

Modes d'action des médicaments

Matthieu Roustit

Pharmacologie clinique

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Joseph Fourier

Centre d'Investigation Clinique – Inserm CIC3, CHU de Grenoble

L'exemple des antalgiques

Objectifs généraux :

L'étudiant doit :

- Connaître les différentes modalités d'utilisation des antalgiques ;
- Être en capacité d'identifier le rôle infirmier ;
- Effectuer la surveillance infirmière qui en découle.

Objectifs opérationnels :

- Repérer le mécanisme physiologique de la douleur
- Identifier les différents types de douleurs
- Citer la classification OMS des antalgiques
- Citer pour chaque palier : les principaux médicaments ; les modes d'action, les voies d'administration, les effets indésirables, les surveillances de l'efficacité.

Définitions

- Douleur : expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes d'un tel dommage
- Antalgique : destiné à réduire la douleur
- Analgésique : supprime la sensibilité à la douleur

Les différents types de douleur

- Dimension temporelle
 - ✓ Douleur aiguë
 - ✓ Douleur chronique (>3-6 mois)
- Types de douleurs
 - ✓ excès de nociception
 - ✓ neuropathiques (ou neurogènes)
 - ✓ psychogènes.

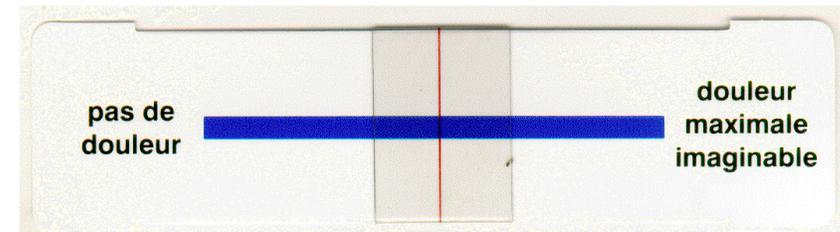
Prise en charge de la douleur

- « Ne pas souffrir est un droit » (loi mars 2004)
- Objectifs
 - ✓ Diminution de l'intensité de la douleur
 - ✓ Prévenir le passage à la chronicité
- Prise en charge
 - ✓ Caractérisation de la douleur → aiguë ou chronique, mécanisme physiopathologique
 - Excès de nociception : antalgiques/analgésiques
 - Neurogène : antiépileptiques, antidépresseurs
 - Psychogène : psychothérapie

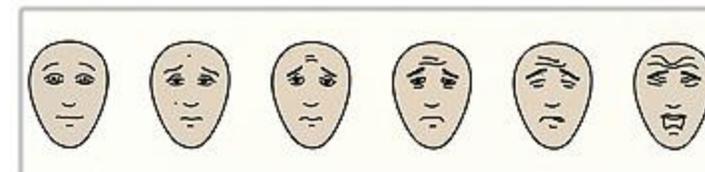
Evaluation de l'intensité de la douleur

- Indispensable pour adapter le traitement
- Plusieurs outils
 - ✓ Auto-évaluation
 - Echelle verbale
 - Echelle visuelle analogique (EVA)
 - Pédiatrie
 - ✓ Hétéro-évaluation

Quel est le niveau de votre douleur au moment présent ?		
0	pas de douleur	<input type="checkbox"/>
1	faible	<input type="checkbox"/>
2	modérée	<input type="checkbox"/>
3	intense	<input type="checkbox"/>
4	extrêmement intense	<input type="checkbox"/>

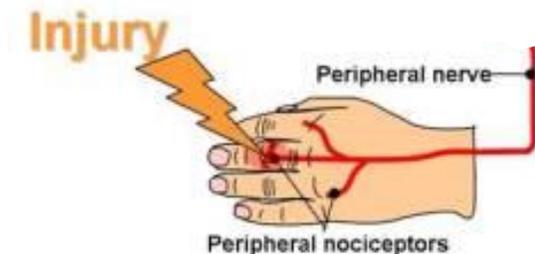


ALGOPLUS		
Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale		
	Oui	Non
1 – Visage : Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Regard : Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Plaintes : « Aie », « Ouille », « j'ai mal », gémissements, cris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Corps : Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Comportements : Agitation ou agressivité, agrippement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total Oui <input type="checkbox"/> / 5		



Mécanisme de la douleur

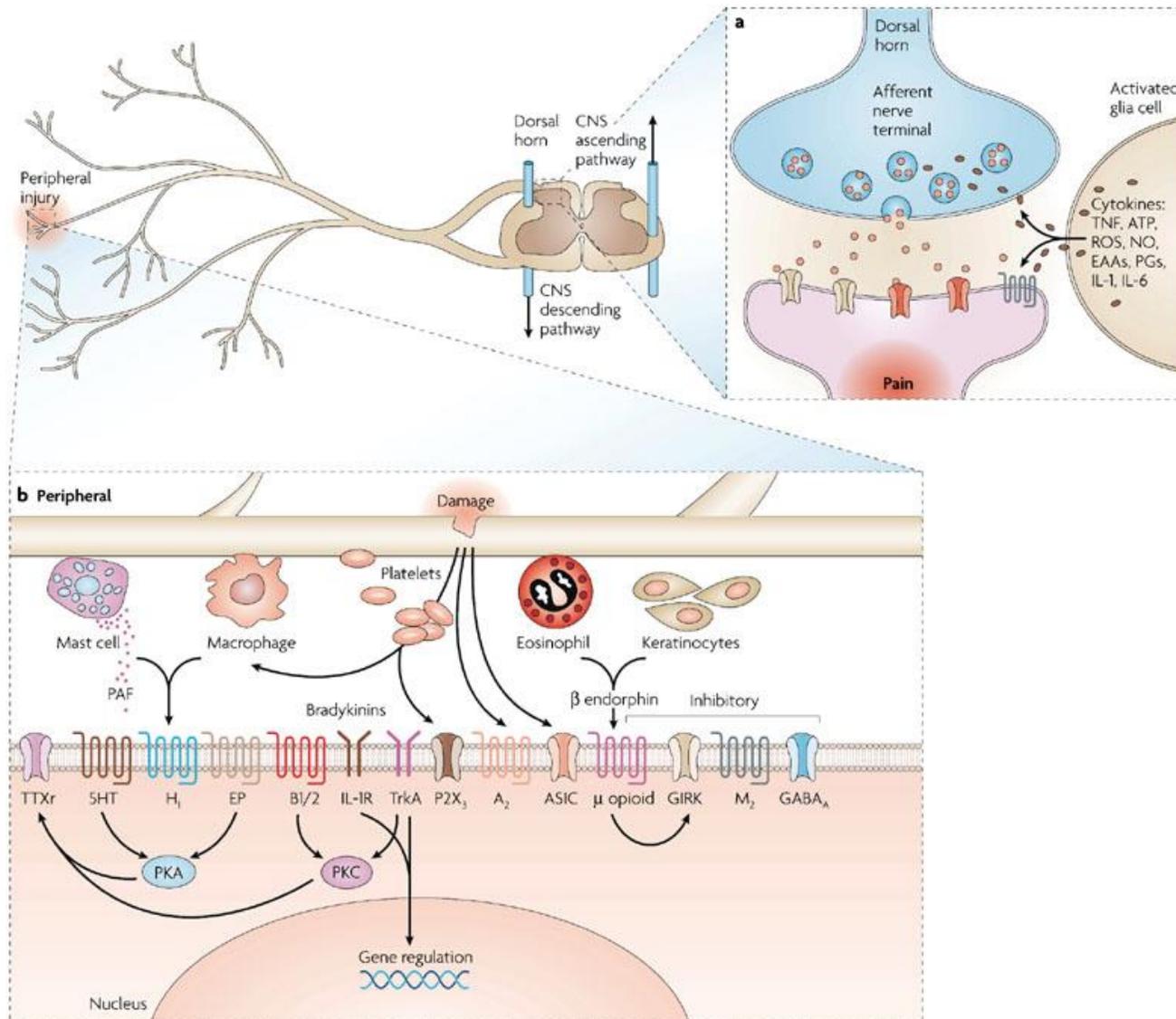
- Implique différentes structures
- 3 étapes successives :
 1. Elaboration de l'influx au niveau du nocicepteur → transmission dans la fibre nerveuse périphérique
 2. Modulation de l'influx (corne dorsale de la moelle épinière)
 3. Intégration au niveau du cerveau → message conscient



Les nocicepteurs

- Terminaisons de fibres nerveuses
- Différents types
 - ✓ Mécanorécepteurs (sensibles à pression, étirement) : prolongés par fibres A δ myélinisées → conduction rapide et précise
 - ✓ Récepteurs polymodaux (sensibles à la chaleur, des stimulus mécaniques ou chimiques) : prolongés par des fibres C non myélinisées → conduction lente, douleur diffuse
- Localisation
 - ✓ Peau
 - ✓ viscères

Modulation de l'influx nociceptif



Les différents antalgiques

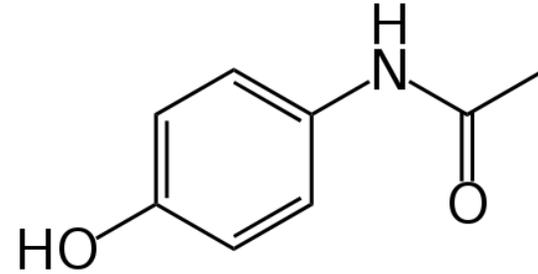
		Classification OMS		
		Palier I	Palier II	Palier III
		<i>Non opioïdes</i>	<i>Opioïdes faibles</i>	<i>Opioïdes forts</i>
		Douleur faible à modérée	Douleur modérée/sévère	Douleur très sévère
Site d'action	Centraux	Paracétamol Néfopam (Acupan®)	<u>Agonistes partiels</u> Codéine Tramadol (Dextropropoxyphène)	<u>Agonistes entiers</u> Morphine Fentanyl Sufentanil <u>Agonistes partiels</u> Buprénorphine Hydromorphone Oxycodone <u>Agoniste/antagoniste</u> Nalbuphine
	Périphériques	Aspirine AINS		

Co-analgésiques	Antidépresseurs	Antiépileptiques	Anesthésiques locaux	Autres
	Amitriptyline, clomipramine, duloxétine, imipramine	Carbamazépine, gabapentine, prégabaline	Bupivacaïne, lidocaïne	Baclofène, tiapride, MEOPA

Antalgiques de palier I

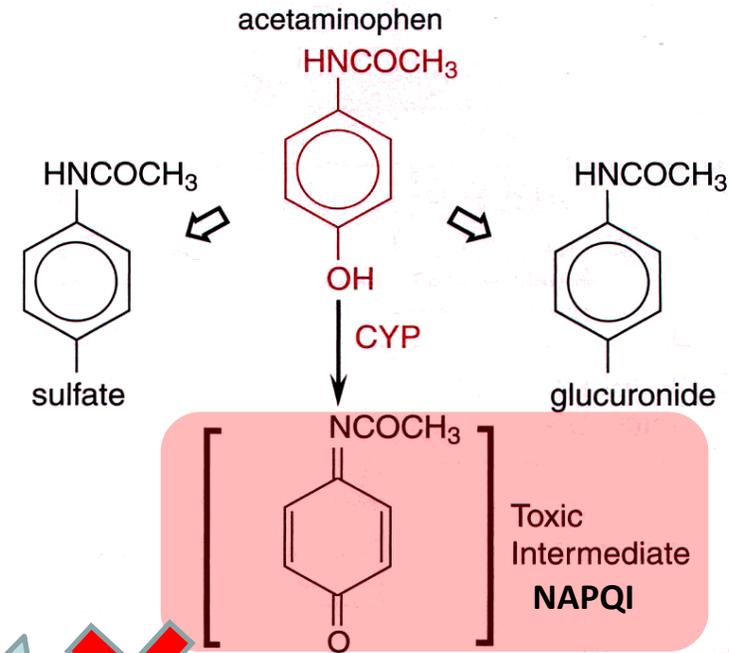
Paracétamol

- ***para*-acétyl-amino-phénol**
(*acetaminophen* en anglais)
- Effet antalgique et antipyrétique
- Mode d'action complexe
 - ✓ Effet centraux (hypothalamus)
 - ✓ Inhibition COX-3 ?
- Nombreuses spécialités
 - ✓ Voie orale, rectale : Dafalgan[®], Doliprane[®], Efferalgan[®], etc.
 - ✓ IV : Perfalgan[®]
- Posologie
 - ✓ Adulte : 1 g par prise, 3 à 4 fois/j maximum
 - ✓ Enfant : 60 mg/kg/j
 - ✓ Intervalle de 4h minimum



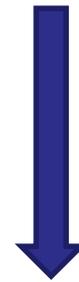
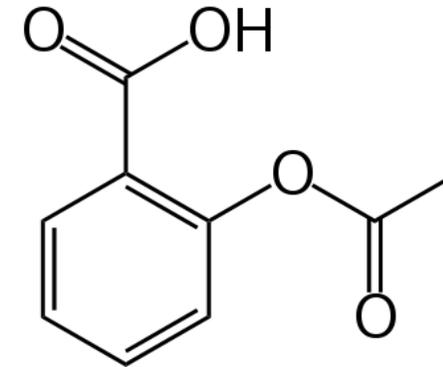
Paracétamol : toxicité hépatique

- Métabolisation
 - ✓ Conjugaison
 - ✓ Minorité → formation métabolite toxique (NAPQI)
- Dose > 150 mg/kg ≈ 10 g
- Cytolyse hépatique
- Décès
- Antidote :
N-acétyl cystéine
- Intoxication paracétamol
→ hospitalisation



Aspirine

- Acide acétylsalicylique
Aspirin[®] (Bayer, 1899)
- Propriétés pharmacologiques
 - ✓ Antiagrégant plaquettaire
 - ✓ Antalgique
 - ✓ Antipyrétique
 - ✓ Anti-inflammatoire
- Indications variées
 - ✓ Pathologies ischémiques : 75 à 325 mg/j
 - ✓ Douleur : 10-15 mg/kg/j (3 g/j maximum)
 - ✓ Fièvre : 60 mg/kg/j



Dose croissante

Aspirine : effets indésirables

- Troubles digestifs
 - ✓ Gastralgies, ulcérations gastriques, hémorragies digestives
- Allergie
 - ✓ Eruptions cutanées, bronchospasme, choc anaphylactique
 - ✓ Attention, intolérance (ex: gastralgie) ≠ allergie
- Accroissement risque hémorragique
- Toxicité rénale
- Syndrome de Reye
 - ✓ Enfant ou adulte jeune, contexte virose (type varicelle)
 - ✓ Encéphalopathie avec atteinte hépatique
- Surdosage (enfant++)
 - ✓ Bourdonnements, vertiges, hyperpnée, hyperthermie, déshydratation, coma

Aspirine : CI, surveillance et interactions

- Contre-indications

- ✓ Femme enceinte (3^{ème} trimestre)
- ✓ Virose (enfant)
- ✓ Ulcère gastroduodéal

- Surveillance

- ✓ Hémorragie → surveillance clinique et biologique (anémie)
- ✓ Allergie
- ✓ Gastralgie → traitement antiacide possible ; prise pendant repas diminue le risque
- ✓ Signes de surdosage

- Interactions médicamenteuses

- ✓ AVK : risque hémorragique majoré
- ✓ AINS

Autres antalgiques

- Néfopam (Acupan®)
 - ✓ Action centrale non opioïde (transmission monoaminergique)
 - ✓ Injection IV/IM (administration *per os* sur un sucre : hors AMM)
 - ✓ Propriétés anticholinergiques → bouche sèche, tachycardie, rétention urinaire
- Mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote : MEOPA (Kalinox®)
 - ✓ Gaz médical : voie inhalée
 - ✓ Indications : gestes (pansements), obstétrique
 - ✓ Analgésie rapide
 - ✓ Effets euphorisant, sédatif
 - ✓ Ne pas dépasser 1 heure

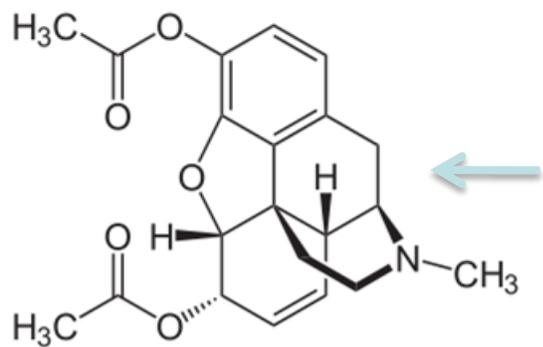


Les analgésiques opioïdes

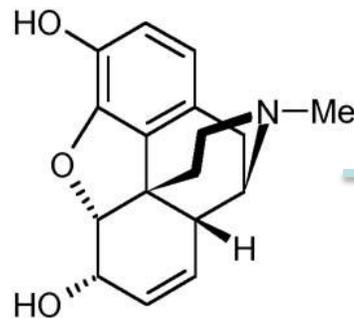
Introduction

- Origine = pavot à opium ou pavot blanc
 - ✓ *Papaver somniferum album*
- Latex capsule → opium
- Alcaloïdes
 - ✓ Morphine

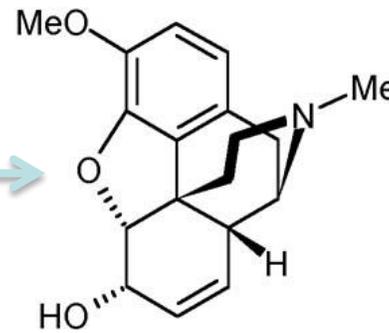
→ Opioides, opiacés, morphiniques



Diacétylmorphine
= héroïne



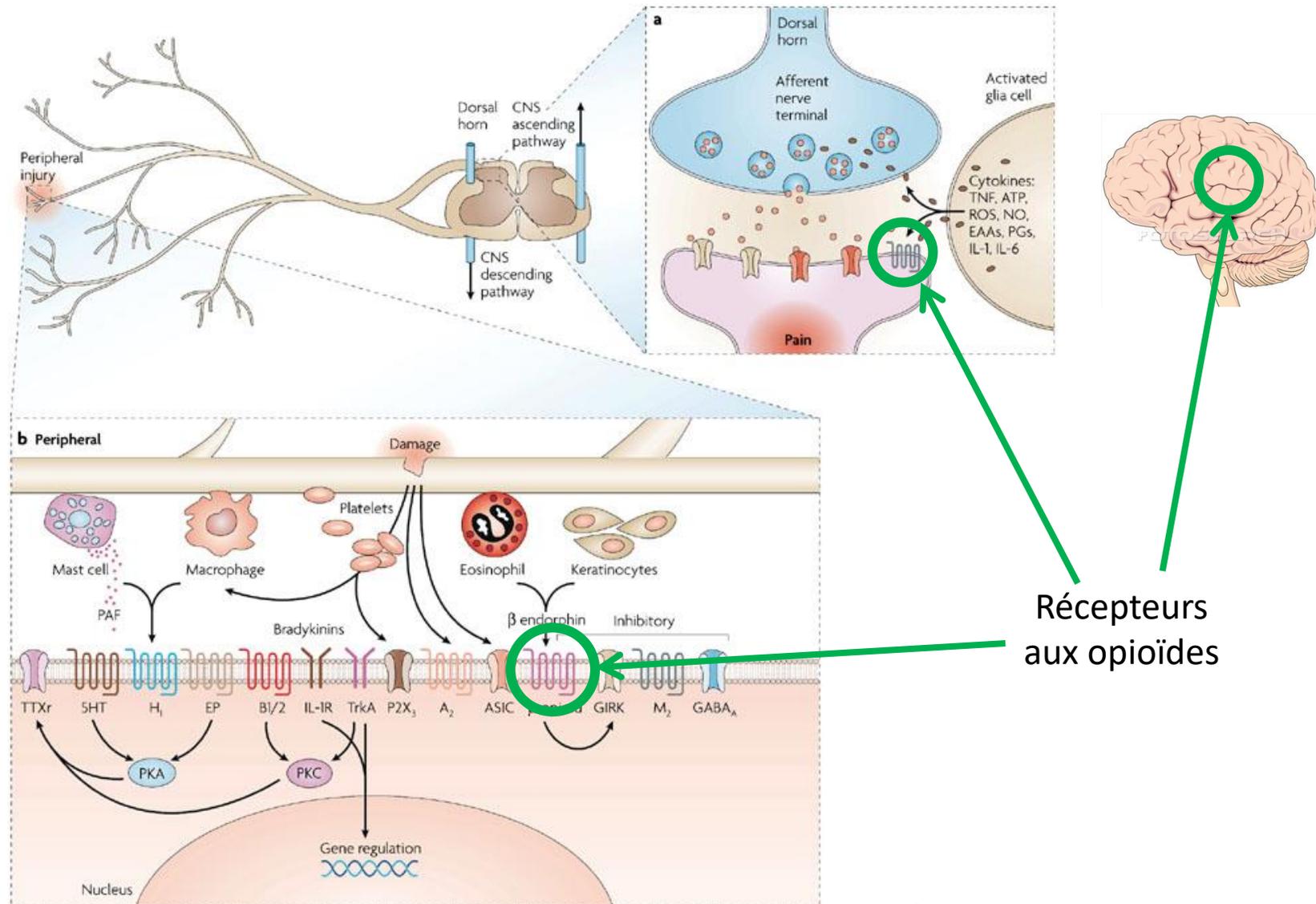
Morphine



Codéine



Mode d'action des analgésiques opiacés



Effets des opioïdes et récepteurs

Sous-types de récepteur	μ	δ	κ
Agoniste endogène	Endorphines, enképhalines, dynorphines	Enképhalines, endorphines, dynorphines	Dynorphines, enképhalines, endorphines
Analgésie spinale et supraspinale	+++	+	+
Dépression respiratoire	+++	-	-
Myosis	+	-	+
Sédation, euphorie	+	-	+
Hallucinations, dysphorie	+	+	-
Tolérance, Dépendance	+++	-	+

Tolérance et dépendance

- Définitions

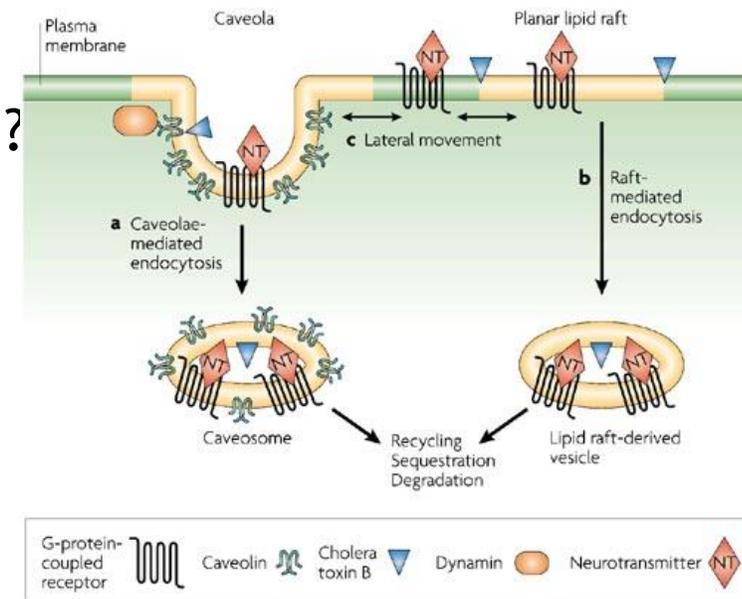
- ✓ Tolérance : administrations répétées → diminution de l'efficacité → nécessité d'augmenter les doses
- ✓ Dépendance : apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt (ou si administration d'un antagoniste)

- Mécanisme

- ✓ Défaut recyclage des récepteurs μ ?

- Conséquences

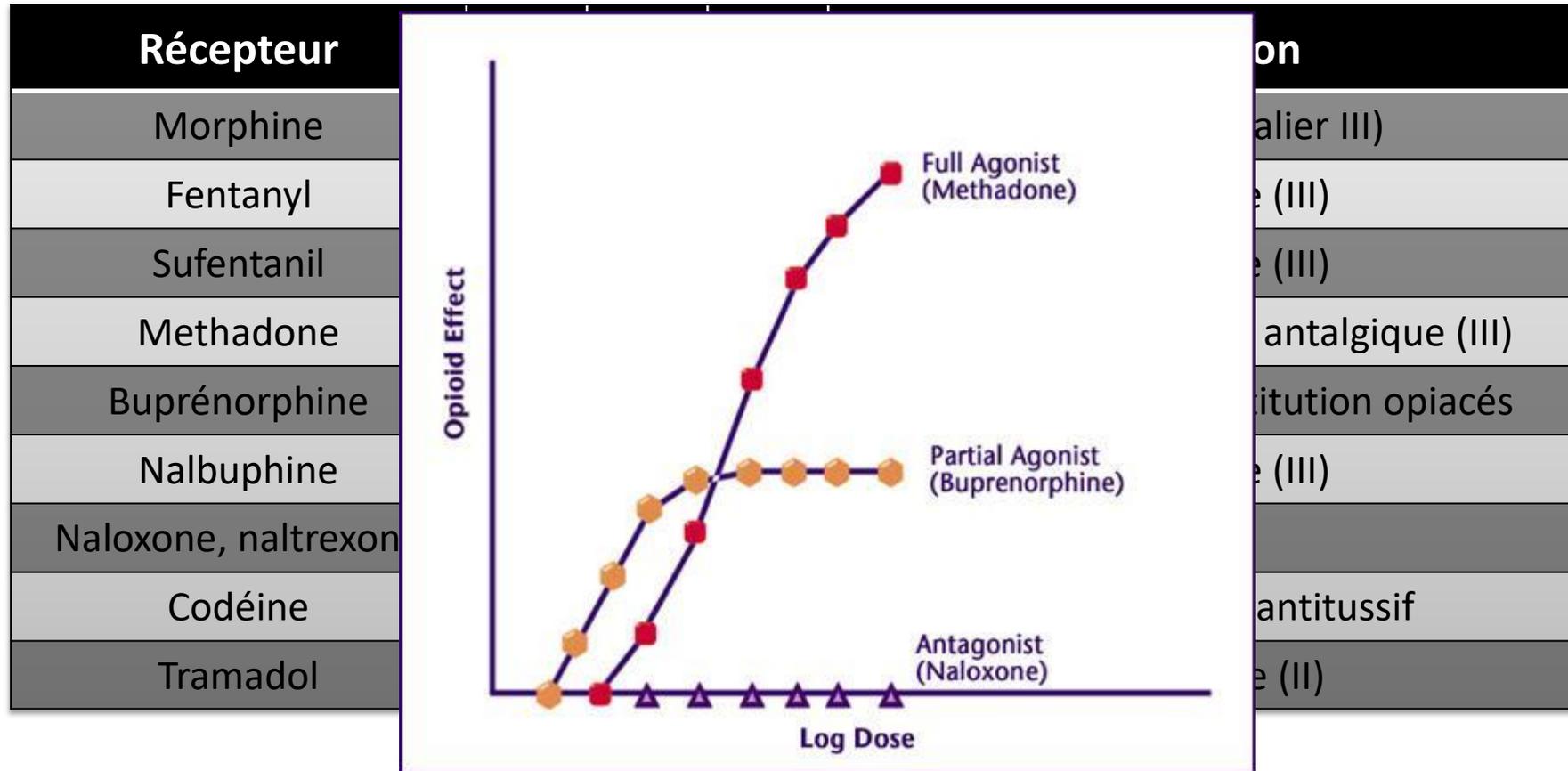
- ✓ Adaptation posologie
- ✓ Interactions médicamenteuses



Autres effets pharmacologiques

- Effet antitussif
 - ✓ Codéine ++
 - ✓ Utilisation moins courante
- Constipation
 - ✓ Diminution motilité intestinale → ralentissement transit
 - ✓ Lopéramide (Imodium[®]) = analogue structural opiacés)
- Nausées, vomissements
 - ✓ Action au niveau central → activation chemorécepteurs de la trigger zone

Médicaments et indications



+++ /++/+ : agonistes (affinité importante à faible)

P : agonistes partiels ---/--/- : antagonistes

DCI, spécialités et formes galéniques (palier II)

DCI	Spécialités	Formes galéniques
Codéine + paracétamol	Efferalgan codéiné [®] Codoliprane [®] , etc	Cp, cp effeverscents
Tramadol	Contramal [®] , Topalgic [®] , etc	Cp, cp LP
Tramadol + paracétamol	Ixprim [®] , Zaldiar [®]	Cp
Dextropropoxyphène + par.	Di-Antalvic [®]	Cp

DCI, spécialités et formes galéniques (palier III)

DCI	Spécialités	Administration
Morphine	Morphine Aguettant, Lavoisier, etc	SC, IV
	Actiskenan [®] , Sevredol [®]	PO libération immédiate
	Skenan [®] , Moscontin [®]	PO libération prolongée
Fentanyl	Fentanyl Dakota, Mylan, etc	IV, péridurale
	Durogesic [®]	Dispositif transdermiques
	ActiQ [®]	Cp application buccale
	Abstral [®]	Cp sublinguaux
Hydromorphone	Sophidone [®]	Gél. libération prolongée
Oxycodone	Oxycontin LP [®]	Cp libération prolongée
	Oxynorm [®]	Gél. lib. immédiate / inj
Buprénorphine	Temgesic [®]	Cp sublinguaux / inj
Nalbuphine	Nalbuphine Mylan, Renaudin, etc.	Inj
Sufentanil	Sufenta [®] , Sufentanil Sandoz, etc	Inj

Schémas thérapeutiques

- Douleur aiguë par excès de nociception :
 - ✓ Douleur provoquée par des soins : traitement préventif
 - Antalgiques paliers I, II ou III
 - Anesthésiques locaux (ex : lidocaïne/prilocaine = Emla®)
 - ✓ Autres douleurs aiguës
 - Antalgiques → palier adapté en fonction de l'intensité de la douleur
- Douleurs chroniques :
 - ✓ Traitement de fond
 - Morphine orale libération prolongée, fentanyl dispositif transdermique
 - ✓ Traitement des accès douloureux paroxystique = interdoses
 - Morphine orale libération immédiate, fentanyl libération immédiate (cp buccaux ou sublinguaux)

PCA « Patient controlled analgesia »

- Administration morphine avec une pompe de perfusion :
 - ✓ administration continue
 - ✓ doses supplémentaires à la demande
- Posologie maximale déterminée
- SC ou IV
- Douleurs chroniques (cancérologie)
- Formation spécifique des soignants
- Education thérapeutique des patients

Rotation des opioïdes et équianalgésie

- En cas d'inefficacité ou d'intolérance
→ changement de traitement = « rotation des opioïdes »
- Tableaux d'équianalgésie

Analgésiques	Équivalents posologiques	Rapport d'analgésie
Dextropropoxyphène	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5
Morphine orale	référence étalon	1
Morphine intraveineuse	3,3 mg = 10 mg de morphine orale	3
Morphine sous-cutanée	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine orale	7,5
Buprénorphine	0,2 mg = 6 mg de morphine orale	30
Nalbuphine (SC)	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Fentanyl transdermique	25 µg/h = 60 mg de morphine orale	100 à 150
Oxycodone	10 mg = 20 mg de morphine orale	2

Effets indésirables

- Constipation
 - ✓ Systématiquement prévenue par laxatifs + hydratation et alimentation adaptée (fibres) → éducation du patient
- Nausées, vomissements
 - ✓ Fréquents
 - ✓ Traitements symptomatiques
- Somnolence, vertiges
 - ✓ Très fréquents
 - ✓ Prévenir les patients (conduite de véhicules, risques de chutes)
- Surdosage
 - ✓ Somnolence + dépression respiratoire → interruption du traitement, oxygénothérapie +/- naloxone

Surveillance et arrêt du traitement

- Surveillance

- ✓ Relever les doses administrées (interdoses)
- ✓ Transit intestinal → adapter traitement symptomatique de la constipation si besoin
- ✓ Vigilance et fréquence respiratoire (signes de surdosage)
- ✓ Myosis

- Arrêt du traitement

- ✓ Décroissance progressive des doses → éviter sd de sevrage

Législation

- Stupéfiants
- Règle des 7 - 28 jours
- Carnet à souche
- Relevé nominatif + conditionnement primaire (ex : ampoules)
- Stockage dans un local ou dispositif fermant à clef (coffre)

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.