

Antalgiques, Morphiniques et analogues

La douleur est un problème au quotidien à l'hôpital, souvent sous-estimé en France.

I. Classification

A) Classification des états douloureux

– Par leur mécanisme :

- Excès de **stimulation nociceptive** (ex : brûlure indienne)
- **Neuropathies** ou de **désafférentation** (ex : membre fantôme : mal à la main amputée)
- **Spasmes viscéraux** (ex : huîtres pas fraîches)
- **Coliques néphrétiques/hépatiques ; rhumatologiques**

– Par leur intensité

B) Classification des antalgiques

- Niveau I : paracétamol et assimilés, salicylés, AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien)
- Niveau II : Opioïdes d'action faible : codéine, dextropropoxyfène, tramadol
- Niveau III : Morphine par voie orale, SC, IV, péridurale, intra cérébro-ventriculaire...

II. Paracétamol

Le paracétamol est en vente libre (effets indésirables exceptionnels).

Son action est à la fois **antalgique** et **antipyrétique** (contre la fièvre).

C'est un inhibiteur des prostaglandines sans action anti-inflammatoire

A) Pharmacocinétique

La prise est par **voie orale**, **T_{1/2} est court** (2-3h) avec un pic à 30min-1h. Sa résorption digestive est donc rapide et complète.

C'est un médicament du **métabolisme hépatique** qui joue dans la **détoxification hépatique**. En cas de surdosage, on peut assister à des métabolites hépatotoxique. (→ Décès ?)

B) Effets indésirables

Ils sont **exceptionnels** à dose thérapeutique (réactions cutanées, thrombopénies)

En cas de **surdosage** aigu (>120 mg/kg adulte, >150 mg/kg enfant), la **cytolyse hépatique** débute dans les 24h, accompagnée d'une atteinte rénale : **hypophosphorémie**. La posologie en cas de surdosage est alors le **N-acétylcystéine** dans les 24h

C) Posologies (à savoir)

Les doses maximales sont de : - 4 g /24h en 4 prises (/6h) adulte
- 60 mg /kg /24h en 4 prises (/6h) enfant

Précautions : - Atteinte hépatique grave préalable
- Insuffisance rénale sévère
- Grossesse : utilisation possible

III. Aspirine et salicylés

L'aspirine a de nombreux effets : **Antalgiques, antipyrétique, anti-inflammatoire, anti-aggrégants plaquettaire.**

A) Pharmacocinétique

Sa résorption digestive est aussi **rapide** et complète et elle agit en 30 minutes et pendant 4 à 6 heures. Il est très lié aux protéines plasmatiques et **éliminé au niveau urinaire**

B) Effets indésirables

Ils sont **rare**s mais moins qu'avec le paracétamol.

- Réactions **allergiques**
- **Digestif** : ulcération, gastralgie, anémie par perte fer
- **Sur dosage** aigu (surtout chez l'enfant)

Il y a donc des précautions à prendre :

- **Allergie** à l'aspirine
- **Syndrome Hémorragique** (constitutionnelle, UGD...)
- **Grossesse** au 3^{ème} trimestre
- Le méthotrexate (MTX), et autres médicaments jouant sur la coagulation

C) Posologies maximales

Chez l'adulte : 2g/prise et 4-6 g/24h ou bien 1g/injection et 4 injections/24h

IV. Analgésique morphiniques mineurs

Il s'agit d'antalgiques de **niveau II**, délivrés en général sur un échec du niveau I. Il s'agit d'un dérivé **semi synthétique de la morphine** : la **Codéine** et des associations. Son effet est 5 à 10 fois plus faible que la morphine mais il est **peu toxicomanogène** et a **moins d'effets déprimeurs** respiratoires et du SNC.

A) Pharmacocinétique

Sa résorption digestive est aussi **rapide**, il est métabolisé par le **foie** et éliminé par **l'urine**.

B) Contre-indications

- Celles du médicament associé
- **Asthme, Insuffisance respiratoire, défaillance hépatique**
- Risques de **somnolence** (privé de funambulisme !)
- Utilisation prolongée (**Tolérance** : dose pour avoir l'effet)
- **Sur dosage**

C) 3 grandes classes

- Dextropropoxyphène + paracétamol (effet analgésique < codéine)
- Codéine et associés
- Tramadol (= Topalgic®)

/!\ minute "moi-je-savais-pas" : Les **analgésiques éliminent** la douleur / les **antalgiques atténuent** la douleur

V. Morphine et morphiniques

Le cerveau humain est capable de synthétiser de substances opioïdes analogues de la morphine. Ce sont des **peptides opioïdes endogènes**, antalgiques, dans certaines situations (crash, accidents...).

Les précurseurs de ces opioïdes endogènes sont présents dans des zones cérébrales impliquées dans la modulation du passage douloureux (libération lors du **stress** ou dans **l'anticipation** : on a moins mal quand on sait que ça va faire mal.)

A) Pharmacocinétique

- Sa résorption est bonne que ce soit en **sous cutané**, en **IM**, en **muqueuse buccale** ou **trans-nasale**. Par voie orale, il faut tout de même faire attention au **1er passage hépatique**
- Sa distribution est **rapide**, notamment dans les **tissus vascularisés**.
- Il est stocké dans les **muscles squelettiques** ainsi que dans les **graisses** pour les morphiniques lentement métabolisés (Fentanyl)
- Il **traverse le placenta** (le nourrisson présente un syndrome de sevrage problématique)
- La **biotransformation** en métabolites polaires et **l'excrétion** sont essentiellement **rénales**, puis hépatique. Les métabolites ont peu ou pas d'activité pharmacologique

B) Pharmacodynamie

La morphine agit par fixation sur des **récepteurs spécifiques** (surtout les régions **cérébrales**)
Si on administre un médicament de manière **répétée** à un patient, l'**efficacité diminue**, c'est le syndrome de **Tolérance**.
La **dépendance** physique, c'est la survenue d'un syndrome de **sevrage** (envie si arrêt brutal)

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		

Il faut juste savoir que la tolérance est **forte** pour l'effet **analgésique** mais ce n'est pas de cas de tous les effets : A dose constante sur 2 ans, on aura le même Myosis par exemple.

C) Effets

Le médicament agit sur le **SNC** (normal pour un analgésique) :

- **analgésie** (sensitive et conséquences émotionnelles sur la douleur)
- **euphorie** (secondaire post sédation), sinon **dysphorie** (trouble du comportement)
- **sédation** (remboursement de la dette de sommeil typique)
- **dépression respiratoire** (attention si pathologie cardio-respiratoire)
- **inhibition toux**

Il a une action non négligeable sur le système **digestif (constipation (++)**, tonus diminué, péristaltisme). Mais très peu sur le système **cardio-vasculaire**.

→ Autres pas à apprendre :

- Voies biliaires : colique hépatique, amylase, enzymes pancréatiques
- Génito-urinaire : rétention (contraction sphincter), ↓ fonction rénale
- Utérus : durée travail
- Neuro-endocrine : vasopressine, PRL
- Cutanée : rougeur, chaleur, prurit (histamine)

L'utilisation clinique principale est évidemment l'analgésie. Mais les risques encourus doivent nous faire réfléchir sur la **nécessité**, du risque de **masquer** ou **d'aggraver** la pathologie (HyperTension IntraCrânienne), des **interactions** médicamenteuse et des **effets secondaires**

Les autres utilisations mineures, sont pour **l'anesthésie**, œdème du poumon, toux, diarrhée...

Il existe d'autres voies d'administration : **suppositoire**, **transdermique** (patch sur 3 jours administré quand on connaît la quantité adéquate), **ACP** (autocontrôlé)

L'administration de morphine ne rend **jamais un patient toxicomane** !!! (Euphorie et sédation favorisent l'utilisation compulsive un certain temps).