéristiques pharmacocinétiques.....	4
c. Effets indésirables.....	4
d. Quelle quantité de paracétamol peut-on prendre ?.....	4
e. Paracétamol et grossesse.....	5
2. AINS .....	5
a. Mécanisme d'action .....	5
b. Cas particulier de l'Aspirine.....	5
c. Effets indésirables.....	6
d. AINS et complications digestives : comment réduire le risque ?.....	6
e. CI et précautions d'emplois.....	6
f. Risque AINS et grossesse .....	6
g. AINS locaux.....	7
<b>IV. ANTALGIQUES DE PALIER II ET III : OPIOÏDES</b> .....	<b>7</b>
1. MECANISME D'ACTION .....	7
2. LES OPIOÏDES .....	8
a. Effets des opioïdes.....	8
b. Signes du syndrome de sevrage aux Opiacés .....	8
c. Utilisations des opioïdes .....	9
d. Principaux effets indésirables.....	9
e. Opioides et grossesse.....	9
f. Opioides et allaitement.....	9

# I. Physiologie de la douleur

## 1. Fonctions de la douleur

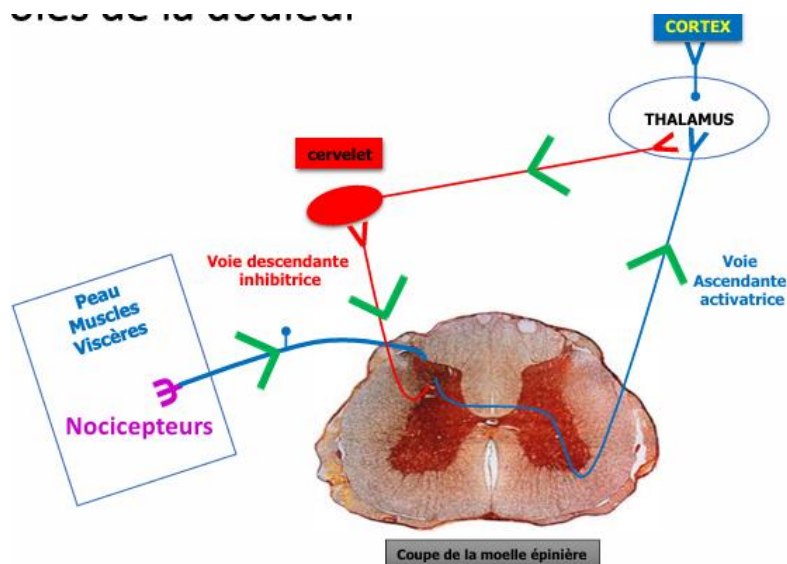
La douleur agit comme système d'alarme :

- Elle permet de déclencher des réponses réflexes et comportementales
- Afin de supprimer la cause de la douleur et de limiter les « dommages »

La douleur semblerait, selon la plupart d'entre nous, inutile. Mais ceci n'en est rien, en effet la douleur a bel et bien un rôle à différents niveaux :

- Dans le dégagement d'une situation de danger évitant de rester dans la situation traumatique
- Dans le maintien d'une convalescence forcée indispensable à une bonne récupération
- Dans l'apprentissage afin d'éviter une situation qui pourrait être délétère pour l'individu

## 2. Voies de la douleur



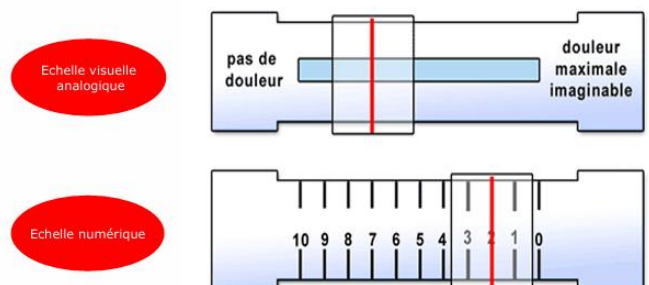
## 3. Les types de douleur

Les douleurs sont de différents types suivant leur origine :

- Les douleurs par excès de nociception :
  - o Nociceptives
  - o Inflammatoires
- Les douleurs neurogènes
- Les douleurs psychogènes

On peut également distinguer les douleurs aiguës et chroniques

Subjectivité de la perception de la douleur



# II. Classification des antalgiques

Les échelles visuelles analogiques (EVA) permettent l'évaluation de l'intensité de la douleur

	Palier I	Palier II	Palier III
<b>Douleur</b>	Douleur peu intense EVA 1 à 4	Douleur plus intense EVA 4 à 8	Douleur forte EVA > 8

Classification	Antalgiques non opiacés	Opiïdes faibles	Opiïdes forts
Exemples	Paracétamol AINS, aspirine	Codéine Tramadol Buprénorphine Nalbuphine	Morphine Fentanyl Oxycodone

### III. Antalgiques de palier I

#### 1. Paracétamol

- ❖ Médicament le plus utilisé dans le monde
- ❖ Automédication +++
- ❖ Fréquemment dans association (ex : avec Codéine)
- ❖ Attention gammes ombrelles (ex : Humex®)
- ❖ Mécanisme d'action mal élucidé
  - Action sur une forme de COX au niveau cérébral ?
  - Action sur les neurones modulateurs de la transmission de la douleur au niveau médullaire ?

#### a. Effets pharmacologiques

2 effets :

- Effet antalgique
- Effet antipyrétique

#### b. Caractéristiques pharmacocinétiques

- ❖ Bonne biodisponibilité par voie orale
- ❖ Diffuse bien dans le SNC
- ❖ ½ vie d'élimination : 2h30 (augmente en cas d'atteinte hépatique)
- ❖ Pic : 1h à 1h30
- ❖ **Métabolisme hépatique**
- ❖ Elimination rénale

#### c. Effets indésirables

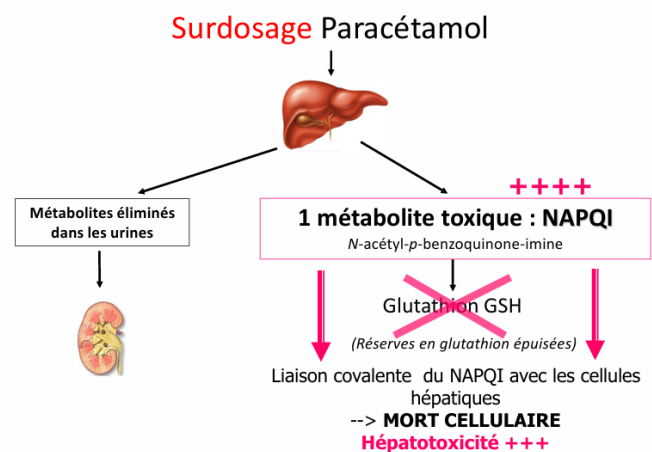
- ❖ Allergies
- ❖ Thrombopénies (diminution du taux de plaquettes sanguines)
- ❖ Anémies hémolytiques

#### Surdosage → Atteinte hépatiques

1 voie minoritaire = 1 métabolite toxique NAPQI  
Le glutathion va être saturé et ne pourra plus prendre en charge le NAPQI pour l'éliminer dans l'urine → liaison covalente du NAPQI avec les cellules hépatiques = hépatotoxicité +++

#### d. Quelle quantité de paracétamol peut-on prendre ?

Pour un adulte → Dose maximale : 4 g /jour (maximum 4 x 1 gramme ou 8 x 500 mg par 24 heures)  
Entre chaque prise, il faut respecter un intervalle d'au moins quatre heures !



Précautions d'emploi chez tous les sujets chez lesquels le métabolisme hépatique est modifié :

- Alcoolisme chronique
- Dénutrition
- Insuffisance hépatique
- Sujet âgé, enfant

e. Paracétamol et grossesse

→ De nombreuses études rassurantes  
 Quelques études ont rapporté une ↑ de risque de :

- Cryptorchidie
- Fermeture canal artériel
- Asthme dans l'enfance
- Troubles neurodéveloppementaux

**Balance bénéfique/risque favorable si douleur importante ou fièvre → Mais ne pas banaliser**

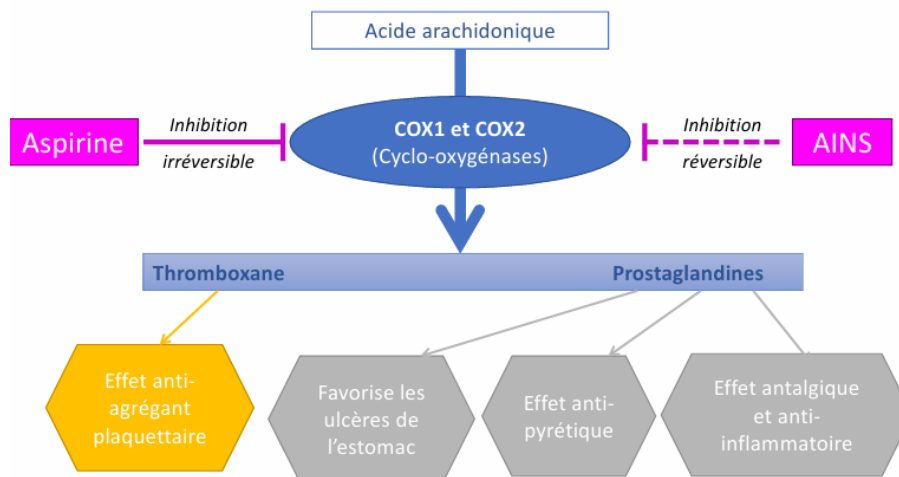
2. AINS

Consommation très importante  
 Accessibles sans ordonnance (mais derrière le comptoir depuis janvier 2020)

a. Mécanisme d'action

Action au niveau périphérique → inhibition de la production de substances qui stimulent les nocicepteurs

Dérivé de l'acide salicylique		
Aspirine		ASPEGIC® ASPIRINE DU RHONE®
AINS dits « classiques »		
Indoliques	Indométhacine	INDOCID®
Dérivés propioniques	Ibuprofène	ADVIL® NUREFLEX® NUROFEN®
	Kétoprofène	PROFENID® KETUM®
	Diclofénac	FLECTOR® VOLTARENE®
	Flurbiprofène	CEBUTID®
	Acide tiaprofénique	SURGAM® FLANID®
Oxicams	Piroxicam	FELDENE®
Fénamates	Acide niflumique	NIFLURIL®
Sulfonanilide	Nimésulide	NEXEN®
AINS dits « sélectifs de la cyclooxygénase 2 »		
Coxibs	Célécoxib	ARCOXIA®



Inhibition des Cox → on va empêcher de former des prostaglandines et Thromboxane :

- Inhiber la libération de thromboxane → effet anti-agrégant plaquettaire
- Inhiber la prostaglandine :
  - o Effet antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétiques
  - o Favorise les ulcères de l'estomac

b. Cas particulier de l'Aspirine

→ Effets différents selon la dose

<150 mg/j :

- Action cardiovasculaire = antiagrégant plaquettaire

- Inhibition préférentielle de la COX plaquettaire
- Ex : Kardegic®
- Pas d'effet anti-inflammatoire

**>150 mg/j :**

- Anti-inflammatoire
- Antalgique
- Antipyrétique
- Ex : Aspégic

## c. Effets indésirables

**Liés à l'action sur les prostaglandines :**

- Gastro-intestinaux : ulcère
- **Insuffisance rénale** → vasoconstriction de l'artère afférente rénale
- Asthme et bronchospasme
- Hémorragie

**Indépendants des prostaglandines :**

- Cutanés : urticaire, rash, prurit, éruption bulleuse
- Immuno-allergiques : choc anaphylactique
- Hépatiques : hépatite
- Troubles sensoriels : acouphènes, vertiges, céphalées

## d. AINS et complications digestives : comment réduire le risque ?

- ❖ Préférer l'Ibuprofène (niveau de risque le plus faible)
- ❖ Prise pendant les repas
- ❖ Durées et doses les plus courtes possibles
- ❖ Association d'un protecteur gastrique
- ❖ Attention à l'automédication !!
- ❖ Attention à l'alcool, au tabac et autres facteurs de risques

## e. CI et précautions d'emplois

**Contre-indications :**

- Hémorragie digestive
- Grossesse au 3ème trimestre

**Précautions d'emploi :**

- Antécédent d'ulcères digestifs
- Insuffisance rénale, déshydratation, sujet âgé
- Asthme
- Syndrome fébrile de l'enfant
- Infections virales

## f. Risque AINS et grossesse

*En début de grossesse*

Etudes pharmaco épidémiologiques suggèrent :

- Augmentation du risque de fausse-couche
- Augmentation du risque de malformations cardiaques
- Augmentation du risque de gastroschisis

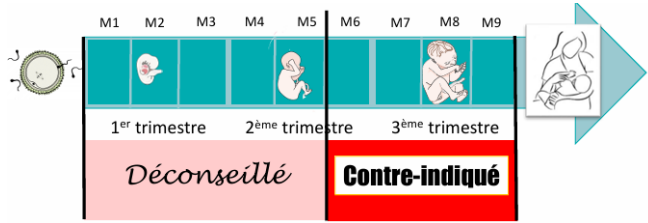
Augmentation du risque avec la dose et durée du traitement (jusqu'au 5<sup>ème</sup> mois révolu) :

- Dose minimale efficace
- Durée la plus courte possible

*A partir du 6<sup>ème</sup> mois*

Inhibition synthèse prostaglandine responsable de :

- Fermeture prématurée du canal artériel
  - o Mort fœtale in utero si constriction complète
  - o Insuffisance cardiaque droite fœtale avec hypertension artérielle pulmonaire si constriction partielle
- Toxicité rénale parfois irréversible
  - o Oligoamnios ou anamnios
  - o Insuffisance rénale chez le nouveau-né



*Prise d'un AINS par inadvertance en fin de grossesse*

Urgence vitale pour le bébé !!

- Se rendre dans service maternité en urgence
- Echographie cardiaque fœtale
- Césarienne si nécessaire et si possible

Cas de fermeture prématurée du canal artériel observés :

- Même après prise unique
- Même à faible dose

*g. AINS locaux*

Exemples : Acide niflumique NIFLURIL® pommade ; Diclofenac VOLTARENE EMUGEL® ; Kétoprofène KETUM® PROFENID GEL®

Passage systémique non négligeable → Ne pas donner aux femmes enceintes à partir du 6ème mois

## IV. Antalgiques de pallier II et III : opioïdes

### 1. Mécanisme d'action

Les exercent leur effet **antalgique central** en inhibant la transmission nociceptive ascendante et en accroissant les contrôles inhibiteurs descendants

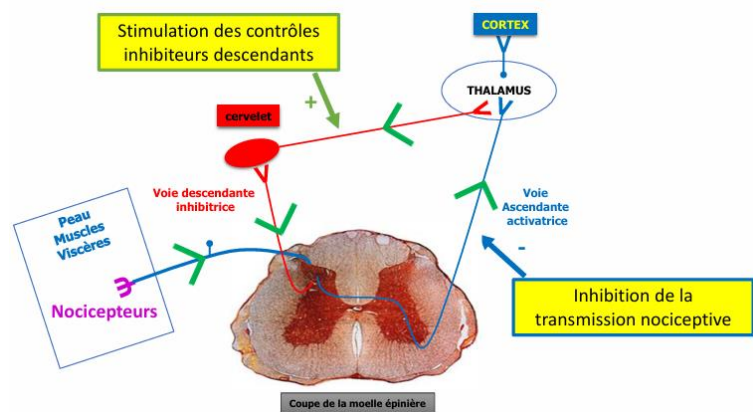
**Agonistes des récepteurs  $\mu$  :**

- Récepteurs localisés essentiellement dans le système nerveux central (cerveau + moelle épinière)
- Antalgique central

**3 actions possibles sur ces récepteurs :**

- Agonisme plein
- Agonisme partiel
- Antagonisme

→ Différences d'effets entre opioïdes



La morphine est un agoniste plein → action pleine sur les récepteurs  
 Buprénorphine = agoniste partiel → effet moindre (utilisé sur les toxicomanes → sevrage !)  
 Naloxone = antagoniste → Antidote en cas de surdosage

## 2. Les opioïdes

### a. Effets des opioïdes

#### 1) Effet antalgique :

- Augmentation du seuil de perception de la douleur
- Modification de la perception de la douleur (composante émotionnelle)

→ Principale indication des médicaments opiacés

#### 2) Effet comportemental :

- Euphorie, sédation, indifférence...
- Hallucinations, confusions, cauchemars (à fortes doses, sujet âgé)

#### 3) Appareil respiratoire :

- Dépression respiratoire (effet grave +++)
- Contre-indication : Insuffisance respiratoire
- Dépression des centres de la toux → effet antitussif

#### 4) Appareil digestif :

- Diminution du péristaltisme intestinal, des sécrétions digestives et augmentation du tonus du sphincter anal → Constipation
- Nausées et vomissements ++ (mais tolérance de cet effet, c'est-à-dire qu'il disparaît au fur et à mesure du traitement)

5) **Yeux** : Myosis (diminution du diamètre de la pupille) → effet utile pour diagnostic

6) **Système cardiovasculaire** → Vasodilatation, hypotension orthostatique

7) **Appareil urinaire** → Effet antidiurétique

8) **Tolérance** → Nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet

- Diminution de l'effet analgésique
- Pas de diminution du myosis ni de la constipation

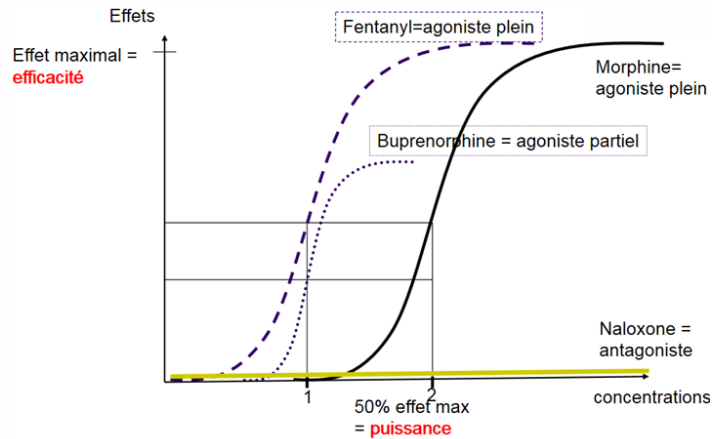
9) **Dépendance** : « Etat psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance ».

### b. Signes du syndrome de sevrage aux Opiacés

1) Signes noradrénergiques (augmentation de la transmission de noradrénaline) :

- Rhinorrhée
- Larmoiements
- Douleurs musculaires
- Mydriase
- Frissons
- Anxiété, angoisse
- Hausse de pression sanguine artérielle, tachycardie

2) Recherche compulsive de la substance (« craving »)





### c. Utilisations des opioïdes

- ❖ Douleur
- ❖ Toux
- ❖ Diarrhées
- ❖ Dépendance aux opiacés : agonistes partiels des récepteurs  $\mu$

### d. Principaux effets indésirables

- ❖ Dépression respiratoire
- ❖ Pharmacodépendance
- ❖ Nausées, vomissements
- ❖ Constipation
- ❖ Rétention urinaire
- ❖ Bradycardie, hypotension
- ❖ Sédation, excitation, confusion

### e. Opioïdes et grossesse

**Pendant le 1er trimestre** (embryogénèse) → Données humaines limitées :

- Opioïdes faibles : codéine la mieux évaluée
- Opioïdes forts : morphine la mieux évaluée

**En fin de grossesse :**

- Syndrome d'imprégnation (effets pharmacodynamiques du médicament) → risque de détresse respiratoire ++
- Syndrome de sevrage lorsque le nouveau-né a réussi à éliminer le médicament) → trémulations, irritabilité, cri aigu...

Attention ces effets ne contre-indiquent pas la prise d'opioïdes pendant la grossesse car ils sont bien pris en charge en néonatalogie !

### f. Opioïdes et allaitement

Prudence +++

Surveillance des signes vitaux du bébé

Particularité de la codéine → Contre-indiquée pendant l'allaitement :

- Passage dans le lait maternel
- 5% de la dose métabolisée en morphine par le CYP2D6
- Métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 produisent plus de morphine : Risque de toxicité morphinique potentiellement fatal