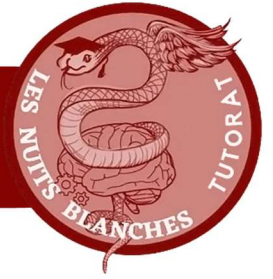




Tutorat 2023-2024



FORMATION EN SOINS INFIRMIERS

PREFMS CHU DE TOULOUSE

Rédaction 2023-2024

UECP 7

Neuropharmacologie

Antalgiques et anti-inflammatoires

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 ni de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne se substitue pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.

Rédigé par Sourd Dorian à partir du cours de J.BENEVENT présenté le 29/11/2023.

Antalgiques et anti-inflammatoires

Ce cours ne prend pas en compte la nouvelle classification des antalgiques de l'OMS (Cf cours UEM 2.3.2 Les antalgiques)

I. Objectifs pédagogiques

- Connaître la classification des antalgiques selon l'OMS
- Concernant le paracétamol :
 - o Citer ses effets recherchés
 - o Citer le risque principal lié à son utilisation
 - o Expliquer le mécanisme physiopathologique de ce risque
 - o Énoncer la posologie maximale pour un adulte
- Concernant les AINS
 - o Citer 3 DCI (dénomination commune internationale) d'AINS
 - o Connaître leur mécanisme d'action
 - o Citer leurs effets recherchés
 - o Citer leurs effets indésirables
 - o Énoncer les risques liés à la prise d'AINS en fonction du terme de la grossesse
 - o Citer les effets de l'aspirine à faible dose
- Concernant les opioïdes
 - o Citer 2 DCI du pallier II et 2 DCI du pallier III
 - o Énoncer les 9 effets des opioïdes
 - o Expliquer les risques liés à la prise de médicaments opioïdes en fin de grossesse
 - o Connaître la contre-indication de la codéine pendant l'allaitement

II. Physiologie de la douleur

a. Fonctions de la douleur

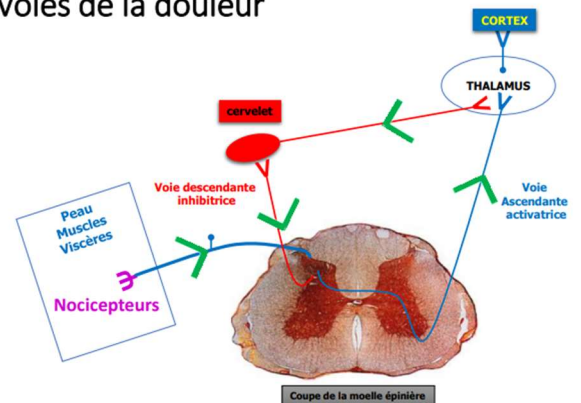
La douleur semblerait, selon la plupart d'entre nous, inutile. Mais ceci n'en est rien, en effet la douleur a bel et bien un rôle à différents niveaux :

- 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.

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 »

Voies de la douleur



Sur le schéma du mécanisme de la douleur ci-dessus, on voit qu'il y a une voie ascendante activatrice de la douleur. On a aussi une voie descendante inhibitrice de l'influx nerveux. Grossièrement, lorsque l'on active cette voie, on a moins mal. Les modes d'action pour réduire la douleur sont donc l'augmentation de l'action de la voie descendante inhibitrice et la diminution de l'action de la voie ascendante activatrice.

b. Les types de douleur

Les douleurs sont de différents types suivant leur origine :

- Les douleurs par excès de nociception :
 - o Nociceptives

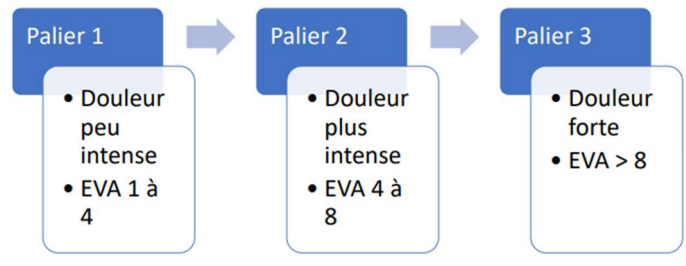
- Inflammatoires
- Les douleurs neurogènes
- Les douleurs psychogènes

On peut également distinguer les douleurs aiguës / chroniques. Il existe une subjectivité de la perception de la douleur et le ressenti est différents d'un patient à l'autre.

III. Classification des antalgiques

a. Les échelles

On peut utiliser l'échelles visuelles analogiques (EVA) permettent l'évaluation de l'intensité de la douleur. Le choix du médicament antalgique se fait en fonction de l'intensité de la douleur : il existe 3 paliers de l'OMS



b. Classification des antalgiques

- Palier I
 - Antalgiques non opiacés
 - Paracétamol
 - AINS, aspirine
- Palier II
 - Opioïdes faibles
 - Codéine
 - Tramadol
 - Buprénorphine
 - Nalbuphine
- Palier III
 - Opioïdes forts
 - Morphine
 - Fentanyl
 - Oxycodone...

IV. Antalgiques de pallier I

a. Le paracétamol

1) Généralités

C'est le médicament le plus utilisé dans le monde et son automédication est prévalente. Il est fréquemment utilisé dans des associations (ex : avec Codéine). Attention aux gammes ombrelles (ex : Humex®) qui en contiennent. Son 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 ?

Il possède 2 effets : un effet antalgique et antipyrétique.

2) Caractéristiques pharmacocinétiques

Le paracétamol possède une bonne biodisponibilité par voie orale et il diffuse bien dans le SNC (traverse la barrière hémato-encéphalique). Sa $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est de 2h30 (augmente en cas d'atteinte hépatique) et le pic (Cmax) est à 1h à 1h30. Son métabolisme est hépatique et son élimination est rénale.

3) Effets indésirables

Les EI :

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

En cas de surdosage, il peut y avoir des atteintes hépatiques.

Le paracétamol est absorbé par le tube digestif. Il est amené par le sang vers le foie. Dans le foie a lieu la glucurono-conjugaison (85% de la métabolisation du paracétamol) et les métabolites ainsi produits sont éliminés dans les urines.

La deuxième voie est la sulfo-conjugaison (5 à 10% de la métabolisation du paracétamol) et elle donne un métabolite toxique : le NAPQI qui peut détruire les cellules du foie. En posologie usuelle, le Glutathion GSH détoxifie le NAPQI et le métabolite est ensuite éliminé dans les urines.

Dans le cas d'un surdosage, il y a un excès d'utilisation de la voie de sulfo-conjugaison car les enzymes glutathion GSH sont saturés (il n'y en a pas assez pour traiter le surplus) et ne elles ne peuvent plus détoxifier le NAPQI qui attaque ainsi le foie. Cette attaque provoque une mort des hépatocytes.

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.

Il existe des précautions d'emploi chez tous les sujets chez lesquels le métabolisme hépatique est modifié :

- Alcoolisme chronique
- Dénutrition
- Insuffisance hépatique
- Sujet âgé (prescrire 500mg en 1ere intention), enfant

4) Paracétamol et grossesse

C'est le médicament de choix pendant toute la grossesse. De nombreuses études sont rassurantes et quelques études ont rapporté une augmentation de risque de :

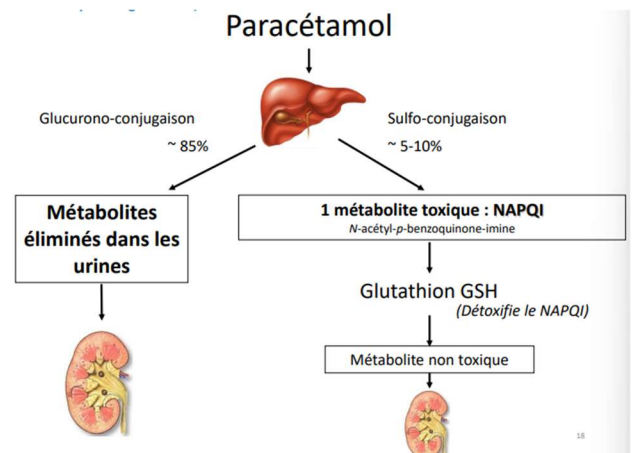
- Cryptochidie
- Fermeture du canal artériel
- Asthme dans l'enfance
- Troubles neurodéveloppementaux

La balance bénéfique/risque est favorable si la douleur est importante ou s'il y a de la fièvre → mais ne pas banaliser.

b. Aspirine, AINS

1) Particularités des AINS

La consommation d'AINS est très importante et accessibles dans ordonnance (mais derrière le comptoir depuis janvier 2020).



Liste non exhaustive :

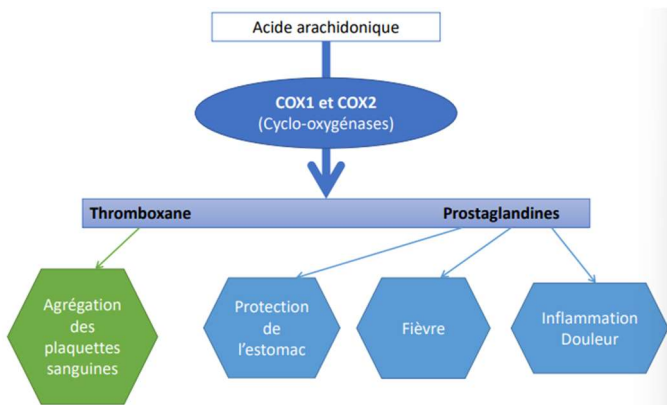
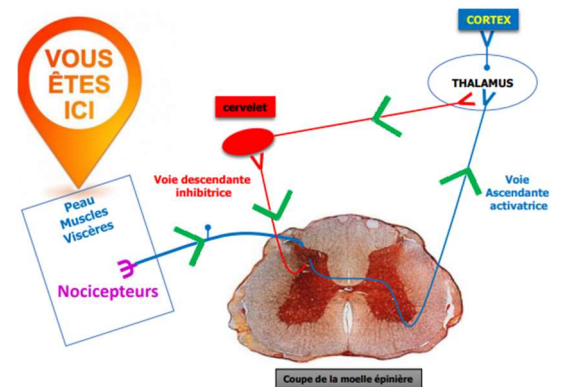
Dérivé de l'acide salicylique		
Aspirine		ASPEGIC® ASPIRINE DU RHONE®
AINS dits « classiques »		
Indoliques	Indométhacine	INDOCID®
Dérivés propioniques	Ibuprofène	ADVIL® NUREFLEX® NUROFEN®
	Kétoprofène	PROFENID® KETUM®
	Diclofénac	FLECTOR® VOLTARENE®
	Flurbiprofène	CEBUTID®
	Acide tiaprofénique	SURGAM®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

2) Mécanisme d'action

Les AINS réalisent une inhibition de la production de substances qui stimulent les nocicepteurs (à l'origine même du signal douloureux)

L'acide arachidonique est transformé en thromboxane et en prostaglandine par les COX1 et COX 2 (cyclo-oxygénases).

Les prostaglandines provoquent un effet protecteur de l'estomac, la fièvre, l'inflammation et la douleur. Les thromboxanes provoquent une agrégation des plaquettes sanguines.



Les AINS bloquent la transformation de l'acide arachidonique en thromboxane et prostaglandine en inhibant de façon irréversible ou non des COX 1 et COX2 et cela explique les effets anti-inflammatoire, antipyrétique...

L'aspirine est commercialisée sous la forme de Kardegic® qui a un effet anti-agrégant plaquettaire : Dans ce médicament, l'aspirine est à faible dose <150mg/j et n'a qu'un effet anti-agrégant car elle agit que sur les COX du sang et non du corps entier. D'autres effets apparaissent si la dose est supérieure à 150mg/j.

3) Effets indésirables

Liés à l'action sur les prostaglandines :

- Gastro-intestinaux : ulcère
- Insuffisance rénale
 - o Provoque une vasoconstriction de l'artère afférente rénale
 - o Attention au sujet âgé et patient sous antihypertenseur
- Asthme et bronchospasme
- Hémorragie

<150 mg/j	>=150 mg/j
<ul style="list-style-type: none"> • Action cardiovasculaire (antiagrégant plaquettaire) • Inhibition préférentielle de la COX plaquettaire • Ex : Kardegic® • Pas d'effet anti-inflammatoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Action <ul style="list-style-type: none"> • anti-inflammatoire • antalgique • anti-pyrétique • Ex : Aspégic®

Indépendants des prostaglandines :

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

4) AINS et complications digestives : comment réduire le risque ?

Les AINS provoquent une diminution de la protection de l'estomac via l'inhibition des prostaglandines. Les recommandations :

- 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

5) Contre-indications, précautions d'emploi

Contre-indications :

- Hémorragie digestive
- Grossesse au 3ème trimestre

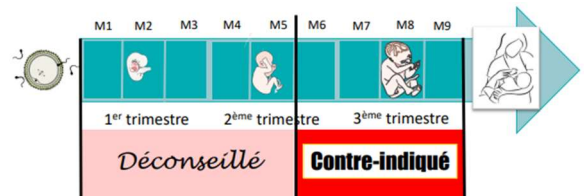
Précautions d'emploi :

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

Les AINS sont déconseillés 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

- Dose minimale efficace - jusqu'au 5^e mois révolu
- Durée la plus courte possible - jusqu'au 5^e mois révolu

Contre-indiqués en fin de grossesse, au 6^e 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 un anamnios
 - o Insuffisance rénale chez le nouveau-né

Conduite à tenir si prise par inadvertance en fin de grosses :

- Urgence vitale pour le bébé !!
 - o Se rendre dans service maternité en urgence
 - o Echographie cardiaque fœtale
 - o Césarienne si nécessaire et si possible
- Cas de fermeture prématurée du canal artériel observés
 - o Même après prise unique
 - o Même à faible dose

6) Les AINS locaux

Exemples : ACIDE NIFLUMIQUE Nifluril® pommade, DICLOFENAC Voltarene Emugel®, KETOPROFENE Ketum® Profenid Gel®

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

V. Antalgiques de pallier II et III : opioïdes

a. Mécanisme d'action

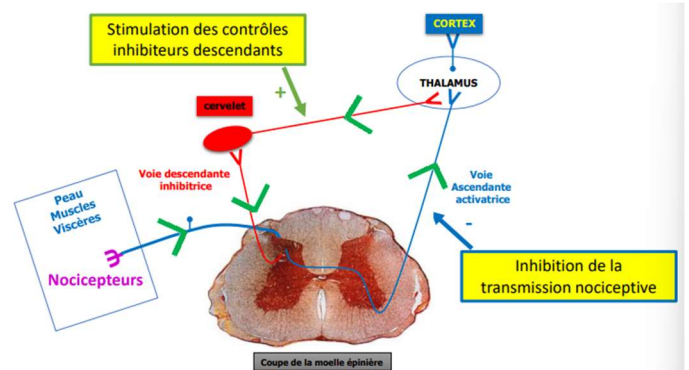
Les opioïdes stimulent le contrôle inhibiteur descendant et inhibe la transmission nociceptive de la voie ascendante activatrice.

Agonistes des récepteurs μ :

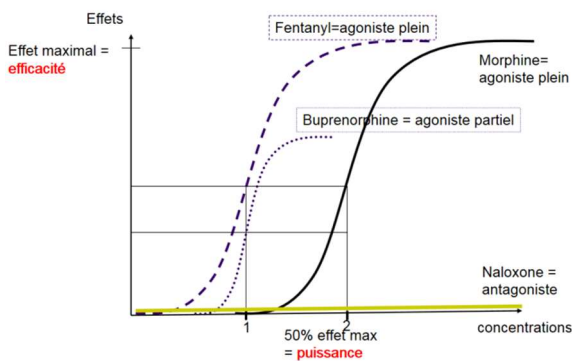
- Récepteurs localisés essentiellement dans le système nerveux central (cerveau + moelle épinière)
→ Antalgique central

3 actions possibles sur ces récepteurs :

- Agonisme plein
- Agonisme partiel
- Antagonisme
→ Différences d'effets entre opioïdes



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



Le Fentanyl et la morphine sont des agonistes pleins, ils provoquent donc un effet important associé à un pic important.

Le Buprenorphine (subutex) est un agoniste partiel qui a un effet moins important et un pic moins important aussi.

La Naloxone est un antidote car il occupe les récepteurs et empêche l'effet.

b. Classification

- Faibles (pallier II)
 - o Codéine NEO-CODION®, CODOLIPRANE® ≈ 10% métabolisé en morphine
 - o Tramadol TOPALGIC®, CONTRAMAL®
 - o Nalbuphine NALBUPHINE®
- Forts (pallier III)
 - o Morphine SKENAN®, ACTISKENAN®, ORAMORPH®
 - o Fentanyl DUROGESIC®, EFFENTORA®, ACTIQ®
 - o Hydromorphone SOPHIDONE®

c. Effets des opioïdes

1) Effet antalgique

Augmentation du seuil de perception de la douleur et modification de la perception de la douleur (composante émotionnelle) →

Principale indication des médicaments opiacés

2) Effet comportemental

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

3) Appareil respiratoire

Dépression respiratoire (effet grave +++) → Contre-indication : Insuffisance respiratoire. Également un effet de dépression des centres de la toux -> effet antitussif

4) Appareil digestif

Diminution du péristaltisme intestinal, des sécrétion digestives et augmentation du tonus du sphincter annal → Constipation . Les opioïdes causes aussi des 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

Il y a une 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

La dépendance est un « 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 ».

d. Signes du syndrome de sevrage aux opiacés

1) Signes noradrénergiques

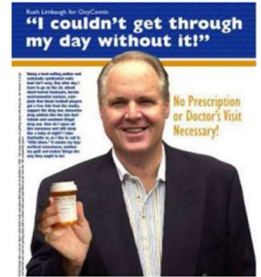
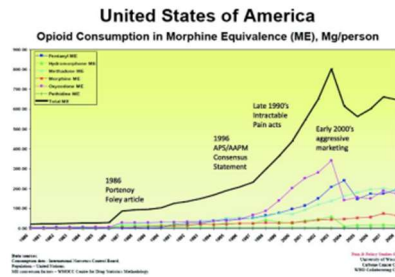
Les signes noradrénergiques sont dus à l'augmentation de la transmission de noradrénaline :

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

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

Exemple de l'épidémie des opioïdes aux Etats-Unis :

Une crise si grave qu'elle a causé en 2018, la mort de plus de 70 000 personnes aux Etats-Unis, soit plus que les accidents de voiture ou que les armes à feu. Une crise si grave qu'elle a même participé à une baisse de l'espérance de vie, une première depuis 1918 et la grande épidémie de grippe qui toucha l'Amérique.



e. Utilisation des opioïdes

Ils sont indiqués en cas de :

- Toux (ex: Tussidane®)
- Diarrhées (ex : Lopéramide®)
- Dépendance aux opiacés : agonistes partiels des récepteurs mu (ex : BUPRENORPHINE (Subutex® ou Methadone®))

f. Principaux effets désirables

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

g. Opioïdes et grossesse

Pendant le 1er trimestre (embryogénèse) : Données humaines limitées... Pour les opioïdes faibles, codéine est la mieux évaluée. Pour les opioïdes forts c'est la morphine la mieux évaluée.

En fin de grossesse : Il peut y avoir un syndrome d'imprégnation (effets pharmacodynamiques du médicament) provoquant un risque de détresse respiratoire ++. Il peut y avoir également un syndrome de sevrage lorsque le nouveau-né a réussi à éliminer le médicament provoquant des trémulations, une irritabilité, et des cris aigus...

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

h. Opioïdes et allaitement

Prudence +++ : Surveillance des signes vitaux du bébé

La particularité de la codéine est qu'elle est contre-indiquée pendant l'allaitement car il y a un passage dans le lait maternel, car 5% de la dose est métabolisée en morphine par le CYP2D6 et que les métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 produisent plus de morphine : Risque de toxicité morphinique potentiellement fatale.