

Antalgiques, Morphiniques et analogues

Cours de Pharmacologie DCEM 1

Vincent Lévy

Centre d'Investigations Cliniques, Hôpital Saint Louis

Rappel

- Douleur : Pb permanent en médecine et chirurgie
- Prise en compte (et en charge) récente
- Physiopathologie complexe, toujours étudiée

Classification (1)

- Classification des états douloureux
 - Par leur mécanisme
 - Excès de stimulation nociceptive
 - Neuropathiques ou de désafférentation
 - Spasmes viscéraux
 - Coliques néphrétiques/hépatiques ; rhumatologiques
 - Par leur intensité

Classification (2)

- Classification des antalgiques
 - Niveau I
 - paracétamol et assimilés
 - salicylés, AINS, noramidopyrine
 - Niveau II
 - Opioides d'action faible : codéine, dextropropoxyfène, tramadol
 - Niveau IIbis
 - Opioides agonistes antagonistes

Classification (3)

- Classification des antalgiques
 - Niveau III
 - Morphine par voie orale
 - Niveau III bis
 - Morphine SC ou IV
 - Niveau III ter
 - Morphine par voie péridurale, intrathécale, intra cérébro-ventriculaire

Paracétamol

- En vente libre
- Action antalgique et antipyrétiques
- Effets indésirables graves rares +++
- Inhibiteur des PG sans action anti inflammatoire

Paracétamol (2)

- Pharmacocinétique
 - Voie orale : résorption digestive rapide et complète
 - $\frac{1}{2}$ vie 2-3h, pic 30 – 60' après la prise
 - Métabolisme hépatique
 - Détoxification hépatique. Métabolites hépatotoxique si surdosage

Paracétamol (3)

- Pharmacodynamie
 - Antalgique d'action rapide
 - Antipyrétique
 - Peu ou pas anti inflammatoire (donc peu d'effets indésirables)
 - Préféré chez l'enfant +++

Paracétamol (4)

- Effets indésirables
 - Exceptionnels à dose thérapeutique (rxns cutanées, thrombopénies)
 - Surdosage aigu
 - >120 mg/kg adulte, > 150 mg/kg enfant
 - Cytolyse dans les 24h, hypophosphorémie par atteinte tubulaire distale
 - N-acétylcystéine (sur dosage et gravité)

Paracétamol (5)

- Posologies
 - Doses maximales
 - 4 g/24h en 4 prises (/6h) adulte
 - 60 mg/kg /24h en 4 prises (/6h) enfant
 - Précautions
 - Atteinte hépatique préalable
 - IR sévère (Clearance < 10 ml/min)
 - Grossesse : utilisation possible

Aspirine et salicylés

- Antalgiques, antipyrétique, antinflammatoire et uricosurique (forte doses), anti-aggrégants plaquettaire (faibles doses)
- Pharmacocinétique
 - Résorption digestive rapide et complète (action enj 30' durée 4-6 heures)
 - Liaison 80% protéines plasmatiques, élimination urinaire

Aspirine et salicylés (2)

- Effets indésirables
 - Rxn allergiques (2‰) (cutané, bronchospasme, anaph)
 - Digestif : ulcération gastralgie, anémie par perte fer
 - Syndrome de Reye (encéphalopathie + atteinte hépatique du sujet jeune avec virose)
 - Surdosage aigu (enfant+++): hyperthermie, alcoalose, hypo acousie NV, deshydratation, convulsion, coma

Aspirine et salicylés (3)

- Précautions, interactions
 - CI : Allergie asp, UGD, Σ Hémorragique, maladie hémorragique constitutionnelle, AVK, MTX Grossesse 3ième trimestre (HTAP, IR)

Aspirine et salicylés (4)

- Posologies maximales
- Adulte
 - 2g/prise, max 4-6 g/24h ou 1gr/injection (max 4 injection/ 24h)
- Enfant
 - 80 mg/kg/24h de 0-30 mois puis en 4 prises (/6h)
 - 100 mg/kg/24h jusqu'à 15 ans en 4 prises (/6h)

Analgésique morphiniques mineurs

- Codéine et associations (efferalgan codéine p.e.)
- Dérivé $\frac{1}{2}$ synthétique de la morphine,
- Niveau II, effet 5-10 X plus faible que la morphine
- Peu toxicomanogène, moins d'effets dépresseurs
- PK
 - Résorption digestive rapide
 - Métabolisation hépatique, élimination urinaire

Analgésique morphiniques mineurs (2)

- Contre-indications
 - Celles du médicament associé
 - Asthme, I respiratoire, défaillance hépatique
 - Agoniste antagonistes
 - Attention aux risques de somnolence
 - Attention à l'utilisation prolongée
 - Surdosage : tableau d'intoxication morphinique

Analgésique morphiniques mineurs (3)

- 3 grandes classes
 - Codéine et associés
 - Dextropropoxyphène + paracétamol (effet analgésique < codéine)
 - Tramadol (topalgic®) action sur les récepteurs opioïdes de type μ et par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Morphine et morphiniques

Historique

« Le médicament de Dieu »

W. Osler

- Traces depuis l'antiquité
- 1803: extraction de la substance alcaline pure (Sertürner)
- -100 ans: un des rares médicaments efficace
- Source: pavot à opium (*papaver somniferum*)

Origine

- Incision de la capsule des graines après la chute des pétales → latex → séchage → gomme brune = opium
- 20 alcaloïdes dont la morphine (10%) la codéine (0.5%) et la papavérine (origine du vérapamil)

Classification

- 3 types d'opioïdes
 - agonistes complets
 - agonistes partiels (activité max ↓, peuvent déplacer les AC et ↓ l'effet (selon les circonstances peuvent donc se comporter comme des agonistes ou des antagonistes))
 - antagonistes
- 2 types de récepteurs
 - Un produit peut être agoniste-antagoniste, soit agoniste-antagoniste mixte

Les peptides opioïdes endogènes (1)

- ∃ des peptides cérébraux avec propriétés pharmacologiques de type opioïdes
- = substances **endogènes** où peptides opioïdes endogènes et non endorphines
- Les 2 plus fréquents sont des pentapeptides
 - Met-enképhaline
 - Leu-enképhaline

Les peptides opioïdes endogènes (2)

- Ces enképhalines ont des précurseurs (3 principaux)
 - pro-opio -mélanocortine (MSH, ACTH)
 - préproenképhaline
 - préprodynorphine
- Ces précurseurs sont présents dans des zones cérébrales impliquées dans la modulation du passage douloureux (libération lors du stress ou dans l'anticipation)

Pharmacocinétique (1)

- Résorption
 - Bonne SC, IM, muqueuse buccale/nasale
 - PO effet 1er passage (glycuroconjugaison) \Rightarrow dose \uparrow (mais difficilement prévisible/activité enzymatique variable)
- Distribution
 - Bonne, rapide, tissus ++ vascularisés (réserve = muscle squelettique)
 - Stockage possible dans les graisses pour fortes doses lipophiles et lentement métabolisés (Fentanyl)
 - Traversent placenta (dépression  NN)

Pharmacocinétique (2)

- Biotransformation
 - Transformation en métabolites polaires et excrétion 
 - voie mineure par le 
 - Les métabolites ont peu ou pas d'activité pharmacologique
- Pharmacodynamie
 - Mécanisme d'action car fixation sur récepteurs spécifiques
(+++ régions cérébrales impliquées dans la transmission et modulation de la douleur)

Pharmacodynamie

- 3 Types de récepteurs principaux (μ , δ et κ)
 - Tous clonés, homologues AA importante, \in récepteurs couplés aux protéines G
 - des sous types μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3
 - Principales actions de la morphine et phénomènes de dépendance 2^{aire} au récepteur μ
 - Les récepteurs δ et κ interviennent plus au niveau médullaire

Pharmacodynamie(2)

- Effets cellulaires
 - Liaison prt G influence sur canaux ioniques, Ca^{++} et phosphorylation
 - 2 effets établis sur les neurones
 - Pré-synaptique : fermeture canaux Ca^{++} \Rightarrow \downarrow libération neuromédiateurs
 - Post-synaptique : Ouverture K^+ \Rightarrow hyperpolarisation \Rightarrow inhibition
- Distribution des récepteurs
 - Corne dorsale de la moelle (intérêt analgésie régionale risque effets II^{aires})
 - Régions supra-médullaires (faisceaux antérieurs, locus coeruleus, substance grise péri-aqueducule du TC)

Tolérance et dépendance physique

- Administration répétée \Rightarrow \downarrow efficacité = tolérance
- Dépendance physique : survenue d'un syndrome de sevrage
- Mécanismes mal connus

Tolérance élevée	Tolérance moyenne	Tolérance nulle
Analgésie	bradycardie	Myosis
Euphorie, dysphorie		Constipation
Confusion mentale, sédation		Convulsion
dépression respiratoire		Actions antagonistes
Antidiurèse		
Nausées vomissements		
Inhibition de la toux		

Effets tissus/organes (1)

- SNC
 - analgésie (sensitive et émotionnelle)
 - euphorie (post-sédation douloureuse), sinon dysphorie
 - sédation
 - dépression respiratoire (attention si pathologie cardio-resp p.e)
 - inhibition toux
 - myosis (intérêt Δg surdosage)
 - rigidité tronc
 - nausées vomissements

Effets tissus/organes (2)

- Cardio-vasculaire : très peu d'effets
- Digestif : constipation, tonus diminué, péristaltisme ↑, sécrétion H⁺ ↑
- Voies biliaires : colique hépatique, amylase, ↑ enzymes pancréatiques
- Génito-urinaire : rétention u (contraction sphincter) , ↓ fonction rénale
- Utérus : ↑ durée travail
- Neuro-endocrine : ↑ vasopressine, PRL
- Cutanée : rougeur, chaleur, prurit (histamine)

Utilisation clinique (1)

- Analgésie +++++, les questions doivent être les suivantes
 - l'analgésie est-elle nécessaire
 - les opioïdes risquent-ils de masquer
 - les opioïdes risquent-ils d'aggraver la pathologie (HTIC)
 - Les effets secondaires font-ils courir un danger significatif, existe-il des interactions possibles

Utilisation clinique (2)

- OAP
- Toux
- Diarrhée
- Anesthésie
- Autres voies d 'administration
 - Suppositoire
 - Transdermique (fentanyl) (K)
 - ACP (Anesthésie-réa)

Effets secondaires des opioïdes

- Troubles du comportement (agitation, dysphorie...)
- Dépression respiratoire
- Nausées vomissements
- Hypotension orthostatique (↑ par hypovolémie)
- Constipation
- Rétention urinaire
- Prurit périnasal, urticaire

Tolérance

- En général après 2 à 3 semaines d'utilisation fréquente
- d'autant plus importante si fortes doses et intervalles brefs
- variable en fonction des organes
- notion de **tolérance croisée** entre agoniste (à moindre niveau pour agonistes-antagonistes)

Dépendance physique

En aucun cas le soulagement adéquat de la douleur ne doit être refusé parce qu'un opiacé présente un potentiel d'abus ou parce que les lois et règlements compliquent le processus de prescription des stupéfiants

Dépendance physique

- Signes de **sevrage** : larmoiement, rhinorrhée, bâillement, frissons, hyperventilation, $\uparrow T^\circ$, mydriase, vomissements, diarrhée, anxiété, agressivité
- Administration opioïde: suppression \approx immédiate des signes
- Délai de survenue, intensité, durée : **variable** et f(médicament)
- En général : début **6 -10h** après dernière prise - max après **36-48h** - disparition **5 jours** de la +part des signes (certains en mois)
- Attention au syndrome de sevrage déclenché par un antagoniste (explosif, durée en G^{al} brève)

Dépendance psychologique

- Euphorie, indifférence aux stimuli, sédation favorisent l'utilisation compulsive

Surdosage

Δg parfois difficile

- ∃ un antagoniste efficace (Naloxone : 0.2 - 0.4 mg IV)