

UE11 – Parcours – Physio-Pharmaco
Cours 3
20/02/11
Pr Jean Marc Tréluyer
Jean-marc.treluyer@aphp.fr

RT : Diane Privat de Fressenel
RL : Valentine Panaget

Pharmacologie de la variabilité de la douleur

I. Introduction

II. Généralités

- A- Physiologie de la douleur
- B- Classification des antalgiques
- C- Traitement de la douleur sans antalgique

III. Les antalgiques non opiacés

- A- Le paracétamol
- B- Les AINS

IV. Les antalgiques opiacés

- A- La morphine
- B- La codéine

Abréviations : PG=prostaglandines
COX= cyclo-oxygénases
AINS=anti-inflammatoire non stéroïdiens
PK=pharmacocinétique
PD=pharmacodynamique

Mot du RT :

C'est le même cours que celui du S1 en UE2 pharmaco, mais le prof n'a pas insisté sur les mêmes choses donc certains points sont un peu plus développés ! Tout son cours vient du site pharmacomedicale.org, chapitres antalgiques non opiacés et opiacés.

I. Introduction

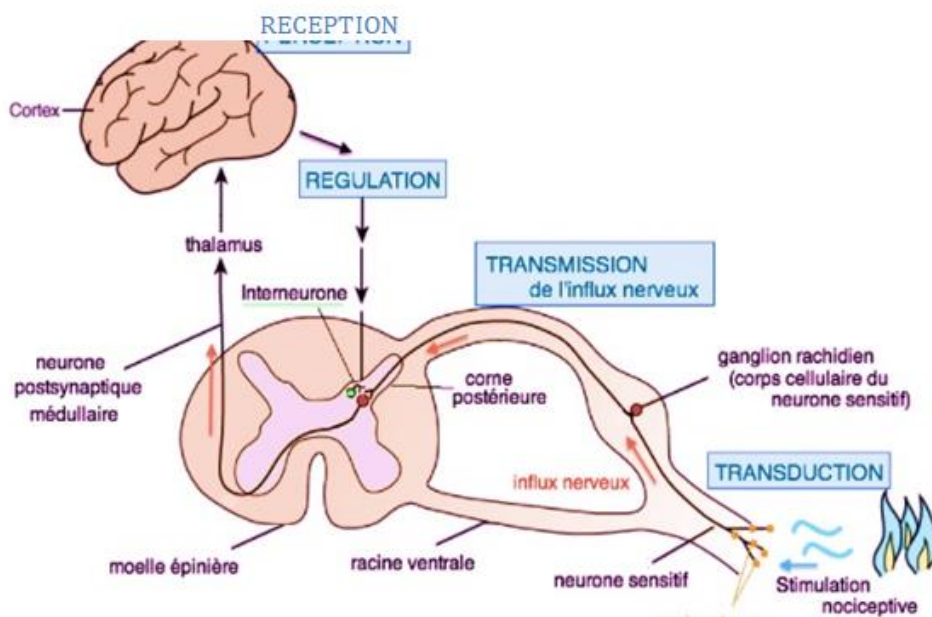
Les principaux facteurs de variabilité de la pharmacocinétique chez les patients sont :

- L'âge (les extrêmes de la vie)
- Le sexe
- Le poids, l'état nutritionnel
- L'alimentation (ex : pamplemousse et millepertuis agissent sur le métabolisme des médicaments)
- Le tabac
- L'alcool
- Les comorbidités
- Les interactions médicamenteuses
- L'observance : 50% des patients chroniques ne prennent pas correctement leur traitement
- La pharmacogénétique

II. Généralités

A- Physiologie de la douleur

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle, subjective et désagréable transmise par le système nerveux. Elle naît d'un **stimulus algogène** : la douleur prend naissance à l'occasion d'une stimulation mécanique, thermique ou chimique de « nocicepteurs », qui sont situés principalement dans la peau, et aussi dans les viscères. Les lésions tissulaires qui ont induit le stimulus douloureux entraînent aussi la libération de **substances algogènes** (histamine, sérotonine, ions H⁺). Les **prostaglandines** combinent leurs effets à ceux des substances algogènes pour renforcer leur action.



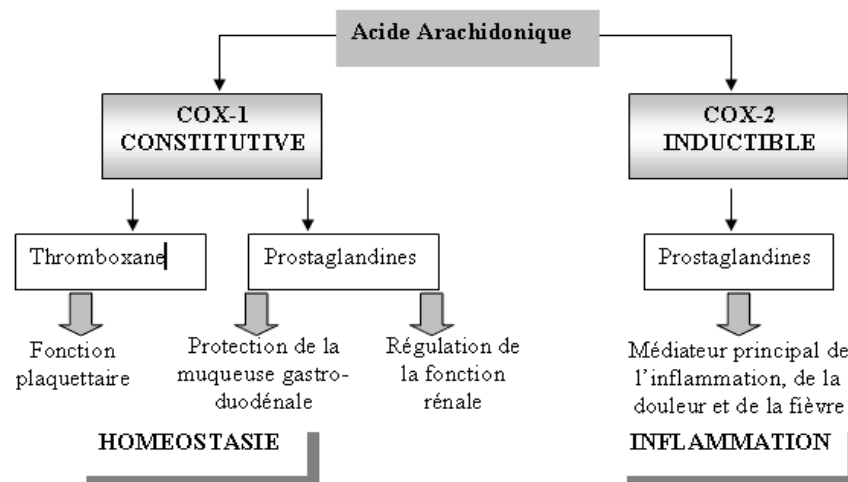
Le nocicepteur est stimulé en périphérie. Cela crée un influx nerveux qui se propage dans le **neurone sensitif**. Celui-ci transmet le signal jusqu'à la **corne dorsale de la moelle épinière** : il y a un premier mécanisme de régulation, grâce à la présence d'interneurones inhibiteurs.

Le signal douloureux est alors intégré : il est mis en commun avec les autres signaux (inhibiteurs ou activateurs) reçus par le corps. Si le signal global dépasse un certain seuil, alors le signal douloureux continue son chemin. Il passe alors dans le **neurone post-synaptique**, puis dans la **moelle épinière**. Il arrive ensuite dans le cerveau où il rejoint le **thalamus** puis le **cortex**, ce qui permet de générer une réponse.

Stimulus douloureux > nocicepteur > création d'un influx nerveux qui se propage dans le neurone sensitif > dans la corne dorsale de la moelle épinière, mécanisme de régulation (interneurone inhibiteur) > neurone post synaptique > moelle épinière > thalamus > cortex > réponse...

Les prostaglandines viennent du métabolisme de l'acide arachidonique. Cet acide produit deux isoformes des cyclo-oxygénases au niveau périphérique :

- La COX1 : **constitutive** : elle a un rôle physiologique. Elle permet la synthèse des PG intervenant dans l'estomac (cytoprotection), les reins (maintien du flux sanguin rénal) et la synthèse du thromboxane A2 (vasoconstriction et agrégation plaquettaire).
 → Son inhibition est donc responsable des effets indésirables des AINS : toxicité gastrique, diminution du flux sanguin rénal et effet antiagrégant plaquettaire.
- La COX2 : **inductible** : elle permet la synthèse des PG intervenant dans les réactions inflammatoires douloureuses.
 → Son inhibition est responsable des effets pharmacodynamiques des AINS : effet anti-inflammatoire ainsi que les effets analgésiques et antipyrétiques.



B- Classification des antalgiques

L'OMS a créé une échelle pour pouvoir classer les antalgiques :

- **Niveau 1 : Antalgiques non opioïdes**, avec un co-antalgique possible pour les douleurs faibles (*Paracétamol, Aspirine, AINS*)
- **Niveau 2 : Opioïdes faibles** pour les douleurs faibles à modérées, avec non opioïde et co-antalgique possible (*Codéine, Tramadol*)
- **Niveau 3 : opioïdes** pour les douleurs modérées à fortes, avec non opioïde et co-antalgique possible (*Morphine, Sufentanyl, Fentanyl*)

Cette échelle n'a pas un grand intérêt médical. En effet, dans la réalité on combine plusieurs antalgiques pour soigner la douleur. De plus les opioïdes intermédiaires (de niveau 2) ne sont plus vraiment utilisés de nos jours à cause d'effets indésirables et de contre indications.

Pour savoir comment traiter la douleur, on doit l'évaluer au préalable. Cela se fait grâce à des échelles :

- Echelle Visuelle Analogique (EVA) : réglette munie d'un curseur que l'on donne au patient, allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable). Le patient s'évalue lui-même : c'est une **auto-évaluation**. Cette échelle permet surtout de **suivre l'évolution du traitement** : s'il fonctionne le patient pourra baisser le curseur (les chiffres en eux-mêmes n'ont pas une grande valeur puisque la douleur est subjective).
- EVENDOL : échelle d'observation adaptée aux enfants de moins de 6 ans et aux patients inconscients (coma etc). C'est une hétéro-évaluation puisque cette échelle se base sur l'observation du patient par quelqu'un d'autre.

C- Traitement de la douleur sans antalgique

De nombreux moyens non médicamenteux existent pour lutter contre la douleur :

- Immobilisation du membre en cas de fracture
- Distraction du patient (IPad dans les services d'urgences pédiatriques)
- Eau sucrée chez les enfants : l'utilisation de glucose avec une tétine a un effet antalgique dont l'efficacité a été mise en évidence scientifiquement (placebo < sucre < tétine < tétine + sucre)

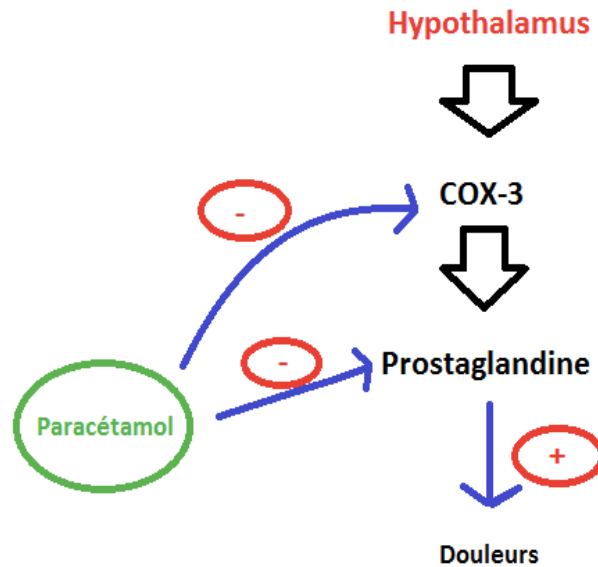
Autres moyens de prise en charge de la douleur :

- Analgésique local (crème EMLA) : pour les ponctions veineuses ou artérielles
- MEOPA (protoxyde d'azote) : analgésique de surface avec un discret effet sédatif. Action rapide et utilisation très sûre car il a l'avantage de n'agir qu'au moment de l'inhalation dans provoque d'effets indésirables.

III. Les antalgiques non opiacés

A- Le paracétamol

Le paracétamol agit sur un troisième type de COX, les COX3. Il a peu d'action anti-inflammatoire car il n'a pas d'action périphérique. **Son mode d'action est central** (spinal ± supra-spinal), préférentiellement au niveau hypothalamique où il empêche la production des prostaglandines responsables de la fièvre (effet anti-pyrétique central) et de la sensibilisation des nocicepteurs périphériques (effet antalgique périphérique).



Le risque principal avec le paracétamol, est **l'intoxication au NAPQI** (N-acétyl-parabenzoinone-imine), un métabolite créé par les enzymes hépatiques. Le NAPQI est neutralisé par conjugaison avec le **glutathion hépatocytaire**, donneur de radicaux thiols (stocks de glutathion de 10 à 15 grammes chez l'adulte). Si les stocks de glutathion sont insuffisants pour neutraliser le NAPQI, le risque est une nécrose hépatique aiguë, potentiellement mortelle. Le traitement en cas d'intoxication au NAPQI est le N-acétylcystéine, qui est un donneur de thiols (comme le glutathion).

Il existe une variabilité pharmacocinétique importante de la tolérance au paracétamol. En effet, sa métabolisation en NAPQI dépend surtout de :

- Intoxication chronique à l'alcool, qui entraîne une induction du CYP2E1 qui se charge de transformer le paracétamol en NAPQI
- Malnutrition : stocks de glutathion insuffisants, moins de détoxification du NAPQI
- Age : personnes âgées : moins de réserve en glutathion ; enfants : on a à la fois une immaturité du CYP450 donc un risque moindre de former du NAPQI mais en même temps on a moins d'enzymes pour détoxifier le NAPQI produit.

Les métaboliseurs lents/rapides et la pharmacogénétique (polymorphismes génétiques) n'ont pas un rôle très important dans la variabilité de métabolisation du paracétamol.

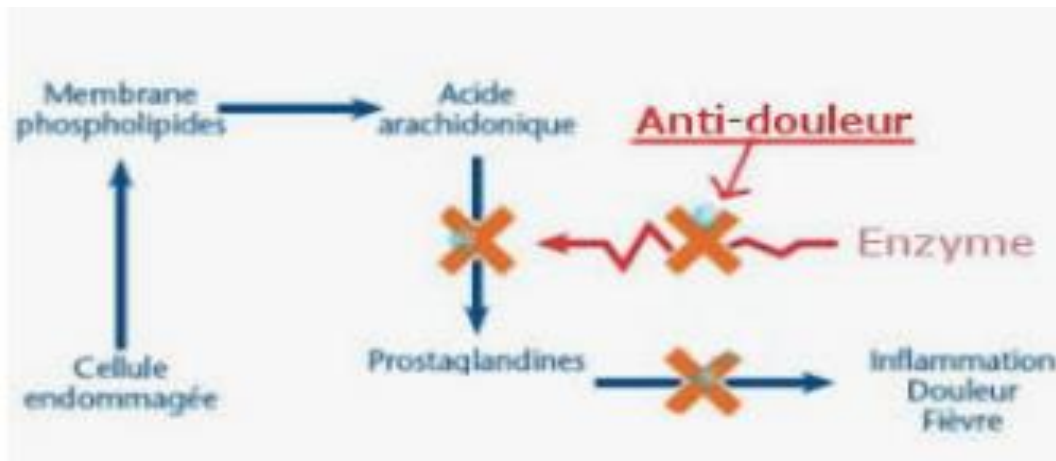
Une intoxication au paracétamol peut aussi avoir lieu chez les enfants, quand un médicament pédiatrique n'a pas été prévu (particulièrement dans les pays du sud) et que les parents ne font que diviser la dose administrée par le poids de l'enfant (++) hépatite sans fièvre : caractéristique intoxication iatrogène).

B- Les AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont définis par opposition aux corticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens). Les AINS sont des médicaments destinés à prévenir ou à contenir les manifestations inflammatoires. Ils ont une action uniquement symptomatique en agissant sur la physiopathologie de l'inflammation, sans agir sur son étiologie qui devra être traitée à part.

C'est une classe pharmacothérapeutique hétérogène très utilisée aussi bien en prescription qu'en automédication dans des syndromes aigus ou des affections chroniques, notamment rhumatismales.

Tous les AINS possèdent des propriétés communes : **anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiagrégant plaquettaires** (les coxibs ne possèdent pas cette dernière propriété).



Les AINS inhibent les COX1 et 2. Le but de ces AINS est de diminuer la production de PG et donc limiter le signal douloureux trouvé en périphérie, au niveau des nocicepteurs. **Ils agissent donc sur la douleur périphérique.** Malheureusement les AINS ne sont pas spécifiques d'une COX, on inhibe donc à la fois COX2, qui est la COX de l'inflammation, et COX1, responsable des effets indésirables de ces médicaments (ex : ulcère car muqueuse gastroduodénale moins protégée).

Ainsi, les AINS possèdent de nombreux effets indésirables principalement en lien avec les effets de COX1 constitutive :

- Reins : diminution du flux sanguin rénal et donc atteinte de la fonction rénale
- Estomac : toxicité gastrique
- Vaisseaux : vasoconstriction
- Plaquettes : effet antiagrégant plaquettaire

Mais aussi d'autres effets indésirables comme la toxicité fœtale.

Il existe de nombreuses molécules différentes d'AINS. Leur demi-vie est de 2 à 72h, elle varie énormément en fonction de la molécule choisie. Ils ont une bonne biodisponibilité et un **métabolisme hépatique.**

Les propriétés pharmacocinétiques sont fonction des molécules donc le rythme d'administration sera fonction de ses propriétés pharmacocinétiques.

La variabilité dépend de :

- Pharmacogénétique : polymorphismes génétiques de CYP2C9, CYP2C19 (variabilité très importante surtout pour les anticoagulants oraux)
- Observance
- Etat nutritionnel
- Sexe
- Comorbidités : Insuffisance hépatique
- Interactions médicamenteuses : avec anticoagulants, aspirine, médicaments à tropisme rénal : diurétiques, inhibiteur de l'enzyme de conversion

Rappel : interaction PK : modifie les concentrations ; interaction PD : modifie les effets-> exemple d'effet d'interaction PD sur les AINS : ulcères, atteintes rénales (+aminosides : effets synergiques)

- Age : nouveau né : la demi-vie augmente donc il existe plus de risque d'intoxication. Il y a aussi un risque de fermeture du canal artériel prématurée, avant la naissance, si on administre un AINS à une femme enceinte en fin de grossesse. Ces médicaments sont donc aussi utilisés pour le fermer chez les nouveau-nés mais aussi inconvénient : induit vasoconstriction des vaisseaux rénaux -> insuffisance rénale

IV. Les antalgiques opiacés

A- La morphine

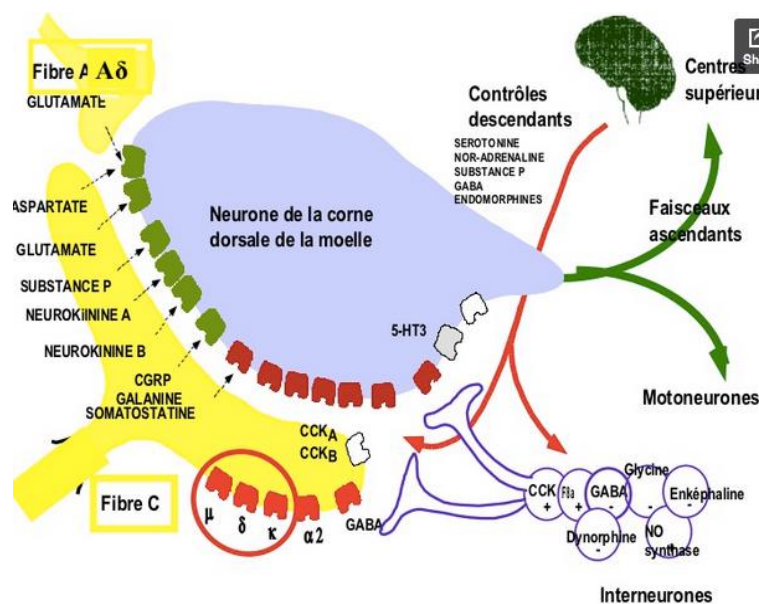
La morphine est l'analgésique de référence. Purifié pour la première fois en 1820, elle a été à l'origine de la découverte des récepteurs opioïdes. Elle est extraite de l'opium obtenu par incision des capsules de pavot.

Les morphiniques agissent sur les récepteurs morphiniques (μ , Kappa et delta) en les activant. Ces récepteurs ont une répartition différente dans l'organisme et des activités en partie différentes. Il n'existe pas de spécificité absolue permettant de dissocier les effets des morphiniques sur les récepteurs mu, kappa et delta.

Il existe, pour ces récepteurs :

- **Agoniste complet** : *ex* : *morphine*
- **Agoniste partiel** : effet moins important que pour l'agoniste complet *ex* : *methadone*, *buprénorphine*
- **Antagoniste complet** : antagonise les effets sur tous les sous-types de récepteurs : *naloxone*.

Les morphiniques vont entraîner une diminution du passage des neurotransmetteurs douloureux (aspartate, glutamate etc). **Ils agissent au niveau de la corne postérieure de la moelle** (là où sont situés les récepteurs). La demi-vie de la morphine est de l'ordre de 4 heures et la durée de l'analgésie d'environ 4 à 5 heures



Modes d'absorption :

- Orale : biodisponibilité de l'ordre de 30% avec un effet de premier passage hépatique, grande variabilité interindividuelle
- Voie respiratoire : fumeurs d'opium
- Voie parentérale : sous cutanée ou intraveineuse en fonction du contexte
- La morphine est lipophile donc passe mieux la barrière hémato-encéphalique que son métabolite

Pharmacocinétique : **VARIABILITE ++++++**

- Métabolisme hépatique : **glucuroconjugaison** → variabilité +++
- Le métabolite obtenu = **Morphine 6 glucuronide** a une activité comparable voir supérieure à celle de la morphine et peut s'accumuler chez les insuffisants rénaux, ce qui peut être **très dangereux +++**

La pharmacocinétique de ces morphiniques est extrêmement **variable** et dépend beaucoup du patient. Cette variabilité dépend principalement des comorbidités (insuffisants rénaux), de l'âge (métabolisation plus faible pour les âges extrêmes, moins de glucuroconjugaison faite) et de l'état nutritionnel du patient (en revanche dépend peu de la pharmacogénétique).

Mot du RT : Ce qui suit est un rappel du cours du T1, le prof n'a pas insisté dessus.

L'effet antalgique de ces médicaments est très puissant : ils calment la plupart des syndromes douloureux. En effet les morphiniques augmentent le seuil de perception à la douleur, la sensibilité aux stimuli nociceptifs est diminuée de manière spécifique sans modification des autres perceptions. Ils modifient aussi la perception douloureuse (détachement/douleur) et diminuent les réactions à la douleur.

Les effets indésirables sont cependant nombreux :

- Effet comportemental :

-Malade : somnolence avec une certaine euphorie, impression de bien être, une indifférence aux ennuis

-Sujet normal qui ne souffre pas : dysphorie avec anxiété, nausées, vomissements

- Effet central :

-Somnolence avec une certaine euphorie, impression de bien être, une indifférence aux ennuis

-Dysphorie avec anxiété

-Dépresseur respiratoire : sur fréquence respiratoire et volume courant

-Antitussif, favorise l'encombrement bronchique

-Nausées, vomissements

- Autres EI :

-Risque d'interactions médicamenteuses (ex : pansements gastriques)

-Diminution du péristaltisme digestif d'où une constipation

-Effet spasmogène sur les voies biliaires

-Myosis : signe +++ dans les intoxications à la morphine

-Effets cardiovasculaires : hypotension par vasodilatation périphérique

-Convulsions à forte dose

-Dépendance et Tolérance :

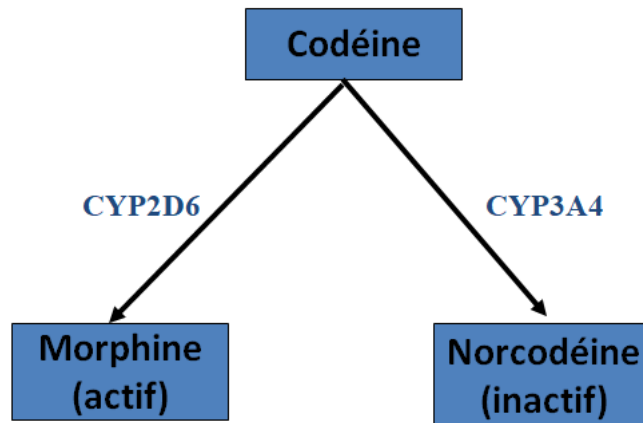
- Tolérance : nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet
- Dépendance : psychique et physique se traduisant par un syndrome de sevrage
 - Anxiété, appréhension
 - Lacrymation, rhinorrhée, toux, sueurs
 - Insomnie, céphalées, mydriase, hypertension

- Idée ancienne : Essentiellement chez les toxicomanes, moins chez les patients mais cela est faux

B- La codéine

La codéine est métabolisée par deux cytochromes et ne donnent pas les mêmes métabolites :

- Le CYP2D6 la métabolise en **Morphine (actif)**
- Le CYP3A4 la métabolise en **Norcodéine (inactif)**



Ce métabolisme va être variable en fonction principalement de la pharmacogénétique : cela dépend du nombre de copies du CYP2D6.

- Les métaboliseurs lents, qui vont avoir peu de copie du CYP2D6, vont donc principalement métaboliser la codéine en norcodéine, métabolite inactif.
- Les métaboliseurs rapides vont créer autant de norcodéine que de morphine à partir de la codéine.
- Les métaboliseurs ultra-rapides (plus de copies de CYP2D6 que normalement) vont principalement métaboliser la codéine en morphine, ce qui peut être dangereux et entraîner les mêmes effets indésirables que la morphine.

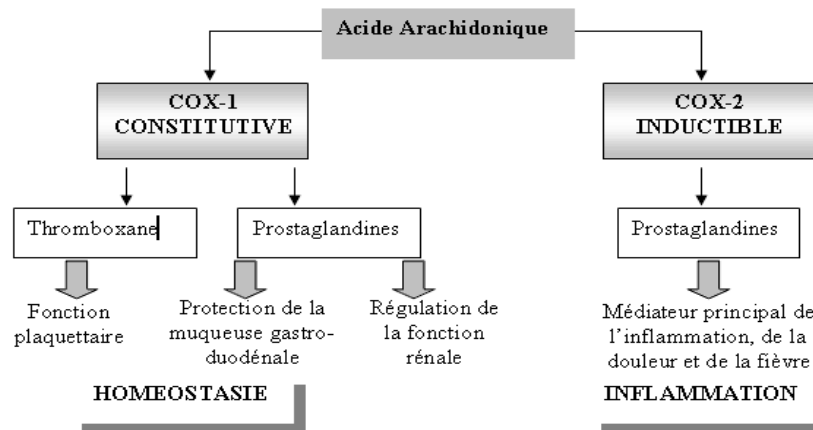
La codéine n'est plus très utilisée de nos jours, on l'a d'abord remplacée par le tramadol, mais la métabolisation de ce médicament dépend aussi de polymorphismes du CYP2D6 : **variabilité interindividuelle** très importante ce qui fait que certains patients faisaient des malaises sévères quand d'autres ne ressentaient aucun effet. Ces deux médicaments sont donc peu utilisés de nos jours.

Fiche récapitulative : Pharmacologie de la variabilité de la douleur

Généralités

-La douleur naît d'un stimulus **algogène**

-Stimulus douloureux > nocicepteur (en périphérie) > création d'un influx nerveux qui se propage dans le neurone sensitif > dans la corne dorsale de la moelle épinière, mécanisme de régulation (interneurone inhibiteur), dépasse un certain seuil > neurone post synaptique > moelle épinière > thalamus > cortex > réponse...



-Classification des antalgiques par échelle de l'OMS mais sans grand intérêt médical :

Niveau 1 : antalgiques non opioïde->douleur faible

Niveau 2 : faibles opioïdes->douleur faible à modérée

Niveau 3 : opioïdes->douleur modérée à forte

-Echelle pour évaluer la douleur : EVA : par **auto-évaluation**. Cette échelle permet surtout de **suivre l'évolution du traitement**. (+EVENDOL->enfants de moins de 6ans)

- Traitement de la douleur sans antalgique : Immobilisation du membre en cas de fracture, distraction du patient, eau sucrée chez les enfants, analgésique local, MEOPA (protoxyde d'azote)

Antalgiques non opiacés :

A- Le paracétamol

Agit sur les **COX3**. Il a peu d'action anti-inflammatoire car il n'a pas d'action périphérique. Son mode d'action est **central**, empêche la production des prostaglandines responsables de la fièvre (effet antipyrétique central) et la sensibilisation des nocicepteurs périphériques (effet antalgique).

Le risque principal avec le paracétamol, est l'intoxication au **NAPQI** : éliminé par conjugaison avec le **glutathion** hépatocytaire.

Variabilité pharmacocinétique importante :

- Intoxication chronique à l'alcool -> induction du CYP2D1 qui se charge de transformer le paracétamol en NAPQI

- Malnutrition ->stocks de glutathion insuffisants, moins de détoxification du NAPQI

- Age : personnes âgées -> moins de réserve en glutathion ; enfants

Si enfant avec hépatite sans fièvre : intoxication au paracétamol

B- Les AINS

-Propriétés : **anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires.**

-Les AINS inhibent les **COX1 et COX2** pour diminuer la production de PG et agissent sur la douleur **périphérique**. Malheureusement les AINS ne sont pas spécifiques d'une COX, on inhibe donc à la fois COX2, qui est la COX de l'inflammation, et COX1, responsable des effets indésirables de ces médicaments.

Nombreux effets indésirables principalement en lien avec les effets de COX1 constitutive :

- Reins : diminution du flux sanguin rénal et donc atteinte de la fonction rénale
- Estomac : toxicité gastrique
- Vaisseaux : vasoconstriction
- Plaquettes : effet antiagrégant plaquettaire

Mais aussi d'autres effets indésirables comme la toxicité fœtale.

-Leur demi-vie est de 2 à 72h et varie en fonction de l'AINS.

-Bonne biodisponibilité et métabolisme hépatique.

La variabilité dépend de :

- Pharmacogénétique : polymorphismes génétiques de CYP2C9, CYP2C19
- Observance
- Etat nutritionnel
- Sexe
- Insuffisance hépatique
- Interactions médicamenteuses : anticoagulants, aspirine, médicaments à tropisme rénal : diurétiques, inhibiteur de l'enzyme de conversion
- Age : nouveau-né : risque d'intoxication. + avant la naissance : risque de fermeture du canal artériel prématurée si on administre un AINS à une femme enceinte.

Antalgiques opiacés :

A- La morphine

=Analgésique de référence : entraîne une diminution du passage des neurotransmetteurs douloureux en agissant au niveau de la corne postérieure de la moelle.

Les morphiniques agissent sur les récepteurs morphiniques (mu, kappa et delta) en les activant.

Il existe, pour ces récepteurs :

- Agoniste complet
- Agoniste partiel : effet moins important que pour l'agoniste complet
- Antagoniste complet : antagonise les effets sur tous les sous-types de récepteurs

Pharmacocinétique : VARIABILITE ++++++

- Métabolisme **hépatique** : **glucuroconjugaison** -> variabilité +++
- Le métabolite obtenu =**Morphine 6 glucuronide** a une activité comparable voir supérieure à celle de la morphine et peut s'accumuler chez les **insuffisants rénaux**, ce qui peut être très dangereux +++

->Cette variabilité dépend principalement des comorbidités (insuffisants rénaux+++), de l'âge et de l'état nutritionnel du patient.

B- La codéine

- Le **CYP2D6** la métabolise en **Morphine** (actif)
- Le **CYP3A4** la métabolise en **Norcodéine** (inactif)

Forte variabilité interindividuelle : selon le métabolisme : lent, rapide, ultra-rapide