

Université de Batna 2
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Module de Pharmacie clinique

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

Dr. ACHACHI.N
MAHU EN PHARMACOLOGIE

Année universitaire : 2021-2022

Plan

- Introduction
- Physiopathologie de la douleur : mécanismes et classification
- Les analgésiques : définition et classification
- Les analgésiques non morphiniques
- Les analgésiques morphiniques
- Les co-analgésiques
- Stratégie thérapeutique

INTRODUCTION

La douleur :

« Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite au terme d'une telle lésion. »

Association Internationale de l'Etude de la Douleur

La nociception : processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur.

Physiopathologie de la douleur

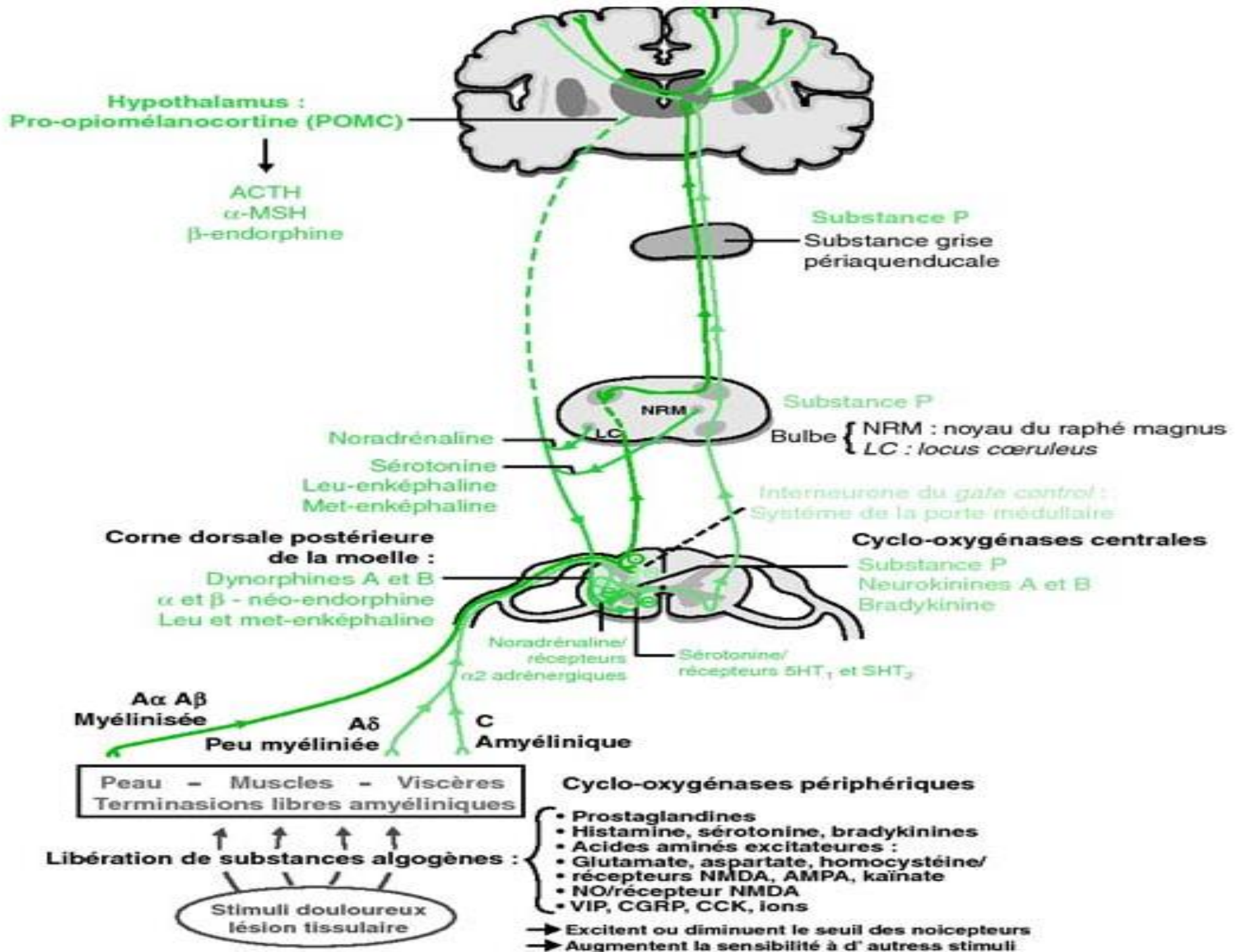
- **Les mécanismes de la douleur**

Mécanismes
périphériques

Mécanismes
médullaires

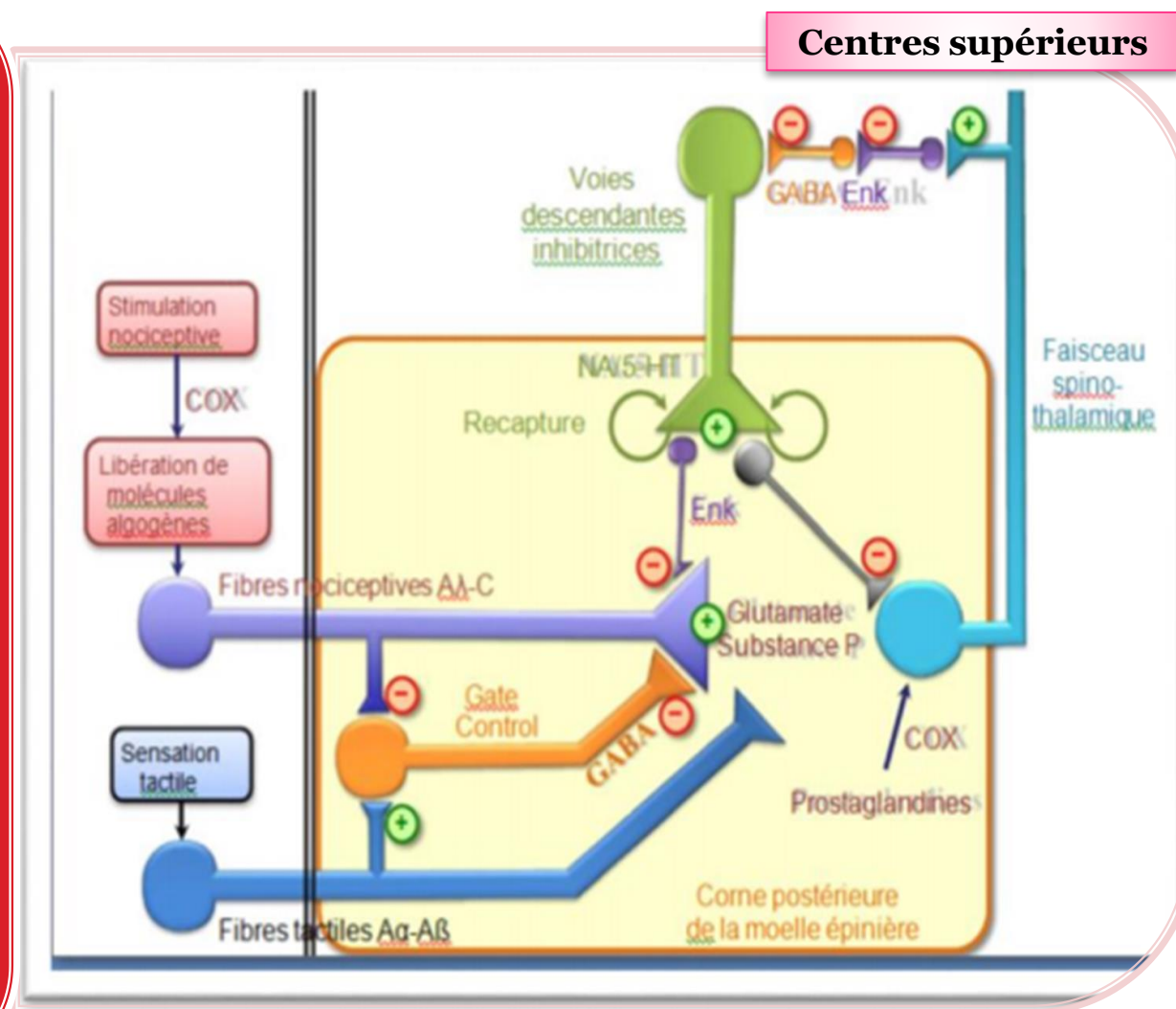
Mécanismes
supraspinaux

Systemes de contrôle



Physiopathologie de la douleur

Systemes de contrôle



Classification des douleurs

Classification temporelle

**Douleur
aigüe :**
récente et
transitoire

**Douleur
chronique :**
plus de 3 à 6
mois

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Rôle	Protection de l'organisme	Pas de rôle positif
Rythme	Ponctuelle de durée limitée	État de durée illimité
Traitement	Cède dès l'instauration du trt antalgique ou tend à s'améliorer d'elle-même	Tend à s'aggraver, résiste aux antalgiques courants
Voie d'administration préférentielle	Administration à la demande parentérale (action rapide, durée bref)	Administration régulière orale

Classification des douleurs

Classification selon le mécanisme physiopathologique

Douleur due à un excès de nociception (D. nociceptive)

Douleur par désafférentation (D. neurogène)

Douleur psychogène

Type de douleur	D. nociceptive	D. neurogène	D. psychogène
Mécanismes	Stimulation excessive des nocicepteurs	Lésion ou destruction d'une structure nerveuse	Somatisation d'un désordre émotionnel
Origine	Lésion inflammatoire, ischémique, ou mécanique (traumatisme), brûlure	Douleurs des amputés, neuropathie diabétique et alcoolique, D. post-zostérienne, névrites, compression tumorale, D. du sida, lésions du SNC (accident vasculaire thalamique, paraplégie, compression...)	Pas de lésion apparente
Traitement	Antalgique ou analgésique	Antiépileptique Antidépresseur	Médicamenteux ou non

Médicaments utilisés dans le traitement de la douleur

ANALGÉSIFIQUES ou ANTALGIQUES

Définition

- Médicaments à action **symptomatique**, qui atténuent ou abolissent la sensation douloureuse sans agir sur les causes de la douleur.

Classification

Analgésiques non morphiniques

- Paracétamol
- Néfopam
- AINS et Aspirine

Analgésiques morphiniques

- Morphiniques faibles +/- Paracétamol : Tramadol, codéine, buprénorphine
- Morphiniques forts (stupéfiants)

Adjuvants = Co- analgésiques

- Glucocorticoïdes
- Antispasmodiques
- ATB
- Tranquillisants (neuroleptiques, anxiolytiques)
- Antidépresseurs
- Antiépileptiques
- Anesthésiques
- Capsaïcine
- Mélange protoxyde d'azote/oxygène (MEOPA)

LES ANALGÉSIFIQUES MORPHINIQUES

Analgésiques centraux ???



Papaver somniferum

**Latex exsudé de la
capsule florale et séchée**



Morphine, de Morphée, le dieu grec du sommeil

- Alcaloïdes naturels dont la **morphine**, la **codéïne**, la **thébaïne**, la **noscapine** et la **papavérine**.

Historique

- Les effets de l'opium (extrait du **pavot = Papaver somniferum**) sont probablement connus depuis plus de 5000 avant J.C..
- **1817 : Sertüner** documente le principe d'extraction du composé actif de l'opium qu'il appela **morphine** → extraction de la **codéine**.
- **Années 1850** : usage de la morphine dans les interventions chirurgicales pdt les guerres.
- **1901** : 1^{ère} injection de la morphine par **Katawa** dans l'espace sous arachnoïdien → anesthésie péridurale
- **1^{ère} moitié du XX^{ème} siècle** : synthèses de différents morphiniques agonistes, antagonistes-agonistes (méthadone, N-allylnormorphine...).
- **Années 1970** : mise en évidence des Rcs opioïdes principaux, μ , δ et κ , puis celle des opioïdes endogènes → les endomorphines par Zadina en 1997.

Classification

Selon l'origine

Composés naturels

Morphine
Codéine
Thébaïne
Noscapine

Composés semi-synthétiques

Dérivés de la thébaine
Oxycodone

Composés synthétiques

Benzomorphanes
(Pentazocine)
Phénylpipéridines
(Fentanyl et congénères, Péthidine)
Diphénylpropylamine
(Méthadone)

Classification

Action pharmacologique

Agonistes purs

Tramadol,
Codéine
Dextropropoxyphène

Morphine

Fentanyl

Hydromorphone

Oxycodone

Péthidine

Agonistes- antagonistes mixtes

Pentazocine

Nalbuphine

Nalorphine

Agonistes partiels

Buprénorphine

Antagonistes

Naloxone

Naltrexone

Substances	Action "mu"	Action "kappa"
Morphine	agoniste	agoniste
Pentazocine	antagoniste	agoniste
Nalbuphine	antagoniste	agoniste
Buprénorphine	agoniste partiel	antagoniste
Fentanyl	agoniste +++	agoniste
Nalorphine	antagoniste	agoniste
Naloxone	antagoniste	antagoniste

Les récepteurs des opioïdes

- **Classification** : selon l'ordre de découverte

Récepteurs δ delta (OP1 ou DOR ou DOP)

- 2 sous-types de Rcs : δ_1 et δ_2
- Distribution restreinte dans le SNC

Récepteurs κ kappa (OP2 ou KOR ou KOP)

- 2 sous-types de Rcs : κ_1 et κ_2
- Distribution moyenne dans le SNC.

Récepteurs μ mu (OP3 ou MOR ou MOP)

- 2 sous-types de Rcs : μ_1 et μ_2
- Distribution large dans le SNC

Récepteur ORL1 (OP4 ou NOR ou NOP)

Autres localisations : tube digestif...

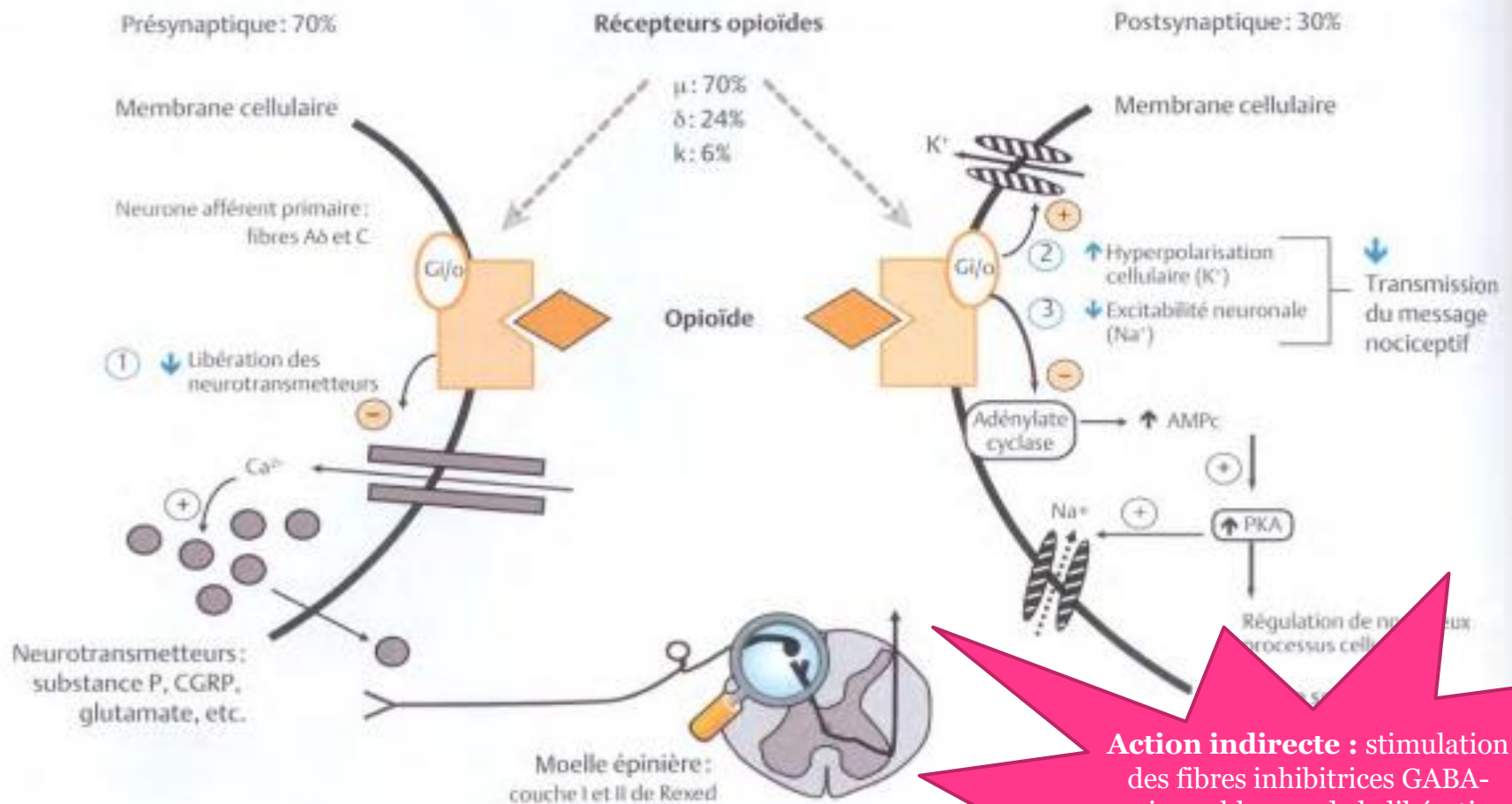
Les opioïdes endogènes

- OE = peptides endogènes : **modulation de la transmission et l'amplification du stimulus douloureux.**

	μ	δ	κ	ORL1
β -endorphine	+++	+++	+++	-
Leu-Enképhaline	+	+++	-	-
Met-Enképhaline	++	+++	-	-
Dynorphine	++	+	+++	-
Orphanine FQ/ nociceptine	-	-	-	+++
Endomorphine 1	++++	-	-	-
Endomorphine 2	++++	-	-	-

Mode d'action des opioïdes au niveau de la moelle (Pré et postsynaptiques)

Mode d'action des opioïdes au niveau de la moelle épinière



AMPc: AMP cyclique; CGRP: calcitonin gene-related peptide; PKA: protéine kinase A.

Actions antalgiques des opioïdes

Action périphérique

Action antihyperalgésique par blocage de la libération antidromique de substance P.



Cerveau

Régulation cérébrale



Tronc cérébral

Régulation supra-spinale



Moelle

Régulation spinale

Action centrale

Actions cérébrales à type d'euphorie, de somnolence inclinant à un état d'indifférence à la douleur.

Activation des voies inhibitrices descendantes → réduction de la transmission du message nociceptif au niveau de la corne dorsale.

Action présynaptique → inhibition de la transmission 1^{er}- 2^{ème} neurone : diminution de la libération de substance P.

Action post-synaptique → diminution de l'activité des neurones nociceptifs ascendants.

Effets pharmacologiques des morphiniques : Analgésie

Production de l'analgésie par action à trois niveaux différents des voies de la douleur :

- Mécanisme d'action central (supraspinal)
- Mécanisme d'action spinal
- Mécanisme d'action périphérique

- ➔ Élévation du seuil de perception de la douleur et modification des réactions à celle-ci.
- ➔ Effet euphorisant : participe à l'amélioration de l'état de douleur.

Effets pharmacologiques des morphiniques autres que l'analgésie

Effets neurovégétatifs

- Effets dépresseur respiratoire
- Effet antitussif
- Effet émétisant
- Myosis
- Hypotension avec bradycardie

Effets périphériques sur les muscles lisses

- Effet anti diarrhéique et constipation
- Effet spasmogène avec \uparrow du tonus des sphincters (pylore, vésical...), et facilitation du bronchospasme

Autres effets

- Sédation, somnolence, euphorie, dépendance...

Effets pharmacologiques des morphiniques

Effets des opioïdes	μ	δ	κ
Analgésie			
-Supraspinale	+++	-	-
-Spinale	++	++	+
-Périphérique	++	-	++
Dépression respiratoire	+++	++	-
Myosis	++	-	++
Motilité gastro-intestinale réduite	++	++	+
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sédation	++	-	++
Dépendance physique	+++	-	+

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption	Distribution	Métabolisme	Excrétion
<p>-Voie parentérale →absorption rapide (douleur aigue)</p> <p>-Voie orale →25% (douleur chronique)</p>	<p>BHE Barrière placentaire T1/2, 2-3h</p>	<p>1er passage ↗ Biodisponibilité 30 à 50% Glucuro- et sulfoconjugaison</p>	<p>Inchangée ou métabolites dans les urines</p>

Intensité de l'effet des opiacés

DCI	Spécialité	Puissance analgésique	T 1/2 (h)	Durée action (h)	Voie d'adm.	posologie (mg)
Morphine	MOSCONTIN®	1	2	4-5	per os IM / SC	60 10
Méthadone		x 1 à 3	15-40	4-6	per os	10-40
Péthidine	DOLOSAL®	x 0,1	3-4	3-5	per os	75-300
Fentanyl	DUROGESIC®	x 100		0,5	IV cutané	0,1
Codéine	CODEINE	x 0,15	3-4	4-6	per os	200
Buprénorphine	TEMGESIC®	x 10 à30	5	4-5	per os	0,4- 0,8
Pentazocine	FORTAL®	x 0,2 à 0,3	4-5	4-6	per os	30-60
Nalbuphine	NUBAIN®	1	2-3	4-6	per os IM	10

L'équianalgésie

Morphine <i>per os</i>	60 mg
Morphine IM ou IV	20 mg
Morphine S/C	30 mg
Hydromorphone <i>per os</i>	8 mg
Fentanyl transdermique	25 µg/24 heures
Oxycodone <i>per os</i>	30 mg
Nalbuphine IM	20 mg

La titration des morphiniques

- Déterminer la dose de morphine, pour un patient natif de morphinique, en cas de douleur, justifiant d'un traitement par antalgique palier 3 (EVA >70) jusqu'à l'obtention d'un seuil analgésique.
- Elle sert aussi à diminuer/éviter les effets indésirables doses dépendant.

Utilisation thérapeutique des morphiniques

Douleurs de forte intensité, après échec d'autres thérapeutiques analgésiques (respecter les paliers de l'OMS).

- **Douleurs chroniques** : d'origine *néoplasique rebelles* aux analgésiques non opioïdes et secondaires (envahissement osseux, nerveux, ou neurologique).
- **Crises hyperalgiques** : coliques hépatiques et néphrétiques, IDM, œdème aigue pulmonaire, embolie pulmonaire, douleurs postopératoires

Effets indésirables

- Constipation
- Dépression respiratoire
- Nausées et vomissements
- Confusion mentale, et cauchemar
- Rétention urinaire
- Hypotension orthostatique
- Sédation (début de trt +++), somnolence, fatigue
- Vertiges, étourdissement (Tramadol)
- Pharmacodépendance, tolérance, sevrage

- **Surdosage** : dépression respiratoire, myosis, hypotension, hyperthermie, coma profond

Tolérance et dépendance

+++ utilisations

- **Tolérance** : accoutumance, ↘ effet suite a une diminution de la sensibilité.
 - **Dépendance** : psychique, physique.
 - **Syndrome de sevrage** (sueurs ,larmolement, hyperthermie, hyperalgie).
- Tout trt par opioïde d'une durée > 1 ou 2 semaine doit être interrompu progressivement par palier

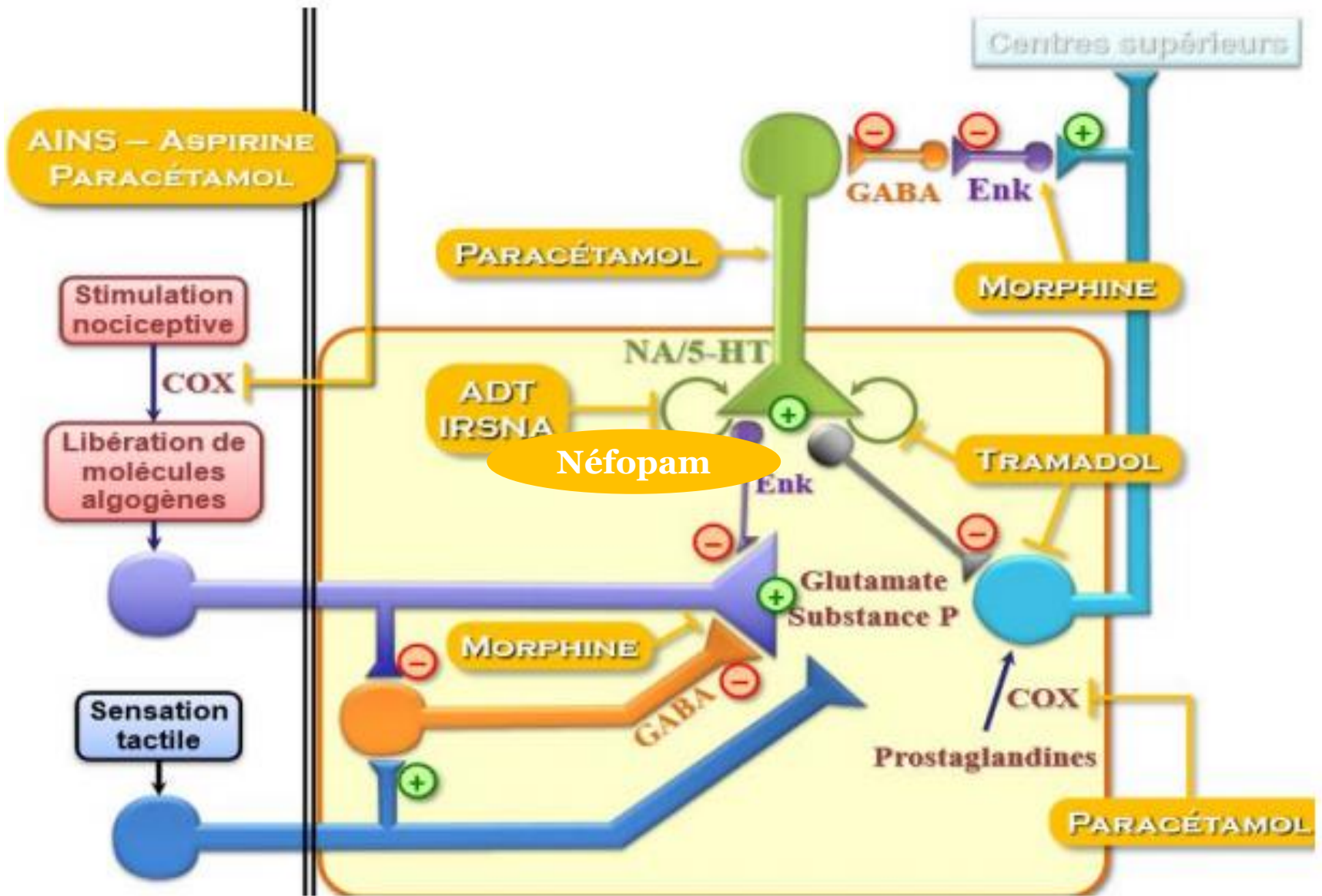
Contre indications

- HS*
- Insuffisance respiratoire
- Insuffisance hépatique grave
- Grossesse, allaitements, et enfants
- Intoxication alcoolique aiguë
- Syndrome abdominal aigu d'origine inconnu
- Hypertension intracrânienne et traumatisme crânien
- Epilepsie non contrôlée

Medts morphinique	Medts associé	Conséquences
Agonistes morphiniques	Naltrexone	AD (CI pour les agonistes du palier III) : ↓ effet antalgique et/ou apparition d'un syndrome de sevrage
	Agonistes-antagonistes morphiniques	
Agonistes-antagonistes morphiniques (Buprenorphine, Nalbuphine)	Morphiniques agonistes de palier III	CI : ↓ effet antalgique
	Morphiniques agonistes de palier II	AD : ↓ effet antalgique
	Morphiniques antitussifs	AD : ↓ effet antalgique ou antitussif
	Méthadone (sevrage aux opiacés)	CI : ↓ effet de la méthadone
	Naltrexone	CI : ↓ effet antalgique et/ou apparition d'un syndrome de sevrage
Péthidine	IMAO non sélectifs, linézolide	CI : syndrome sérotoninergique
Tramadol	Carbamazépine	AD : [] plasmatiques de Tramadol
	IMAO non sélectifs, linézolide	CI : syndrome sérotoninergique

LES ANALGÉSIFIQUES NON MORPHINIQUES

Antalgiques périphériques ???



Le paracétamol (acétaminophène)

- **Antalgique - antipyrétique**
- Mécanisme d'action incertain : action antalgique centrale et/ou périphérique.
- Inhibition de la PGHS (prostaglandine H₂ synthase) sur le site peroxydase (contrairement aux AINS : site COX) + inhibition de la COX-3 et COX-1b.
- Potentialisation de l'activité inhibitrice descendante de la voie sérotoninergique.
- Modulation du système opioïde endogène (concentration des endorphines).

Le paracétamol (acétaminophène)

• Propriétés pharmacocinétiques

Résorption

- Per os ou rectale : rapide et forte (BD supérieure à 80%)
- ↓ par la prise d'aliment et la position allongée.

Distribution

- Très faible liaison aux Prot-P.
- $V_d = 0,9 \text{ l/kg}$

Métabolisme

- Glucuconjugaison (60%), Sulfoconjugaison (30%)
- Desacétylation (10%) : N acétyl para benzo quinone imine (hépatotoxique détoxifié par le glutathion réduit et conjugué à la cystéine)

Élimination

- Urinaire : 90% sous forme de métabolites inactifs.
- $T_{1/2} : 2\text{h}$

Le paracétamol (acétaminophène)

- **Effets indésirables** : bonne tolérance
 - Accidents allergiques « CI »
 - Hépatotoxicité (insuffisants hépatiques « CI », alcooliques, et dénutri)
 - ***Ingestion massive*** : cytolyse hépatique qui peut être mortelle (seuil toxique 10 g / 24h ou 150 mg/kg chez l'enfant) – antidote : N-acétylcystéine

Le néfopam (ACUPAN®)

- **Antalgique pur non morphinique**
- Action centrale par inhibition de la recapture de la dopamine, de la sérotonine et de la NA.
- Faible activité anti cholinergique.

- **Effets indésirables** : sueur, somnolence, nausées, Rons atropiniques.
- **CI** : enfant de moins de 15 ans, antécédents de convulsions, rétention uréthro-prostatique, glaucome / fermeture d'angle.

- Nefopam+AINS: synergie d'action
Nefopam+morphine: épargne morphinique

Aspirine et AINS

Antalgiques – antipyrétiques - anti-inflammatoires

- Acide acétylsalicylique (douleurs osseuses)
- Fénoprofène
- Ibuprofène
- Kétoprofène
- Naproxène
- Acide méfinamique
- Célecoxib

Inhibition de COX et donc la synthèse des PG : ↓
sensibilité des fibres A δ et C aux médiateurs algogènes
(histamine, sérotonine, bradykinines, H⁺, K⁺...)

LES CO-ANALGÉSIFIQUES

Glucocorticoïdes	Prednisone Dexaméthosone	Douleur liée à une compression tumorale ou l'œdème inflammatoire Céphalées par hypertension intracrânienne Douleurs de compression osseuse Autres : sciatalgies, lymphoedèmes, douleurs viscérales et osseuses
Anti-spasmodiques	Phloroglucinol , témonium, mébévérine	Coliques ou spasmes viscéraux provoqués par un cancer colique ou ovarien
ATB		Infections profondes secondaires aux tumeurs Douleurs d'origine pleurale
Neuroleptiques	Chlorpromazine Halopéridol	Douleur accompagnée d'anxiété, d'insomnie ou de contractions musculaires.
Anxiolytiques	Diazépam Lorazépam	
Antidépresseurs	ATD tricycliques : amitriptyline, imipramine, clomipramine IRSNA : venlafaxine, duloxétine	Neuropathies périphériques : douleurs post-zostériennes, neuropathies diabétiques, douleurs des membres fantômes, envahissement néoplasique des racines
Antiépileptiques	Carbamazépine, phénytoïne, clonazépam, prégabaline, gabapentine, topiramate	Douleurs neurologiques : névralgies du trijumeau, douleurs post-zostériennes, neuropathies diabétiques, douleurs de désafférentation fulgurantes, trt de fond de la migraine
MEOPA	Mélange protoxyde de N / oxygène	Actes douloureux de courte durée chez l'adulte et chez l'enfant (petite chirurgie, ponction lombaire, pansements de brûlés ...)
Anesthésiques	Lidocaine Kétamine	Douleurs postopératoires, trt de certaines douleurs chroniques (neuropathiques +++)
Capsaicine		Douleurs neuropathiques



STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Principes et objectifs du trt analgésique

- **Identifier l'étiologie de la douleur** : douleur nociceptive ou bien douleur neuropathiques.
- **Objectif du trt** : diminuer voir supprimer la douleur + prévenir.
- Les sujets qui ont déjà souffert conserve la mémoire de la douleur est sont plus difficile à prendre en charge (composante anxieuse de la douleur mémoire).
- Le trt doit laisser aux patients la possibilité d'être en liaison avec son entourage en ne modifiant pas l'humeur (ni déprime, ni agitation).

Critères de choix d'un analgésique

- **Efficacité**

Elle est fonction de :

- Son caractère aigu ou chronique
- Son intensité
- La nature de la douleur (nociceptive, neurogène ou mixte)

Critères de choix d'un analgésique

Le caractère aigu ou chronique :

- Douleur chronique : trt régulier et préventif.
- Douleur aiguë : à la demande du patient.

Critères de choix d'un analgésique

L'intensité de la douleur : le choix de traitement antalgique se fait en utilisant des paliers successifs en fonction de l'intensité de la douleur.

- L'évaluation de la douleur : échelle verbale d'intensité (0 à 4) + échelle visuelle analogique (EVA).

Critères de choix d'un analgésique

Echelle visuelle analogique (EVA)

Face présentée au patient

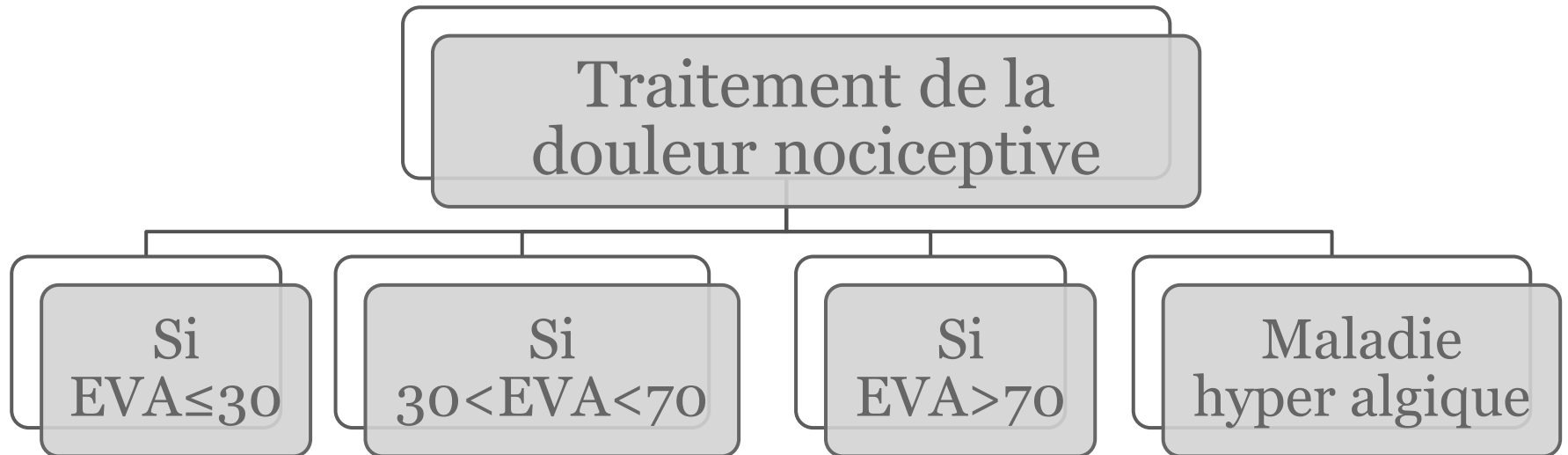


Face vue par le praticien





La conduite thérapeutique :



SI EVA ≤ 30

→ Antalgiques du premier palier

Douleur
soulagée
après 24h?

Oui

Évaluation régulière de la
douleur et l'efficacité du
traitement

Non

Réévaluation et passage
au palier suivant

SI $30 < \text{EVA}$
 ≤ 70

→ Deuxième palier +/- 1^{er} palier

Douleur
soulagée
après 24h ?

Oui

Évaluation régulière de la
douleur et l'efficacité du
traitement

Non

Réévaluation et passage
au palier suivant

SI EVA >70

→ Troisième palier +/- 1^{er} palier

Douleur
soulagée
après 24h ?

Oui

Évaluation de l'observance
et l'efficacité du traitement

Non

Maladie hyperalgique

NATURE DE LA DOULEUR

Douleur neurogène

Antidépresseurs tricycliques

Neuropathie
périphérique

Névralgie
postzotérienne

Douleur neurogène
posttraumatique

Anticonvulsivants

Névralgie
du trijumeau

Douleur neurogène
posttraumatique

± anesthésiques locaux

Neuropathie
périphérique

Névralgie
postzotérienne

± antalgiques opioïdes

Névralgie postzotérienne

Douleur par excès de nociception

Douleurs dentaires, traumatologiques

Douleurs postopératoires

Douleurs rhumatismales

Douleurs viscérales

Brûlures

Palier 1 OMS : antalgique non opioïde

si inefficace

Palier 2 OMS : antalgique opioïde faible
± antalgique non opioïde

si inefficace

Palier 3 OMS : antalgique opioïde
fort ± antalgique non opioïde
± N₂O, kétamine, clonidine,
benzodiazépines, anesthésiques locaux

Douleur mixte (cancer, sida)

Excès de nociception

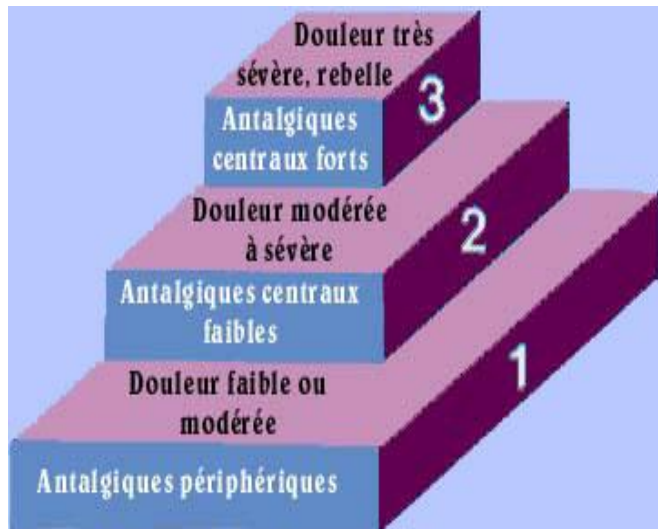
+++ antalgiques
paliers 1, 2 et 3 OMS

+

+

Neurogène

Antidépresseurs tricycliques
ou anticonvulsivants



Co-antalgiques

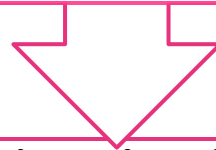
Paliers	Intensité	Critères de choix thérapeutiques
I	Faible	Antalgique non opioïde de niveau I (paracétamol, salicylés, AINS, floctafénine, néfopam) associé éventuellement à des adjuvants non antalgiques.
II	Faible à moyenne	Antalgique opioïde d'action faible (niveau II : codéine, dihydrocodéine, tramadol) avec antalgique non opioïde de palier I et éventuellement des adjuvants (lorsque les médicaments du palier I ne sont plus efficaces).
II bis	Moyenne	Opiïdes agonistes antagonistes (buprenorphine, nalbuphine)
III	Forte	Antalgique opioïde fort par voie orale associé éventuellement à des antalgiques non opioïdes et à des adjuvants (lorsque les médicaments du palier II ne sont plus efficaces).
III bis	Forte	Morphine par voie SC ou IV
III ter	Forte	Morphine par voie péridurale, intrathécale, intracérébro-ventriculaire

Monothérapie en 1^{ère} intention

Tricyclique (clomipramine
, imipramine ,
amitryptiline)

Lidocaine topique (lésion
 focale)

Gabapentine
(prégabaline)

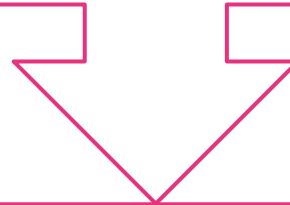


Préconisation

Si inefficacité ou intolérance :

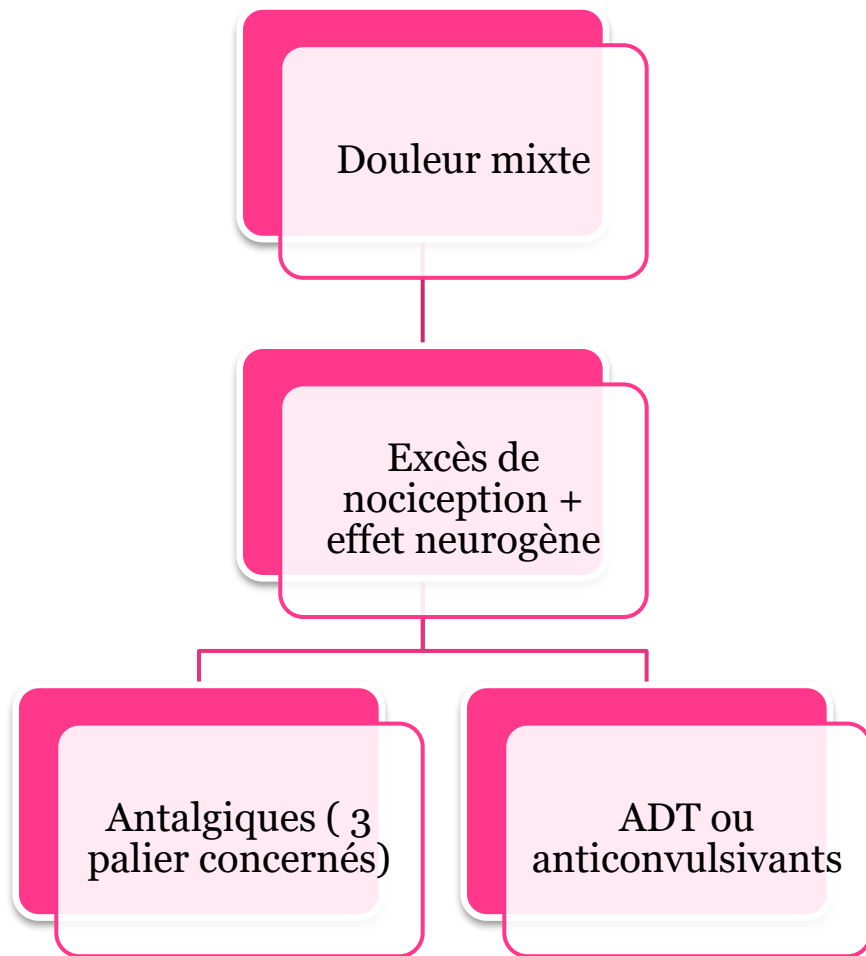
Substitution ou association de 2 classes en 2^{ème} intention

En cas d'intolérance , échec thérapeutique ou CI



Morphine ou IRSNA en 3^{ème} intention , les opioïdes peuvent être utilisées plus tôt dans le cas de la douleur cancéreuse mixte

En cas d'échec: capsaïcine



Les techniques complémentaires au traitement médicamenteux

- Radiothérapie
- Psychothérapie verbale
- L'hypnose
- Techniques de relaxation
- Acupuncture

Conclusion ...

Critères de choix d'un analgésique

- **Tolérance** : il faut respecter certaines règles
 - Respecter les CI.
 - Choisir le produit le mieux toléré, à posologie efficace, et tenir compte de sa pharmacocinétique.
 - Choisir des doses modérée au début.
 - Etre prudent chez les personnes âgées, les enfants, et les femmes enceintes.
 - Bien connaitre les EI des analgésiques, et leurs modalités particulières d'administration.