

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



Année 1990

Thèse n° 12

**LES ANTALGIQUES :
ETUDE PHARMACOCHEMIQUE,
UTILISATION AU C.H.R.U DE LIMOGES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 5 Février 1990

PAR

Cécile TIXIER

née le 25 Janvier 1967 à LA CHATRE (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD, _____ Président

Monsieur EA KIM, Maître de Conférences _____ Juge

Mademoiselle JAVERLIAT, Pharmacien-Chef C.H.R.U. _____ Juge

Monsieur BERTIN, Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux _____ Juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2e Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOU Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A Monsieur BUXERAUD, Professeur de Chimie Thérapeutique,
qui m'a aidée et encouragée dans l'élaboration
de cette thèse.

En souvenir de la qualité de son enseignement,
qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de ma gratitude.

A Mademoiselle JAVERLIAT, Pharmacien-Chef des Hopitaux,
qui m'a apporté son concours avec disponibilité
et bienveillance,
qui m'a fait l'honneur de me juger.
Qu'elle veuille bien trouver ici l'assurance
de ma reconnaissance.

A Monsieur BERTIN, Chef de Clinique Assistant du Service
de Rhumatologie,

A Monsieur EA KIM, Maître de Conférences,
qui m'ont fait l'honneur de me juger.
Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression
de mes remerciements.

Nous tenons à remercier particulièrement :

Monsieur le Professeur J.J BOUQUIER,

Monsieur le Professeur F.BONNAUD,

Madame CHASSAING, Pharmacien-chef au C.H.S Esquirol

pour leur accueil et leur enseignement durant notre année
hospitalo-universitaire.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ici ma reconnaissance
et mon profond respect.

les médecins et externes en médecine,

les infirmières,

les malades

qui ont eu la gentillesse de bien vouloir participer à la
réalisation de l'enquête.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mes remerciements.

A mes parents, à ma soeur,

A ma famille,

A mes amis.

P L A N

INTRODUCTION

HISTORIQUE

1^{ère} PARTIE : LA DOULEUR.

I-Définition

II-Bases anatomophysiologiques de la douleur

A-Les récepteurs périphériques

B-Les fibres périphériques

C-Les neurones de la corne dorsale

D-Les voies ascendantes

III-Contrôle de la douleur

A-Le contrôle segmentaire

B-Le contrôle suprasegmentaire

IV-Différents types de douleurs

A-Douleurs aiguës, douleurs chroniques

B-Physiopathologie des douleurs

C-La douleur cancéreuse

V-Méthodes d'évaluation de la douleur

A-Les échelles unidimensionnelles

B-Les échelles comportementales

C-Les questionnaires d'adjectifs

2^{ème} PARTIE : LES ANTALGIQUES.

Chapitre I : Les antalgiques centraux morphiniques

A-Rappels physiologiques

1-récepteurs morphiniques

2-endomorphines

B-Propriétés pharmacologiques

1-action sur le système nerveux central

2-actions périphériques

C-Tolérance et dépendance

D-Pharmacocinétique

1-résorption

2-diffusion plasmatique et distribution tissulaire

3-métabolisme

4-élimination

E-Indications thérapeutiques

1-indications analgésiques

2-autres indications

F-Effets indésirables

1-effets secondaires fréquents

2-effets secondaires rares

G-Précautions d'emploi et contre-indications

1-les affections respiratoires

2-les affections hépatiques

3-les affections rénales et urinaires

4-les affections abdominales

5-les affections endocriniennes

6-précautions d'emploi en rapport avec l'âge

7-précautions d'emploi en rapport avec le terrain

H-Intéactions médicamenteuses

1-intéactions médicamenteuses majeures

2-associations médicamenteuses à surveiller

I-Intoxication

1-intoxication chronique

2-intoxication aiguë

J-Formes pharmaceutiques de la morphine

1-la forme orale

2-la forme rectale

3-la forme injectable

K-Les agonistes morphiniques purs

1-dérivés de la péthidine

2-dérivés de la méthadone

3-dérivés du morphinane

L-Les antagonistes utilisés en cas de surdosage morphinique

1-la naloxone

2-la nalorphine

M-Les agonistes-antagonistes utilisés comme antalgiques

1-pentazocine

2-nalbuphine

3-buprénorphine

N-Les antalgiques morphiniques mineurs

1-la codéine

2-le dextropropoxyphène

Chapitre II : Les antalgiques centraux non morphiniques

A-Le nefopam

B-Les psychotropes

1-les anti-dépresseurs tricycliques

2-les neuroleptiques

3-les benzodiazépines

4-substances utilisées uniquement lors de douleurs neurologiques

Chapitre III : Les antalgiques périphériques

A-Les antalgiques anti-pyrétiques, anti-inflammatoires

1-acide acetylsalicylique et dérivés

2-dérivés de l'acide propionique

B-Les antalgiques anti-pyrétiques

1-dérivés du para-amino-phénol

2-dérivés de la pyrazolone

C-Les antalgiques pratiquement purs

1-la glafénine et dérivés

2-la clométacine

Chapitre IV : La démarche du praticien

A-Douleurs aiguës ou subaiguës

B-Douleurs chroniques

Chapitre V : Traitement de la douleur cancéreuse

A-Traitements à visée étiologique

B-Traitements à visée symptomatique

3^{ème} PARTIE : PRESENTATION ET RESULTATS DE L'ENQUETE.

I-Modalités de l'enquête

A-Les services

B-Entretien avec les malades

C-Entretien avec l'équipe soignante

D-Avis des prescripteurs

II-Résultats de l'enquête

A-Les malades et leur traitement antalgique

B-L'équipe médicale

III-Consommation d'antalgiques à l'hôpital

IV-Conclusion de l'enquête

CONCLUSION GENERALE

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Dès l'origine, l'Homme s'est acharné à vaincre la douleur, si commune et pourtant si subjective.

Considérée comme un signal d'alarme par les séméiologistes, la douleur permet la description et le diagnostic de nombre de maladies.

Le médecin va chercher à agir sur la cause, alors que le malade ne réclamera souvent que son soulagement.

La thérapeutique antalgique apparaît donc primordiale, de part sa nécessité et son efficacité.

La douleur est très présente dans l'univers hospitalier, plus ou moins intense ou durable, toujours accompagnée de troubles psychologiques.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier les thérapeutiques antalgiques, et leur utilisation au C.H.R.U de Limoges.

" Sois sage, ô ma douleur
Et tiens-toi plus tranquille ".

Ch. Baudelaire.

HISTORIQUE

L'Histoire de la douleur humaine appartient à l'Histoire de la souffrance humaine.

Avec l'apparition du monothéisme biblique, l'univers démythifié se trouve transcendé par un Dieu qui fait "l'Homme à son image". Naît alors l'association douleur-malheur et malheur-pécher.

Dans les racines indo-européennes, on retrouve les deux racines principales qui donnent le mot "douleur" : la racine "del", "dolere": éprouver de la douleur, avoir mal, souffrir (physiquement et moralement); la racine "kwei" qui évoque l'idée de faire payer et qui donne en grec "poine"=la rançon, en latin "poena" et "punire", en français "peine", en anglais "pain" et en espagnol "pena". De même, il faut remarquer que le mot "mal" a eu deux significations : en effet, "j'ai mal" exprime la douleur physique mais fait aussi référence au "malum" : le châtement. (61).

Cependant, Dieu pardonne et a mis près de l'Homme un allié pour combattre la douleur : les plantes.

Hippocrate, dans la Grèce Antique, avait déjà venté les vertus calmantes de la jusquiame, de l'opium, et de la mandragore. Aristote (384-322 av J.C) pensait que la douleur, "variété de sentiment, n'ayant pas plus de localisation que le plaisir", était "rattachée à la psychologie". (47).

Au contraire, les Stoïciens, indifférents à la douleur, déclamaient : "supporte et tais-toi".

Les plus anciens médicaments contre la douleur sont l'opium et une potion de vin de mandragore, préconisée au 1^{er} siècle par Dioscoride.

Au Moyen-Age, Avicenne (980-1027) remettait en question la théorie d'Aristote, considérant la douleur, comme un signe évident d'une blessure ou d'une maladie (47), comme une sensation possédant une topographie propre, donc du domaine de la physiologie. (48).

Au XVI^e siècle, Valérius Cordius découvrait un liquide volatil, le Vitriol doux, qui n'est autre que l'éther... Dès 1670, la mandragore est détrônée par le laudanum de l'anglais Sydenham qui déclarait alors : "parmi les remèdes qu'il a plu à Dieu Tout-Puissant de donner à l'Homme pour soulager ses souffrances, aucun n'est aussi universel et efficace que l'opium". (47). En effet, au XVIII^e siècle, il se fait un grand usage de l'opium : Vogler utilise sa "mixatura antalgica", fortement opiacée, dans les accouchements et le tétanos. (48). Derosme obtient un sel riche en alcaloïdes et Sertumer isole la morphine en 1803.

En 1847, Simpson utilise l'anesthésie au chloroforme pour la première fois(2). La morphine a déjà fait ses preuves, mais son abus fait des victimes: Nietzsche, Daudet, Maupassant resteront de célèbres morphinomanes.

En 1829, Leroux, pharmacien français, a isolé la silicine à l'état pur et en 1859, Hoffman, chimiste de l'usine Bayer, découvre l'acide acétylsalicylique, devenu aspirine en 1899 (A pour acétylation, spirine pour spirée).(2,14).

Au XX^e siècle, c'est la poursuite de l'éradication de la douleur dans la vie de l'occidental, avec des découvertes capitales concernant l'anatomie et la physiologie de la douleur. Après 1945, de nouveaux antalgiques apparaissent grâce à l'éclosion de la chimie moderne et en 1975, Hugues et Kosterlitz découvrent les endorphines et les enképhalines, laissant encore beaucoup de labeur et d'espoir aux pharmacologues.

La théorie d'Aristote est à nouveau remise en cause par Soulaïrac en 1972, celui-ci considérant le comportement face à la douleur non pas comme un simple phénomène physiologique, mais comme un phénomène psychophysique.(48).

PARTIE I

LA DOULEUR

I-DEFINITION

Dans notre conscience ou notre subconscient, la douleur signifie la maladie, et la maladie, si elle est grave signifie la mort. Ceci justifie notre refus de la douleur et la panique qu'elle fait naître en nous.

La douleur peut être définie comme "sensation désagréable et expérience émotionnelle en relation avec une menace réelle ou potentielle pour l'intégrité physique", ou décrite en ces termes.

Parallèlement, l'analgésie est une "absence de douleur lors d'une stimulation nociceptive".

Tout membre du corps médical a le devoir de mettre en oeuvre ses compétences pour soulager celui qui souffre. Il dispose de la thérapeutique; qu'il fasse preuve de dévouement et collabore avec la famille afin que le malade trouve la force intérieure nécessaire pour lutter contre la douleur et l'angoisse qu'elle engendre. (19,60).

II - BASES ANATOMO - PHYSIOLOGIQUES DE LA DOULEUR

La douleur a longtemps été assimilée à une sensibilité, certes particulière, mais au même titre que le tact. On considérait que l'agent agressif déclenchait un influx nerveux au niveau des terminaisons d'un nerf rachidien sensitif, cet influx transitant par la moelle épinière pour atteindre le cerveau où naissait la sensation douloureuse. Aujourd'hui, les mécanismes physiologiques de la douleur semblent établis même s'il demeure de nombreuses inconnues.

A- Les récepteurs périphériques.

On admet actuellement que les récepteurs de la douleur sont représentés par des terminaisons libres des fibres A δ et C. Cependant, la spécificité de ces récepteurs est très discutée et il semble que parmi eux, certains soient non spécifiques, alors que d'autres méritent le nom de nocicepteurs. On distingue 2 types de récepteurs : (76,87)

-des nocicepteurs mécaniques : ils sont excités par des stimulations mécaniques fortes et correspondent aux fibres myélinisées A δ ;

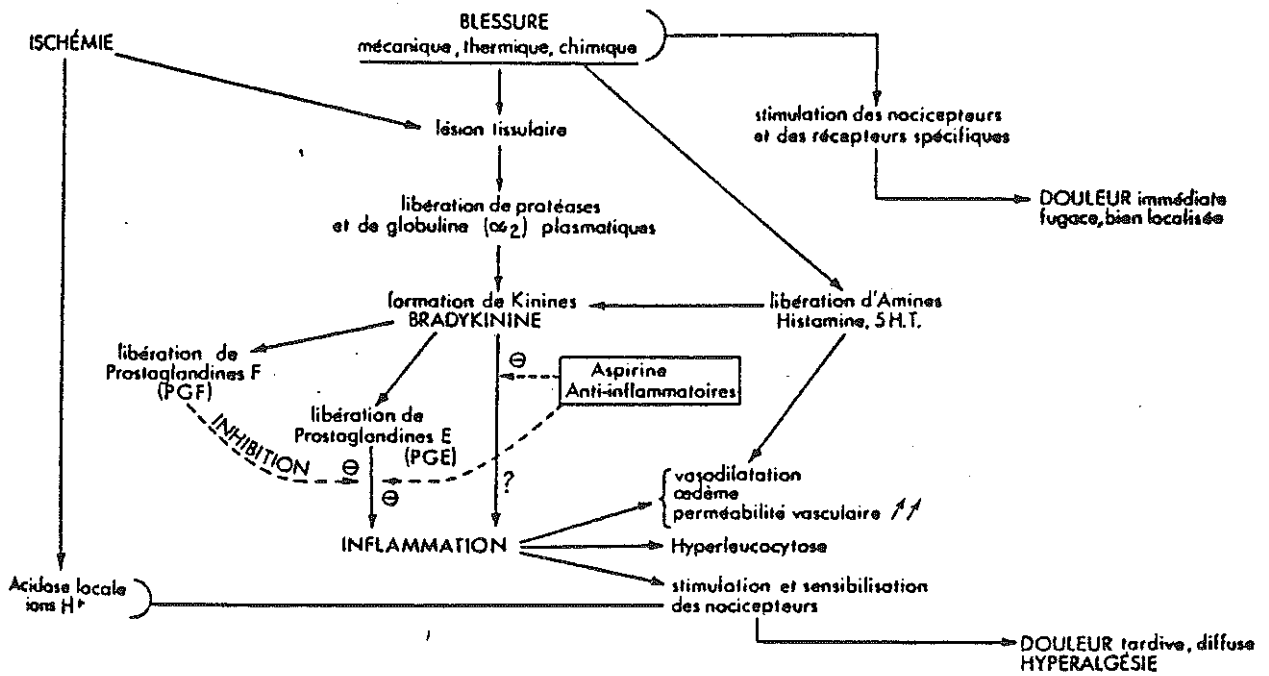
-des nocicepteurs polynodaux : ils sont excités par des stimulations mécaniques, une température élevée entre 42^{OC} et 60^{OC}, et par des stimuli chimiques. Ils correspondent surtout aux fibres amyéliniques C.

On trouve ces nocicepteurs surtout dans la peau, ainsi que dans les muscles, les articulations et les parois des viscères.

Leur stimulation peut donc être purement physique, ou également due à des facteurs chimiques. (histamine, bradykinines, PG E).

cf Schéma n^o1.

La stimulation mécanique directe entraînerait une douleur précoce, suivie d'une douleur tardive due aux facteurs chimiques et à la libération de substance P : ceci expliquerait la "double douleur" de Lewis.



- Schéma résumant les mécanismes périphériques de la douleur cutanée.
(D'après LIM R.K.S., Neuropharmacology of pain and analgesia, 1968, modifié.)

Schéma n°1 (63)

B-Les fibres périphériques.

Elles constituent le premier neurone de la voie sensitive, ou protoneurone, et pénètrent dans la moelle par la racine postérieure.

Sur le plan anatomique, 2 types de fibres s'organisent de manière définie :

-les fibres myélinisées de gros diamètre $A\alpha, A\beta$.

leur seuil d'excitation est bas et leur vitesse de conduction rapide.

Elles gagnent les cordons postérieurs de la moelle en formant le faisceau de Goll et Burdach, ou voie lemniscale.

Ces fibres impliquent une sensibilité discriminative tactile fine et ont un rôle d'exploration et d'action. (11).

-les petites fibres myélinisées $A\delta$ et amyélinisées C.

leur seuil d'excitation est élevé et leur vitesse de conduction lente pour les fibres $A\delta$ et très lente pour les fibres C.

Elles pénètrent dans la corne postérieure de la moelle par le faisceau de Lissauer, où elles font synapse avec un système d'interneurones qui constitue le relais entre les fibres afférentes et les fibres efférentes spinothalamiques.

Les fibres $A\delta$ et C convoient une sensibilité non discriminative et constituent le système extra-lemniscal. Elles ont un rôle d'alarme.

L'augmentation de l'intensité de la stimulation entraîne la mise en jeu progressive des fibres $A\alpha$ puis $A\delta$ puis C.

Le neuromédiateur de ces fibres est la substance P.

C-Les neurones de la corne dorsale de la moelle.

Les fibres $A\delta$ et C aboutissent au niveau de la couche marginale et de la substance gélatineuse de Rolando, soit la couche I et la couche II selon la classification de Rexed.

Au niveau de la corne dorsale, il existe 2 catégories de neurones nociceptifs

-les neurones nociceptifs spécifiques :

ils sont surtout retrouvés au niveau de la couche I et reçoivent des messages des fibres fines $A\delta$ et C;

-les neurones nociceptifs non spécifiques :

ils sont surtout présents au niveau de la couche V. Ils reçoivent des messages conduits par les fibres $A\delta$ et C, mais aussi par les fibres $A\alpha$ et $A\beta$ de gros diamètre. (56).

D-Les voies descendantes.

Elles sont constituées par le faisceau antéro-latéral qui dessine un croissant au niveau de la moelle.(87).

Ce faisceau est constitué de 2 cordons :

-le faisceau néo-spino-thalamique (NST) :

sa conduction est rapide,sa somatotopie assez précise.Il monte directement jusqu'au tronc cérébral.

-le faisceau paléo-spino-thalamique :

sa conduction est lente,sa somatotopie précaire.Il est lui-même constitué de 2 faisceaux :

-le PST ou paléo-spino-thalamique,qui monte directement aux noyaux thalamiques non spécifiques;

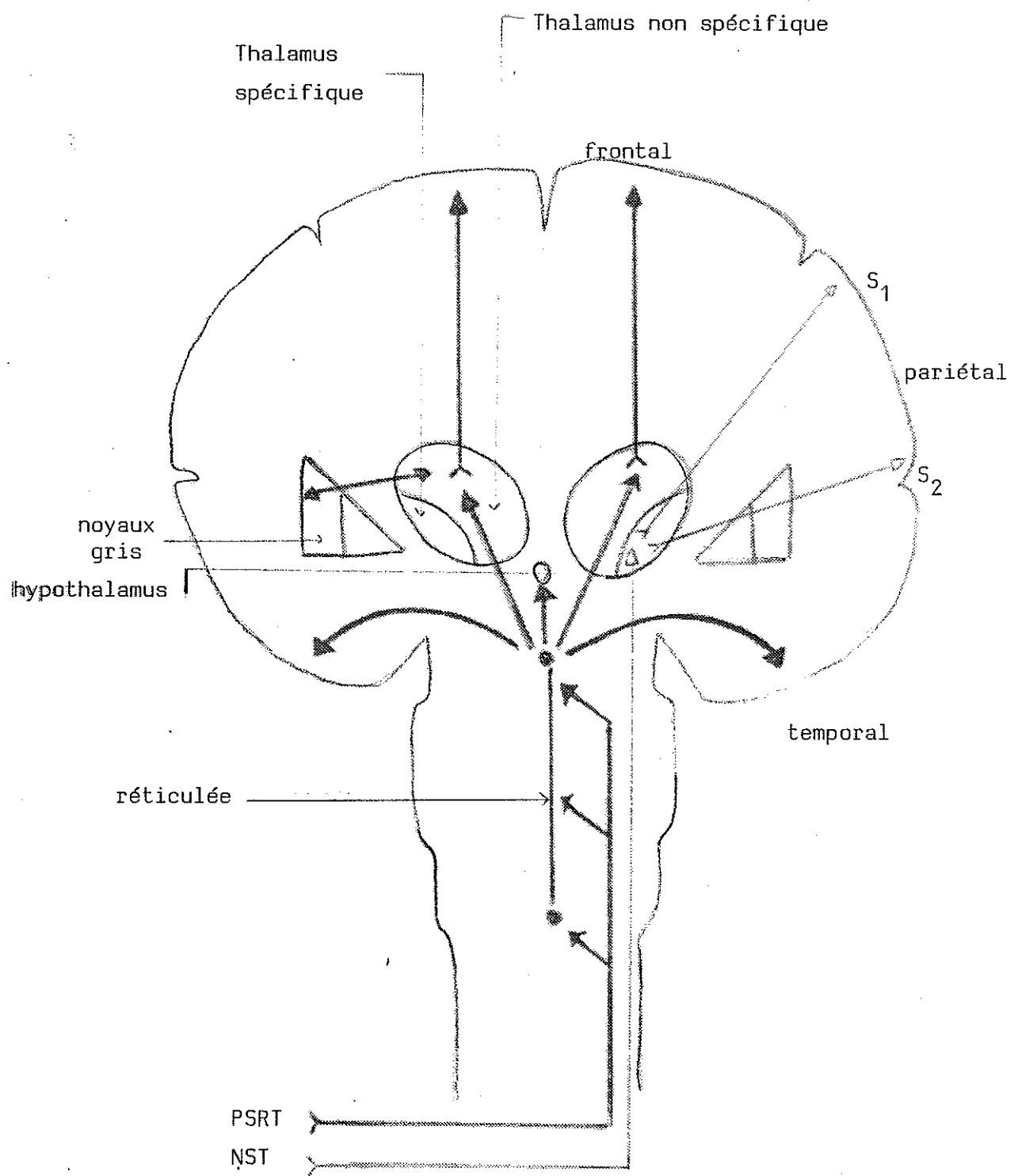
-le PSRT ou paléo-spino-réticulo-thalamique,le plus important, et qui se termine dans la réticulée du tronc cérébral.

cf Schéma n°2.

Le faisceau néo-spino-thalamique ainsi que les voies lemniscales,rejoignent le thalamus spécifique,puis se projettent sur les aires somesthésiques S₁ et S₂.Le NST est le point de départ des réactions contre la douleur,car renseigne sur le lieu,le temps et l'intensité de cette douleur.

Cependant,la sensation douloureuse dépend du faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique.Le PSRT se projette sur la formation réticulée du tronc cérébral qui s'étend du bulbe à l'hypothalamus,ayant un rôle primordial d'intégration. Puis,les fibres du PSRT divergent vers le thalamus non spécifique,les noyaux gris,le rhinencéphale,l'hypothalamus,vers les aires auditives et visuelles,les aires associatives et le cortex moteur.

Des circuits courts suivant le PSRT,après avoir gagné les noyaux de la réticulée,vont stimuler les noyaux de la substance grise périaqueducale,(SGPA),celle-ci commandant le faisceau descendant endomorphinique par l'intermédiaire des noyaux du raphé.



Les voies de la douleur.
Faisceaux nocicepteurs et centres supérieurs.
D'après (87).

Schéma n°2.

La perception de la douleur se fait principalement au niveau du thalamus et de l'écorce cérébrale.

Le thalamus n'aurait, pour certains, qu'un rôle de relais; pour d'autres, ce serait l'aboutissement des voies de la douleur. En fait, il semble qu'il possède non seulement un rôle de relais, mais il serait essentiel à l'intégration de la douleur en conférant à celle-ci un caractère affectif.

Le cortex frontal, associé au système limbique, transforme la sensation douloureuse initiale fournie par le thalamus en souffrance, ceci par 2 éléments: l'algognosie ou "connaissance objective et froide de la douleur" et l'algothymie qui "déborde le cadre de la douleur physique pour s'étendre à celui de toute la vie affective".(11).

I I I - C O N T R O L E D E L A D O U L E U R

Les contrôles physiologiques de la transmission du message nociceptif les plus étudiés sont des systèmes inhibiteurs.

A-Le contrôle segmentaire.

Il est illustré par la "théorie de la porte" ou "gate control theory" établie en 1965 par Melzack et Wall (64). Selon cette théorie, la modulation du message douloureux s'effectue par l'intermédiaire des interneurons de la substance gélatineuse de Rolando. Ceux-ci exercent en permanence un effet tonique inhibiteur sur les segments présynaptiques des protoneurons, autant sur les fibres de petit calibre que sur les fibres de gros calibre. Ceci constitue l'inhibition présynaptique axo-axonale.

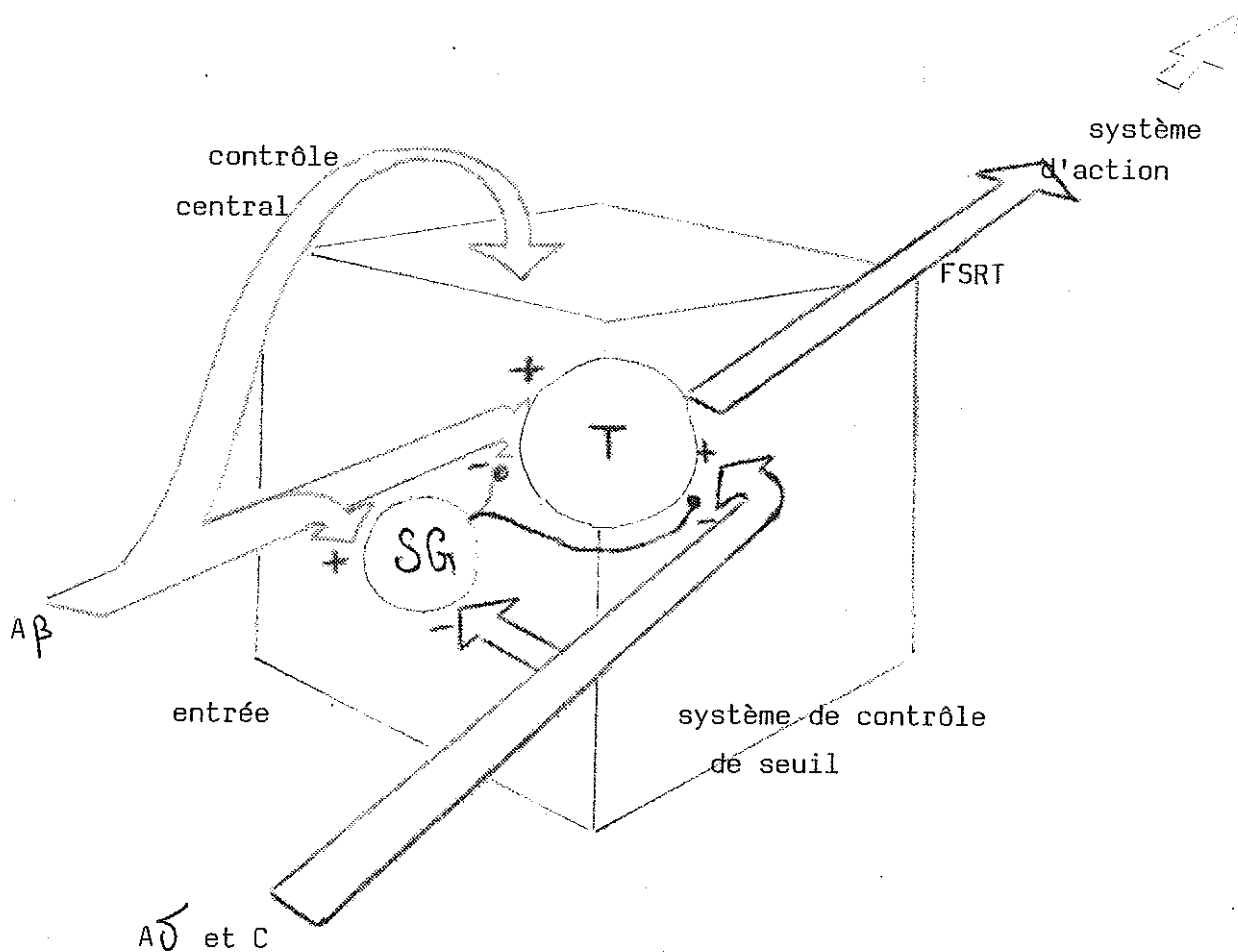
Cependant, les fibres de gros calibre renforcent cette inhibition, alors que les fibres de petit calibre la lèvent.

Ainsi, si un stimulus d'intensité modérée, donc véhiculé par les fibres $A\beta$ se produit, les premiers influx franchissent la porte qui est alors ouverte et excitent les neurones spinothalamiques. Ce passage ne dure qu'un court instant, car ces mêmes fibres $A\beta$ vont inhiber la corne postérieure en activant le système des interneurons: c'est la fermeture de la porte, et il y a donc sensation discriminative brève.

Si la stimulation est forte et prolongée, elle va mettre en jeu les fibres $A\delta$ et C; d'où un conflit entre l'action des fibres $A\beta$ qui tendent à fermer la porte, et $A\delta$ et C qui tendent à l'ouvrir. Très vite, l'influx transmis par les fibres $A\beta$ s'épuise et celui transmis par les fibres $A\delta$ et C s'installe. La voie extra-lemniscale est donc mise en jeu, et il en résulte une sensation douloureuse.

Cette théorie, très critiquée, apporte cependant un fait certain: l'activation des fibres $A\beta$ entraîne un effet inhibiteur sur l'activité des fibres $A\delta$ et C au niveau de la corne postérieure de la moelle. (76)

cf Schéma n°3.



SG = substance gélatineuse de Rolando

T = neurone central

FSRT = faisceau spinoréticulothalamique

La "gate control theory", d'après le schéma de Melzack et Wall (1965), traduit par Mamo (1968). D'après (58,81).

Schéma n° 3.

B-Le contrôle supra-segmentaire.

Ce contrôle est important, car renforcé par la morphine, et il entre en jeu dans la pharmacologie des analgésiques centraux. (87).

C'est un système inhibiteur descendant, formé en grande partie par des neurones dont le neuromédiateur est la sérotonine. La conception de ce système résulte de la mise en évidence des récepteurs opiacés et des endomorphines. Celles-ci comprennent les enképhalines et les endorphines et seront plus longuement abordées dans le chapitre consacré aux antalgiques centraux.

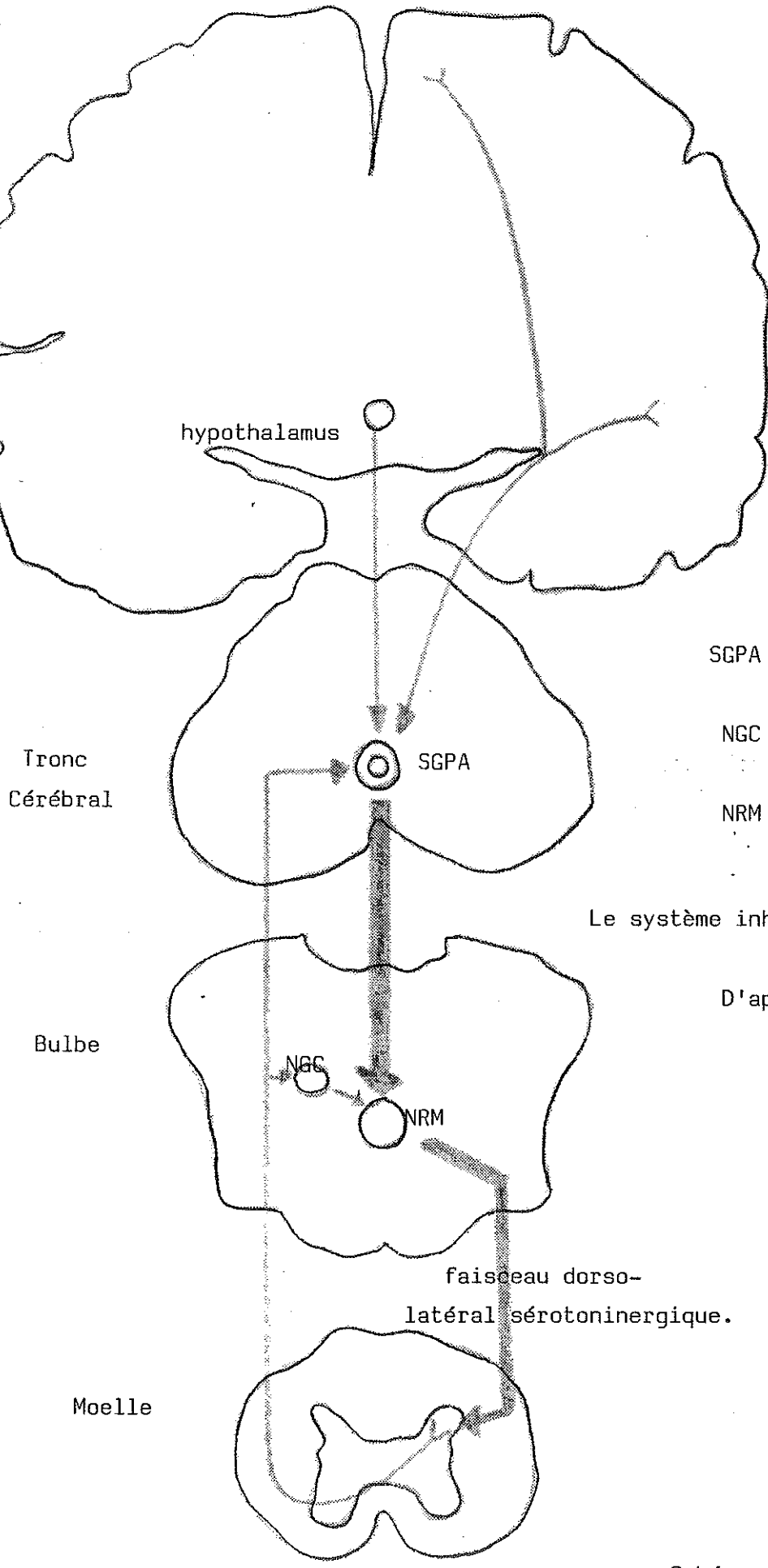
Ce contrôle descendant est donc effectué par un système réticulospinal à commande endomorphinique. Le centre de ce système est la substance grise périaqueducule. La SGPA projette ses efférences sur les noyaux du raphé magnus, dont la voie efférente est le faisceau dorso-latéral de la corne postérieure de la moelle, à médiation sérotoninergique. La sérotonine libérée dans la corne postérieure va activer les neurones enképhaliniques situés dans la substance gélatineuse de Rolando, neurones qui vont inhiber la libération de substance P.

cf Schéma n°4.

Ce système est stimulé par des voies afférentes provenant de la rétículo et du noyau giganto-cellulaire, de l'hypothalamus, du lobe frontal et limbique. C'est un mécanisme intermittent activé par des stimuli nociceptifs, mais aussi par le stress et l'émotion, ceci s'expliquant par les afférences corticales, limbiques et frontales.

Il existe donc des systèmes centraux chargés de contrôler les messages provenant de la périphérie afin d'atténuer la douleur.

Cependant, si aujourd'hui le système inhibiteur descendant est le plus évoqué car le mieux connu, d'autres systèmes descendants restent encore à être étudiés, mettant en jeu d'autres neuromédiateurs, et certains n'étant pas sensibles à la naloxone (antagoniste des récepteurs morphiniques).



SGPA = substance grise péri-aqueducale
NGC = noyau giganto-cellulaire
NRM = noyau raphé magnus

Le système inhibiteur descendant.

D'après (87).

Schéma n°4.

I V - D I F F E R E N T S T Y P E S

D E D O U L E U R S

De causes variées, la douleur peut être aiguë ou chronique et d'origine physiopathologique différente.

A-Douleurs aiguës et chroniques.

1-Douleur aiguë : signal d'alarme, elle informe l'organisme d'un dommage préjudiciable à l'intégrité ou au fonctionnement des organes ou des tissus. Elle engendre une excitation du système sympathique et s'accompagne d'anxiété.(87).

Citons comme exemples la névralgie du trijumeau, la névralgie sciatique, les douleurs vasculaires.(24).

2-Douleur chronique : 3 types de douleurs chroniques sont communément observés : les douleurs des arthropathies chroniques, les douleurs du zona, les douleurs néoplasiques auxquelles un chapitre sera consacré. Avec la chronicité, apparaissent des signes psychonévrotiques, conséquences de la douleur selon Melzack et Wall.

B-Physiopathologie des douleurs.

1-Douleur par hyperstimulation ou excès de nociception : c'est le mécanisme le plus usuel. Les systèmes nerveux périphérique et central sont intègrent et fonctionnent. La douleur résulte d'une forte stimulation des nocicepteurs par de grosses quantités de neuromédiateurs libérés lors de la lésion tissulaire inflammatoire. Ce type de douleur a pour origine des altérations des viscères, des vaisseaux, ou de l'appareil locomoteur. La douleur est localisée, souvent irradiée et projetée. Elle est calmée par des antalgiques (morphine), les AINS, et la chirurgie de section nerveuse.

2-Douleur par levée d'inhibition ou desafférentation:

le mécanisme est typiquement central. Il y a atteinte d'un nerf périphérique (section de nerf, amputation, zona). Ce sont des douleurs neurologiques. Elles sont dues à 2 mécanismes: d'une part, une perte d'inhibition des fibres de gros diamètre $A\beta$ sur les fibres plus fines, selon la théorie de la porte;

d'autre part, une hypersensibilité des neurones nociceptifs, créée par toute lésion nerveuse, se traduisant par des décharges nociceptives anormales.

Ces douleurs sont souvent associées à une hypoesthésie ou une anesthésie. Elles ne sont pas améliorées par les AINS ou la morphine, mais sont calmées par des tranquillisants, neuroleptiques, antidépresseurs, ainsi que par la carbamazépine.

3-Douleur mixte:

on la rencontre dans les névromes et les compressions nerveuses. Elle est due à des décharges durables sur les fibres $A\gamma$ et C, associées à un blocage de la transmission des fibres de gros calibre. (12).

4-Douleur sine materia ou douleur psychologique:

son diagnostic est posé lorsque le bilan clinique et paraclinique s'avère négatif. Il peut s'agir d'une dépression masquée, d'une hypocondrie ou de somatisation d'états anxieux comme dans la douleur par contraction musculaire. (13).

En résumé: (56)

TYPE DE DOULEUR	INTEGRITE DU SNC	HYPERSTIMULATION des terminaisons
Douleur par hyperstimulation	OUI	OUI
Douleur par levée d'inhibition	NON	NON
Douleur de type mixte	NON	OUI
Douleur sine materia	OUI	NON

C-La douleur cancéreuse.

La douleur est l'une des principales raisons de la peur du cancer. C'est une douleur chronique, non comparable à la douleur aiguë traumatique. Elle a tendance à augmenter, pour finir par accaparer toute l'attention du malade qu'elle isole du monde environnant. Cet isolement, la peur, l'anxiété, la dépression, c'est à dire la réaction psychologique du malade exacerbent ce sentiment de douleur totale.

On distingue différents mécanismes algogènes: (17)

-le développement de la masse tumorale entraîne des douleurs par compressions, notamment des troncs nerveux;

-l'envahissement et la destruction de structures voisines de la tumeur comme les métastases osseuses, entraînent des douleurs très intenses;

-la réaction inflammatoire induit un oedème qui accroît la compression et libère des kinines qui accentuent le phénomène hyperalgique.

-le traitement lui-même peut être à l'origine de douleurs. Citons les douleurs séquelles de la chirurgie, les fibroses post-irradiation, ou les complications osseuses de la corticothérapie prolongée. (5,16).

V - METHODES D' EVALUATION

DE LA DOULEUR

Face à un patient présentant une plainte douloureuse, se pose le problème de la définition de sa douleur. Il faut en effet considérer plusieurs composantes non seulement nociceptives, mais aussi anxieuses, dépressives, comportementales, vis à vis des pressions sociales, familiales et de sa propre histoire, de sa propre dynamique psychologique. Il faut donc utiliser des critères objectifs et des critères subjectifs.

Les critères objectifs vont prendre en compte la nature des lésions initiales et les différentes thérapeutiques appliquées.

Au contraire, les critères subjectifs seront définis en fonction des résultats de l'interrogatoire du malade et de méthodes établies d'évaluation de la douleur. (71). Ces dernières sont de 3 ordres:

- les échelles unidimensionnelles
- les échelles comportementales
- les questionnaires d'adjectifs.

A-Les échelles unidimensionnelles.

On distingue les échelles verbales utilisées depuis 1948 (cf Tableau n^o1), les échelles numériques, et les échelles d'intensité visuelle analogique (E.V.A).



L'algodécimètre est un accessoire associé à l'E.V.A: c'est une réglette avec un curseur mobile; une face est présentée au patient, ne comportant que les indications extrêmes; l'autre face est cotée pour le praticien et permet une estimation précise.

Les E.V.A sont fiables, corrélées aux échelles verbales.

Mais ces différentes méthodes n'envisagent la douleur qu'en tant que phénomène unidimensionnel.

-
- 0 = douleur absente
 - 1 = douleur très faible
 - 2 = douleur faible
 - 3 = douleur très modérée
 - 4 = douleur modérée
 - 5 = douleur assez forte
 - 6 = douleur forte
 - 7 = douleur très forte
 - 8 = douleur extrêmement forte
 - 9 = douleur maximum que l'on puisse imaginer ressentir
-

absente			
extrêmement forte	modérée	assez forte	très forte très modérée
	faible	maximum que l'on puisse imaginer ressentir	
très faible			forte

Tableau n°1.
Echelles verbales d'intensité.

B-Les échelles comportementales.

Elles permettent l'appréciation de 3 critères : l'envahissement du langage par la plainte douloureuse, le retentissement sur les activités, la demande d'antalgiques. cf Tableau n°2

C-Les questionnaires d'adjectifs.

En 1975, Melzack, dans la revue Pain, donne son premier questionnaire d'auto-évaluation de la douleur : le Mac Gill Pain Questionnaire (MPQ). Il propose un classement des termes du vocabulaire de la douleur en 3 groupes selon des composantes sensori-discriminative, affectivo-sensorielle, ou cognito-évaluative. Son utilisation demande de cocher des mots puis de coter les mots choisis avec une échelle d'intensité en 5 points. Ce MPQ permet ainsi une évaluation pluridimensionnelle de la douleur, qualitative et quantitative.

Boureau (13) a imaginé un autre questionnaire, le Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA), considérant la version française du MPQ peu fiable.

cf Tableau n°3.

Ces questionnaires constituent un excellent moyen d'orientation diagnostique en clinique. En effet, une douleur qualifiée de pulsatile au plan céphalique évoquera une migraine, alors que si la sensation est jugée comme une lourdeur, le clinicien pensera à une céphalée. (47).

L'appréciation objective de la plainte douloureuse reste donc difficile. Cependant, pour un essai thérapeutique contrôlé, il paraît judicieux de combiner examen clinique, interrogatoire, et les différents types d'échelles qui sont déjà utilisées dans des centres comme Cochin, Saint-Antoine ou Toulouse.

Envahissement du langage par la plainte	
1 - Pas de plainte, même à l'interrogatoire	
2 - Plainte uniquement à l'interrogatoire	
3 - Plainte spontanée, mais peu fréquente, et s'adressant seulement à certaines personnes de l'entourage	
4 - Envahissement partiel du langage par la plainte : le patient se plaint à tout le monde, mais est cependant capable de parler d'autre chose	
5 - Envahissement complet du langage par la plainte	
Réduction des activités spontanées	
1 - Activité normale : le sujet se rend au travail	
2 - Activité extérieure partielle : le sujet abandonne certains travaux et distractions habituels	
3 - Activité d'intérieur seule	
4 - Activité de chambre	
5 - Confinement au lit : malade grabataire	
Demande d'antalgiques	
1 - Demande nulle	
2 - Demande ≤ 3 fois/24 h d'antalgique per os	
3 - Demande ≥ 3 fois/24 h d'antalgique per os	
4 - Demande ≤ 3 fois/24 h d'antalgique injectable	
5 - Demande ≥ 3 fois/24 h d'antalgique injectable	

Tableau n°2: Echelles comportementales. (13).

	Note moyenne M \pm DS		Note moyenne M \pm DS		Note moyenne M \pm DS
(A) Battements	1,7 \pm 0,7	(E) Tiraillement	1,8 \pm 0,7	(K) Nauséuse	1,8 \pm 0,6
Pulsations	1,7 \pm 0,6	Etirement	2,0 \pm 0,9	Suffocante	3,2 \pm 0,7
Elancements	2,6 \pm 0,7	Distension	2,2 \pm 0,7	Syncopale	3,9 \pm 0,3
En éclairs	3,2 \pm 0,6	Déchirure	3,0 \pm 0,6	(L) Inquiétante	2,2 \pm 0,6
Décharges électriques	3,3 \pm 0,8	Torsion	3,4 \pm 0,6	Oppressante	2,8 \pm 0,6
Coups de marteau	3,3 \pm 0,8	Arrachement	3,7 \pm 0,5	Angoissante	3,0 \pm 0,8
(B) Rayonnante	2,4 \pm 0,6	(F) Chaleur	1,6 \pm 0,6	(M) Harcelante	2,8 \pm 0,4
Irradiante	2,5 \pm 0,7	Brûlure	3,2 \pm 0,5	Obsédante	3,1 \pm 0,8
(C) Piqûre	1,7 \pm 0,5	(G) Froid	1,8 \pm 0,6	Cruelle	3,5 \pm 0,6
Coupure	1,9 \pm 0,7	Glace	2,9 \pm 0,7	Torturante	3,8 \pm 0,2
Pénétrante	2,6 \pm 0,8	(H) Picotements	1,2 \pm 0,4	Supplicante	3,9 \pm 0,2
Transperçante	3,3 \pm 0,7	Fourmillements	1,2 \pm 0,4	(N) Gênante	1,3 \pm 0,4
Coups de poignard	3,9 \pm 0,5	Démangeaisons	1,7 \pm 0,7	Désagréable	1,6 \pm 0,5
(D) Pincement	2,2 \pm 0,6	(I) Engourdissement	1,5 \pm 0,6	Pénible	2,6 \pm 0,6
Serrement	2,3 \pm 0,7	Lourdeur	1,6 \pm 0,7	Insupportable	3,8 \pm 0,6
Compression	2,4 \pm 0,9	Source	1,8 \pm 0,6	(O) Enervante	1,8 \pm 0,4
Ecrasement	3,3 \pm 0,7	(J) Fatigante	1,9 \pm 0,5	Exaspérante	2,7 \pm 0,7
En étou	3,6 \pm 0,5	Epuisante	2,8 \pm 0,6	Horripilante	3,0 \pm 0,8
Broiement	3,9 \pm 0,4	Ereintante	3,0 \pm 0,9	(P) Déprimante	2,5 \pm 0,8
				Suicidaire	3,8 \pm 0,5

Tableau n°3: Qualificatifs et organisation des classes du questionnaire douleur Saint-Antoine (QDSA)

PARTIE II

LES ANTALGIQUES

Différentes catégories de médicaments antalgiques sont à la disposition du praticien. Leur classement se fait principalement en fonction de leur niveau d'action sur les structures impliquées dans la douleur et des effets pharmacologiques qui en découlent.

On distingue: les antalgiques centraux morphiniques
 les antalgiques centraux non morphiniques
 les antalgiques périphériques.

CHAPITRE I

LES ANTALGIQUES CENTRAUX MORPHINIQUES

A-RAPPELS PHYSIOLOGIQUES:RECEPTEURS MORPHINIQUES ET ENDOMORPHINES.

1-Récepteurs morphiniques.

Leur mise en évidence par Goldstein date de 1971.

*Localisation:

on les trouve dans le système nerveux central de tous les vertébrés étudiés. Leur densité est très variable. Ils sont en effet concentrés au niveau de certaines régions dont la substance gélatineuse de Rolando de la corne dorsale de la moelle épinière où transitent les messages douloureux; la substance grise périaqueducale et certains noyaux du raphé; le système limbique qui joue un rôle dans la composante émotionnelle de la douleur.

Cependant, on trouve aussi ces récepteurs en-dehors des centres impliqués dans la douleur; citons comme localisation les plexus nerveux assurant l'innervation de l'intestin et du canal déférent, l'area prostroma (ce qui expliquerait les nausées et vomissements qu'engendrent les morphiniques), l'infundibulum hypothalamique, le striatum et la substance noire.

(57). cf. Schéma N°I

*Liaison Ligands-Récepteurs opiacés:

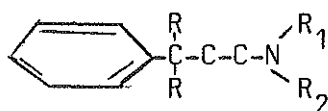
-elle est stéréospécifique: seul l'énantiomère lévogyre d'un opiacé est actif. (76). Le lévorphanol est un agoniste très actif, alors que son isomère dextrogyre, le dextrorphan, n'a aucune activité. Cette stéréospécificité est exigée pour les antagonistes comme pour les agonistes.

-elle est saturable, ce qui implique un nombre limité de récepteurs.

-elle est réversible.

*Structure du récepteur:

elle a été établie à la suite des travaux de Mayer et Janssen. Il existe un dénominateur structural commun à tous les ligands de ce récepteur:



(63)

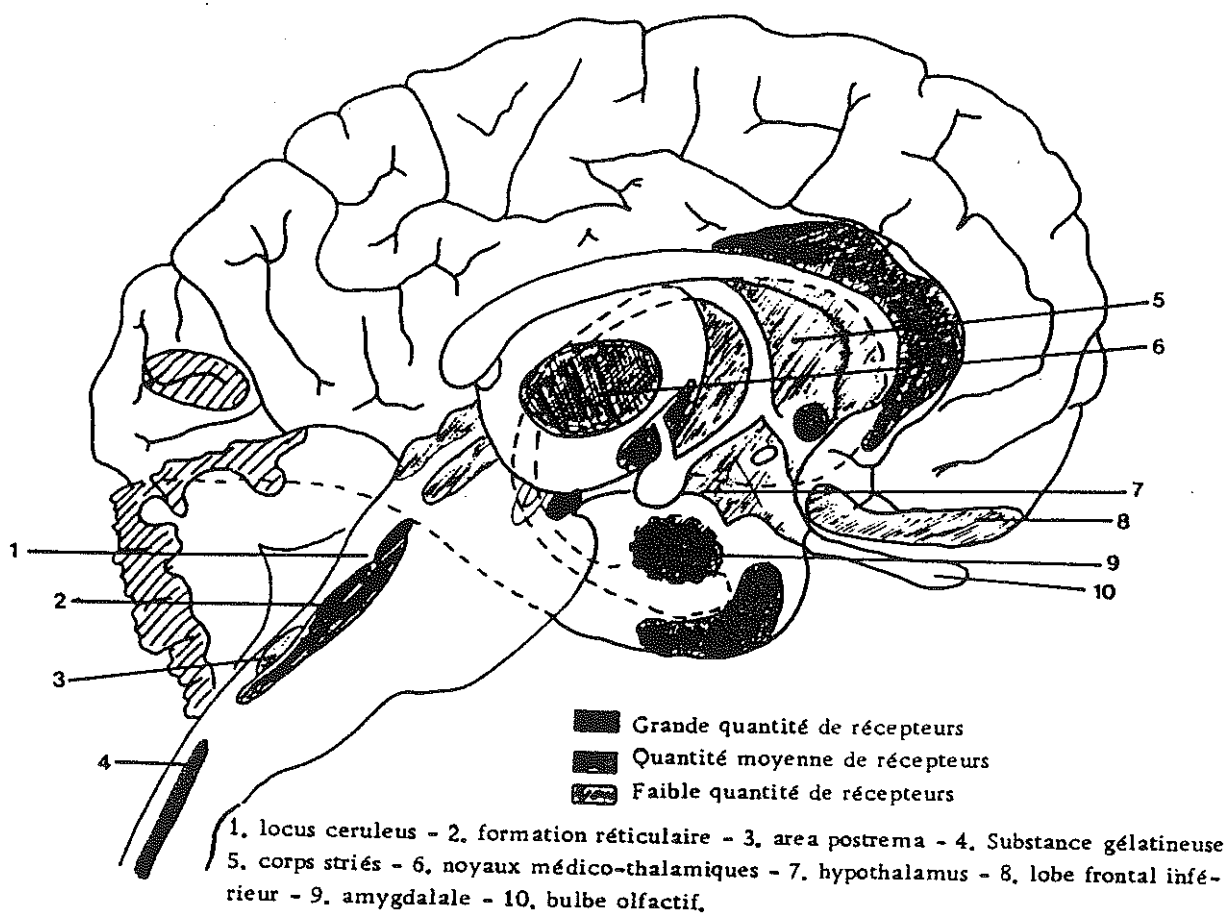


Schéma n°1 : Localisation des récepteurs morphiniques. D'après (18).

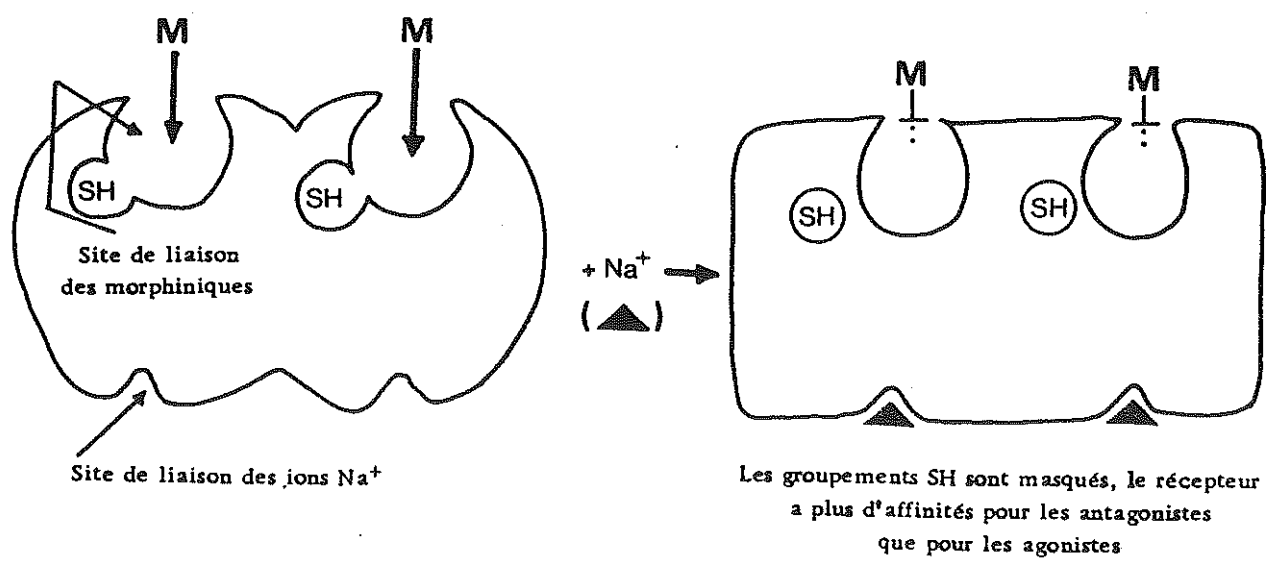


Schéma n°2 : Double conformation du récepteur morphinique.
D'après (18).

A partir de ce modèle, une disposition structurale du récepteur a pu être imaginée. La liaison récepteur-ligand se fait au niveau des groupements sulfhydryls (SH) du récepteur.

Pour Snyder, il y aurait 2 conformations différentes pour le récepteur, une fixant l'agoniste, l'autre l'antagoniste. (15). Cette conformation serait sodium-dépendante. En effet, la liaison de Na^+ sur le récepteur entraîne un changement de forme de celui-ci, ce qui altère le site de liaison. Le récepteur peut alors se lier de façon plus étroite avec les antagonistes, et de manière plus lâche avec les agonistes. (63). Ainsi, l'ion sodium favorise la fixation de la naloxone.

cf Schéma n^o2.

*Pluralité des récepteurs:

en réalité, il n'existe pas un type unique de récepteur morphinique. (57). En effet, si les drogues agissaient sur le même type de récepteur, on aurait les mêmes réponses avec chacune d'entre elles. Or, ce n'est pas le cas.

Actuellement, 5 types de récepteurs ont été identifiés.

cf Tableau n^o1.

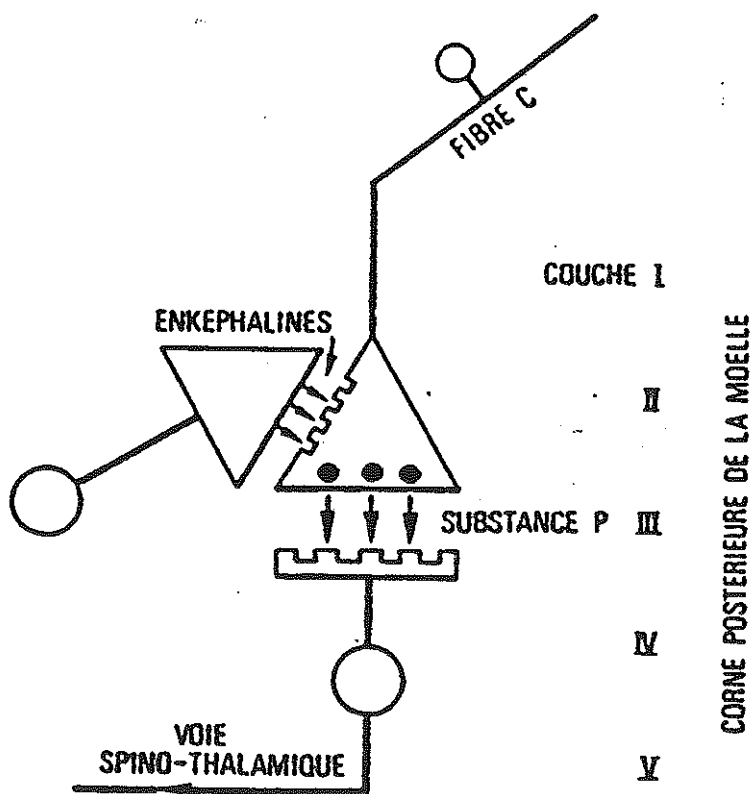
2-Les endomorphines.

Ce sont des substances endogènes, capables de se fixer sur les récepteurs morphiniques décrits. Deux familles ont été particulièrement étudiées: celle des endorphines et celle des enképhalines.

*Les enképhalines:

elles ont été les premières mises en évidence. Ce sont des pentapeptides, qui ne diffèrent que par l'acide aminé en position 5 (méthionine-enképhaline et leucine-enképhaline). La distribution de ces peptides est assez comparable à celle des récepteurs opiacés. On en trouve notamment dans l'hypothalamus, le système limbique, le cerveau supérieur et la moelle épinière. (18).

Leur rôle actuellement le plus clair concerne la transmission de la douleur; les enképhalines libérées dans les couches I et II de Rexed dépri-



- Action médullaire des enképhalines selon Jessel et Iversen.

Schéma n°3. D'après (63).

Type de récepteur	Ligands agonistes* caractéristiques
μ δ	Morphine, fentanyl Enképhalines, D-Ala ² -DLeu ⁵ -enképhaline, Tyr-DSer-Gly-Phe-Leu-Thr
ε	β-endorphine
σ	SKF 10047
κ	Kétocyclazocine Dynorphine

* Ces ligands ont une préférence mais non une sélectivité rigoureuse pour les récepteurs mentionnés; par exemple, la β endorphine, bien que le seul ligand connu des récepteurs ε, présente une affinité du même ordre pour les récepteurs μ et δ.

Tableau n° 1. Dans (63).

Ligands agonistes des récepteurs morphiniques.

meraient la libération de substance P à ce niveau. Cet effet est levé par la naloxone.

cf Schéma n^o3.

Les enképhalines ont une durée de vie brève, car dégradées par des enképhalinases.

Les enképhalines interviennent à d'autres niveaux : elles sont libérées lors de stress par la médullosurrénale ; elles agissent sur la sécrétion d'ocytocine et de vasopressine.

* Les endorphines :

ce sont de plus gros peptides que les enképhalines. On distingue :

- l' α endorphine (16 acides aminés)
- la β endorphine (31 acides aminés)
- la γ endorphine (17 acides aminés).

Les 5 premiers acides aminés de la β endorphine sont identiques à la séquence de la méthionine-enképhaline, et figurent dans la séquence d'un polypeptide hypophysaire, la β lipotropine (β LPH). Le précurseur de cette β LPH a été découvert en 1977 et baptisé proopiomélanocortine. Cette protéine de 264 acides aminés contient également la corticotropine ou ACTH, et 3 variétés de mélanostimulines (MSH).

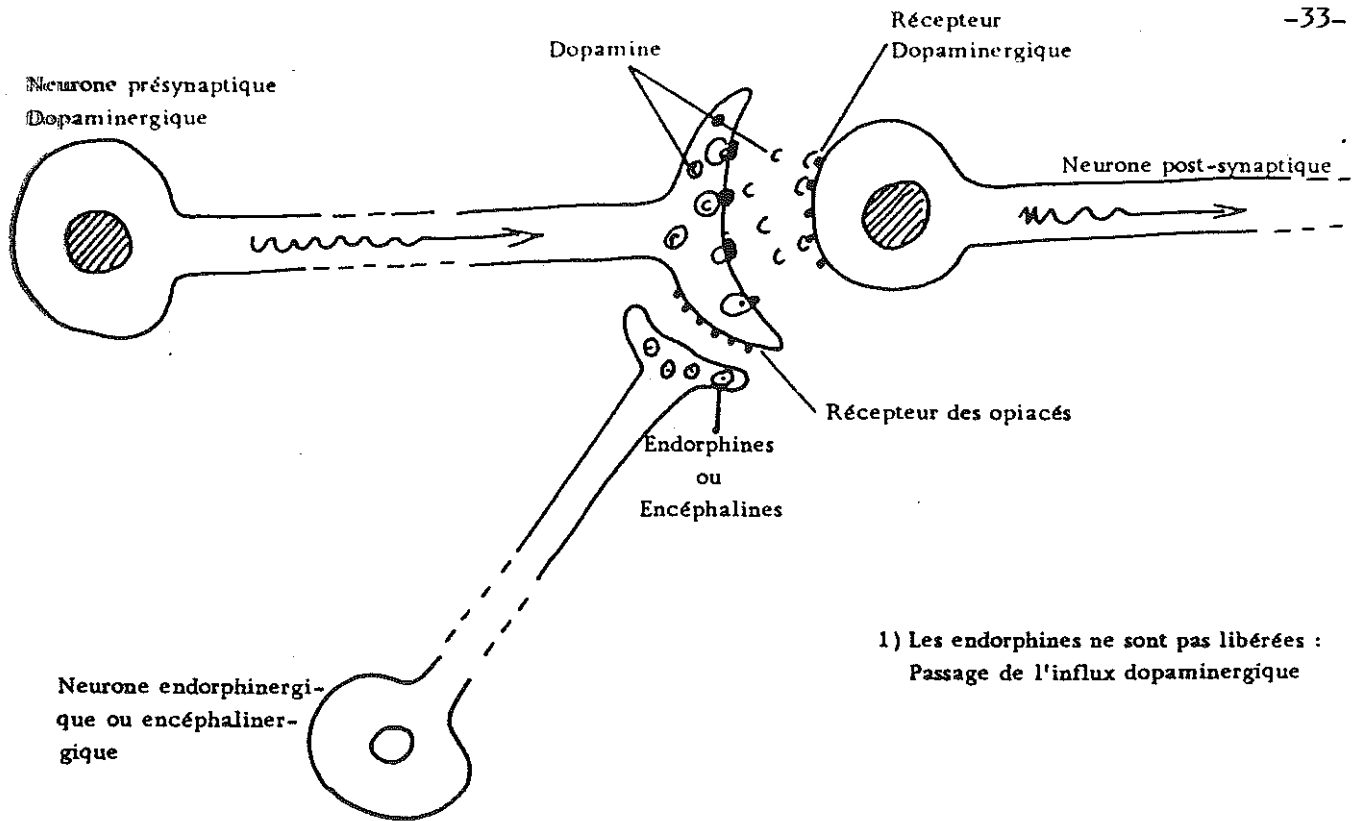
Il est maintenant établi que dans les états de stress, l'hypophyse libère en quantités égales ACTH et β endorphine. (30).

Le rôle de la β endorphine dans le contrôle de la douleur a été montré : elle agit au niveau spinal par l'intermédiaire des voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques de la douleur. (20).

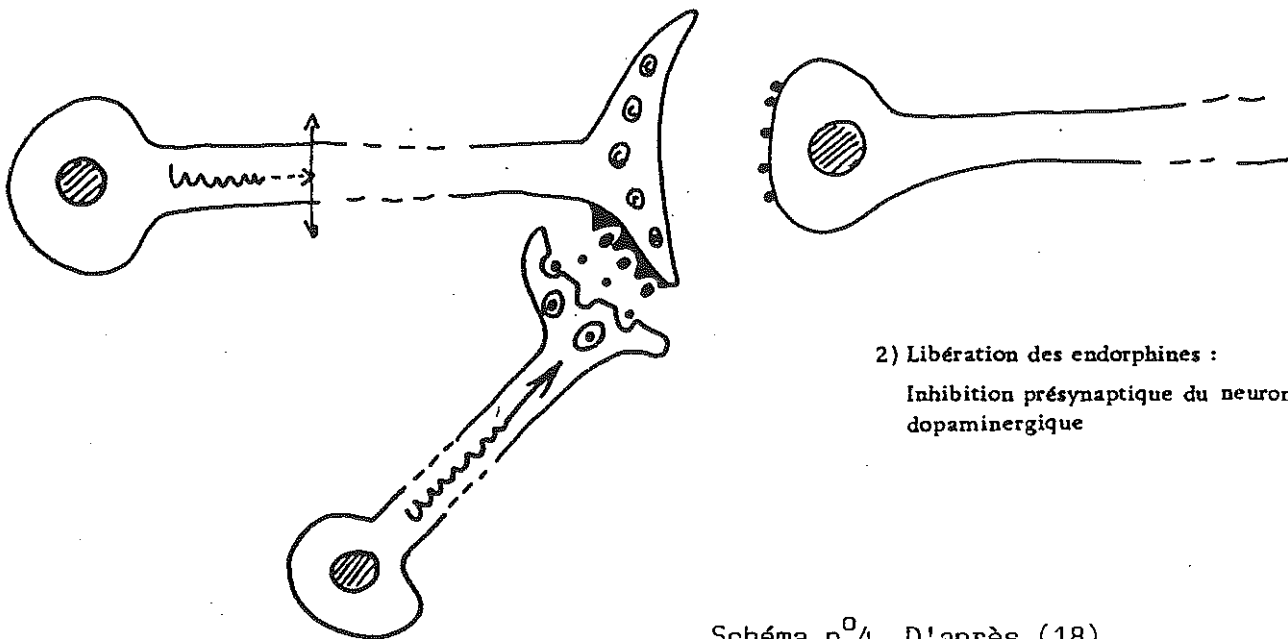
La neurostimulation de la substance grise périaqueducale entraîne une sécrétion de β endorphine et produit l'analgésie.

Les endorphines agissent aussi sur des récepteurs opiacés situés sur des neurones dopaminergiques, et à moindre degré, sur des neurones cholinergiques. Une de leur action serait la modulation pré-synaptique de la libération des médiateurs classiques. Les morphiniques agiraient de même.

cf Schéma n^o4.



1) Les endorphines ne sont pas libérées :
Passage de l'influx dopaminergique



2) Libération des endorphines :
Inhibition présynaptique du neurone dopaminergique

Schéma n°4. D'après (18).

Hypothèse du mécanisme d'action des endorphines.

SCHÉMA DU RÔLE PHYSIOLOGIQUE

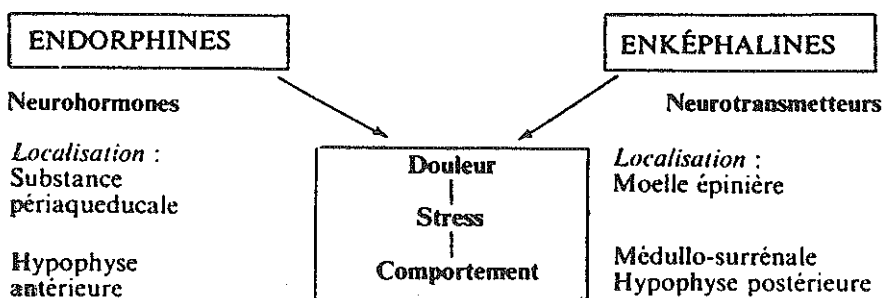


Schéma n°5. D'après (30).

A noter que l'activité de la β endorphine serait 30 fois supérieure à celle des enképhalines, la β endorphine étant plus stable.

En résumé, les endomorphines agissent sur la douleur, mais à des niveaux de systèmes neuronaux distincts: les enképhalines au niveau de la moelle épinière, les endorphines au niveau de la substance grise périaqueducale.

cf Schéma n°5.

Enfin, il faut souligner que l'activité de ces peptides opioïdes sur la douleur n'est qu'une facette de leurs propriétés. Ils possèdent en effet une action sur le comportement (ce serait une sorte de neuroleptique endogène (30)), sur l'apprentissage et la mémoire, sur la régulation de l'appétit.

Les endomorphines ont donc de nombreuses et complexes actions biochimiques, hormonales et comportementales, laissant encore d'intéressantes perspectives thérapeutiques.

B-PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.

Du fait de l'homogénéité des propriétés pharmacologiques de l'ensemble des antalgiques morphiniques, la morphine sera prise comme référence.

1-Action sur le système nerveux central. (62,63).

a-Action analgésique.

C'est l'effet thérapeutique principal. La morphine supprime électivement la douleur, sans altérer les autres sensations. L'intensité de l'analgésie dépend de la posologie mais est limitée par un plateau au-delà duquel la dépression respiratoire est renforcée sans augmentation de l'effet thérapeutique.

*Mode d'action:

-au niveau des nerfs périphériques: la morphine ne modifie pas le potentiel d'action des nerfs périphériques provoqué par une stimulation unique, mais accroît le potentiel consécutif positif, diminuant ainsi la faculté des nerfs à répondre à une stimulation répétitive: cette action peut entraver la transmission des influx douloureux. (1).

Les effets nociceptifs de l'injection de substances algogènes au niveau des terminaisons nerveuses, sont antagonisés par de faibles doses de morphinomimétiques par voie locale, alors que ceux-ci sont inefficaces par voie systémique. (Buret).

-au niveau médullaire: les morphinomimétiques agissent comme les enképhalines, en diminuant la libération de substance P.

-au niveau du bulbe rachidien: c'est le lieu privilégié de l'action des morphiniques.

La morphine augmente l'activité des neurones sérotoninergiques qui descendent à partir des noyaux magnus du raphé vers la base des cornes postérieures de la moelle.

-au niveau des sites supra-bulbaires: les morphinomimétiques dépriment les potentiels provoqués par des stimulations sensorielles dans le tegmentum mésencéphalique et la substance grise périaqueducale, et diminuent la transmission dans le système spino-bulbaire. (1). De même, ils pourraient agir sur les noyaux non spécifiques du thalamus et sur le rhinencéphale.

Ces effets expliquent l'action de la morphine sur la composante psychomotrice de la douleur.

b-Action psychodysleptique.

Cette action est variable. (87). La morphine entraîne une sédation et un état d'euphorie. Chez le sujet qui souffre, elle provoque une indifférence à la sensation douloureuse, déprime les réactions psycho-affectives à la douleur, et les réactions motrices et végétatives qui les accompagnent (faim, soif, fatigue).

Cet effet psychodysleptique est à l'origine de la toxicomanie, par recherche de la sensation de bien-être.

A forte dose, la morphine peut provoquer hallucinations, délires et même convulsions.

c-Action psychomotrice.

On observe une phase d'excitation, un état d'euphorie, d'autant plus que la douleur est intense. Mais lors de premières administrations, chez un malade qui ne souffre pas, un état dysphorique peut apparaître avec anxiété, frayeur, nausées, vomissements et tendance lipothymique.

d-Action respiratoire.

La morphine diminue la sensibilité des centres respiratoires à leurs stimuli, notamment au taux sanguin de CO_2 . Cette dépression respiratoire est dose-dépendante (c'est la dyspnée de Cheyne-Stockes), et peut entraîner la mort dans les cas d'intoxication aiguë.

La morphine entraîne une broncoconstriction par libération d'histamine. Enfin, elle a une action dépressive sur le centre de la toux, mais seuls certains dérivés comme la codéine ou le dextrométhorphan sont utilisés comme antitussifs.

e-Action émétisante.

Cette action est due à la stimulation des chémorécepteurs de l'area postrema du IV^e ventricule, qui est reliée au centre bulbaire du vomissement. On observe l'action émétisante dès les premières injections.

2-Actions périphériques.

Les morphinomimétiques sont des contracturants des fibres lisses.

a-Action sur l'estomac.

La morphine renforce les contractions gastriques et entraîne un spasme du pylore, prolongeant la réplétion stomacale et favorisant les vomissements.

b-Action sur l'intestin.

Les ondes péristaltiques sont diminuées mais les ondes rythmiques peuvent être renforcées. Ceci entraîne une constipation durable, indépendante de l'accoutumance.

La morphine déprime le réflexe de défécation.

c-Action sur les voies biliaires.

Les morphiniques entraînent une contraction prolongée du sphincter d'Oddi, d'où une augmentation de pression dans les voies biliaires.

d-Action sur les voies urinaires et sur la diurèse.

On note un renforcement des contractions des voies urétérales, un spasme du sphincter vésical et un défaut de perception des stimuli d'origine vésicale. Ceci entraîne donc un risque de rétention urinaire, surtout chez le prostatique.

La morphine stimule la sécrétion d'ADH, ce qui engendre une réduction de la diurèse, aggravée par une diminution de la filtration glomérulaire.

e-Action sur l'utérus.

L'utilisation des opiacés lors de l'accouchement est à éviter en raison d'un allongement de la durée du travail (associé au risque de détresse respiratoire néonatale).

f-Action sur le système cardio-vasculaire.

La morphine provoque bradycardie et hypotension orthostatique, par inhibition du sympathique, stimulation vagale, mais aussi par action centrale au niveau du noyau ambigu du bulbe rachidien.

Les opiacés sont utilisés en cardiologie, dans l'infarctus du myocarde, pour leur action vasculaire coronarienne favorable, dans l'oedème aigu du poumon, pour l'action narcotique destinée à diminuer l'angoisse, l'intensité de la lutte respiratoire, et à relâcher la vasoconstriction veineuse et artérielle d'origine sympathique. (80).

Ces traitements d'urgence dans les cas dramatiques, doivent être accompagnés d'une surveillance des fonctions respiratoires et de leur éventuelle assistance.

g-Action sur les vaisseaux cérébraux.

L'accroissement de la pCO_2 entraîne une dilatation des vaisseaux cérébraux provoquant une hypertension du LCR. L'utilisation des morphiniques est donc dangereuse dans les cas de traumatismes crâniens.

h-Action sur l'oeil.

La morphine stimule le noyau sympathique de la 3^o paire de nerfs crâniens d'où un myosis, permettant de dépister les toxicomanes.

i-Actions métaboliques.

La morphine agit à forte dose sur le centre hypothalamique thermorégulateur et provoque une hypothermie.

Elle réduirait la sécrétion d'hormones hypophysaires: ACTH, FSH, LH, TSH, mais augmente celle de la prolactine et de l'hormone de croissance. Les conséquences en sont une aménorrhée, une diminution du métabolisme basal et des stéroïdes sexuels.

La morphine réduit la libération de nor-adrénaline par la cortico-surrénale. (43).

C-TOLERANCE ET DEPENDANCE.

La morphine est toxicomanogène et est inscrite sur la liste des stupéfiants.

Elle entraîne:

1-une tolérance ou accoutumance, c'est à dire une diminution des effets sur l'organisme d'une dose fixe de morphinique au fur et à mesure de son administration. (1)..

Elle pourrait s'expliquer par: (45)

- une modification du catabolisme qui s'accélère;
- une modification de la répartition dans l'organisme;
- une diminution de la sensibilité du SNC aux effets de la morphine.

A noter que le myosis, la constipation, les effets excitants centraux et la baisse de sécrétion d'hormones hypophysaires ne sont pas touchés par l'accoutumance.

2-une dépendance à la fois:

-psychique, c'est à dire une envie irrésistible de se procurer de la drogue;

-et physique: le sevrage entraînant l'apparition de troubles physiques intenses, quand l'administration est interrompue ou quand l'action de la drogue est inhibée par un antagoniste spécifique.

Le syndrome de sevrage comporte de nombreux symptômes: sueurs, larmoiements, catarrhe, douleurs et contractures musculaires, troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), hyperthermie, anxiété, agressivité, état hallucinatoire.

Il paraît cependant paradoxal qu'il existe une tolérance et une dépendance avec les morphiniques, alors que l'Homme n'est pas dépendant de ses propres enképhalines. (11).

Mais le métabolisme des enképhalines est très rapide et leur libération discontinue, ceci évitant une imprégnation persistante des récepteurs.

Au contraire, la morphine est métabolisée lentement.

Sur le plan biochimique, les morphiniques entraînent des modifications des membranes neuronales post-synaptiques, provoquant une diminution d'activité de l'adénylcyclase, d'où une réduction de la transformation

de l'ATP en AMPcyclique.

Lors d'une imprégnation de longue durée des récepteurs morphiniques, il se développe un système de néo-formation compensateur d'adenylyclase qui va rétablir le taux d'AMPcyclique. Donc, pour obtenir une baisse de ce taux d'AMPcyclique, il faudra une quantité plus importante de morphiniques, d'où l'apparition du phénomène de tolérance.

Au cours du sevrage, les enképhalines ne sont pas en quantité suffisante pour réduire l'activité de toute l'adenylyclase qui est produite de façon supérieure à la normale. Ce déséquilibre déterminerait le syndrome de sevrage. (11).

D'autre part, certains signes de ce syndrome pourraient être expliqués par une hyperactivité noradrénergique. (1).

En effet, les morphinomimétiques provoquent une réduction de la libération de noradrénaline dans le SNC, ce qui provoquerait une augmentation du nombre de récepteurs α adrénergiques post-synaptiques. Lors de la privation, la libération de noradrénaline plus importante associée à un nombre de récepteurs post-synaptiques augmenté, serait responsable du syndrome de sevrage.

Enfin, il existe une autre approche du mécanisme d'installation des phénomènes de tolérance, découlant de l'épuisement progressif en sérotonine lors d'injections répétées de morphine, donc d'une relative inefficacité du système inhibiteur descendant. (11).

Cependant, la nécessité d'augmenter les doses peut correspondre certes à un phénomène d'accoutumance, mais peut être également due à une aggravation de la maladie responsable des douleurs. (1).

D-PHARMACOCINETIQUE.

La cinétique et le métabolisme diffèrent de façon notable d'un morphinique à l'autre. Ce sera donc un critère de choix du produit à utiliser.

1-La résorption.

La résorption digestive des morphiniques est pratiquement complète. Dans le cas de la morphine, la biodisponibilité est cependant réduite en raison d'une clearance présystémique qui consiste dans la conjugaison en un métabolite par les cellules de la muqueuse intestinale. Chez le volontaire sain, la biodisponibilité absolue de la morphine per os est estimée à 30% de celle obtenue après administration IV, ceci étant expliqué par l'effet de premier passage hépatique.

La vitesse de résorption de la morphine dépend donc de la voie d'administration. Dans un ordre de grandeur décroissant, on trouve les voies IV supérieure à IM, supérieure à la voie extradurale, supérieure à la voie intrathécale, elle-même supérieure à la voie orale. (78). Par voie IM ou sous-cutanée, la morphine pénètre très rapidement dans la circulation générale et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 5 à 20 minutes. (45). Cependant, 3 heures après l'administration d'une même dose de morphine, les taux sanguins sont de même ordre de grandeur, que l'administration soit per os ou IV. (78).

Les dérivés de synthèse utilisés per os ont une plus grande résistance à l'inactivation hépatique. (45).

2-Diffusion plasmatique et distribution tissulaire.

La fixation des morphiniques aux protéines plasmatiques est variable. La morphine diffuse rapidement dans tous les tissus. Cependant, elle est faiblement liposoluble et la traversée de la barrière hémato-encéphalique s'effectue plus lentement, ce qui impose un temps de latence d'au moins 5 minutes après injection IV. (62).

En anesthésiologie, on utilisera des substances très liposolubles comme le Fentanyl* (latence=30 secondes) et la phéno-péridine (latence=2 minutes). (63).

L'héroïne a un coefficient de partage plus favorable que la morphine; elle est donc préférée par les toxicomanes qui recherchent la sensation de flasch après injection IV due à la précocité de l'action.

3-Métabolisme.

Les morphiniques sont inactivés de façon plus ou moins rapide au niveau du foie selon 3 procédés: N déméthylation, glucuroconjugaison, et sulfoconjugaison. Ces processus métaboliques sont amplifiés par l'administration de nalorphine (antagoniste des récepteurs morphiniques). (20).

4-Elimination.

Les dérivés conjugués sont éliminés par filtration glomérulaire et sécrétion active au niveau du tube proximal. Une partie est éliminée par voie biliaire et subit un cycle entéro-hépatique. De faibles quantités sont éliminées par d'autres voies (salive, sueur, lait).

La morphine administrée en solution per os est donc rapidement éliminée de l'organisme ($T^{1/2}=2,5h$), ce qui implique une administration toutes les 4 heures afin de maintenir des taux plasmatiques adéquats pour une analgésie constante. Les comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée (Moscontin*), mis sur le marché en 1987, ont l'avantage de maintenir beaucoup plus longtemps les concentrations plasmatiques de morphine, donc de permettre une administration toutes les 12 heures. Ces comprimés ont à peu près la même biodisponibilité que la morphine en solution. (84).

Caractéristiques pharmacocinétiques des morphiniques: cf. Tableau n°2.

DÉRIVÉS MORPHINIQUES	ABSORPTION PVO	DÉLAI D'ACTION	DIFFUSION TISSULAIRE (liposolubilité)	FIXATION PROTÉIQUE	DEMI-VIE PLASMATIQUE	DURÉE D'ACTION	RYTHME D'ADMINISTRATION (toutes les...)
MORPHINE	±	30' (IM)	±	40%	2 à 5 h	4 à 6 h	4 heures
PETHIDINE	+	15' (IM)	+	60%	3 h (métabolite > 12 h)	4 à 6 h	4 heures
DEXTROROPROPYPHÈNE	++	30' (VO)	+			2 à 3 h	3 heures
PENTAZOCINE	++	5 à 10' (VO)	+++	50-75%	2 à 3 h	3 à 4 h	3 à 4 heures
DEXTROMORAMIDE	++	20' (VO)	++		4 à 6 h	3 à 4 h	3 à 4 heures
PHÉNOPÉRIDINE	0	1 à 2' (IV)	+++	70%	2,0 h	30 à 45'	20 à 30'
FENTANYL	0	1 à 2' (IV)	+++	85%	3,7 h	30 à 45'	20 à 30'

Caractéristiques pharmacocinétiques des morphiniques.

Tableau n°2. D'après (43).

E-INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

1-Indications analgésiques.

a-Traitement des crises hyperalgiques:

Les morphiniques sont utilisés dans les douleurs aiguës quand celles-ci sont résistantes aux autres antalgiques. De plus, la prescription de morphiniques ne doit se faire qu'après l'établissement du diagnostic. En effet, la suppression de la douleur modifie la séméiologie, masque l'évolution de la maladie et risque de retarder un traitement médical ou chirurgical nécessaire.

Ainsi, les morphiniques sont utilisés dans le traitement des douleurs post-opératoires, dans les coliques hépatiques et néphrétiques lorsque les antispasmodiques seuls sont inefficaces. Ils sont également utilisés en cardiologie dans la douleur dramatique de l'infarctus du myocarde qui s'accompagne d'agitation anxieuse.

b-Traitement des douleurs chroniques:

Les douleurs intenses chroniques et/ou rebelles aux autres antalgiques sont l'indication préférentielle des morphiniques, en particulier dans les cas de douleurs d'origine néoplasique.

Le risque de toxicomanie dans ces traitements chroniques devient secondaire face à la demande de soulagement du malade.

c-Traitement, en milieu chirurgical (31) :

*Utilisation préopératoire des morphinomimétiques:

elle a lieu: -en présence d'un syndrome algique aigu ou chronique

-dans un but analgésique avant des gestes douloureux chez un patient éveillé

-chez un toxicomane, en prévention d'un syndrome de manque

-chez le coronarien, le porteur de valvulopathie ou l'insuffisant cardiaque.

Les agonistes-antagonistes sont à proscrire durant la période pré-opératoire.

*Utilisation peropératoire des morphinomimétiques:

ceux-ci prennent une place de plus en plus importante dans les protocoles anesthésiques actuels. Ainsi, ils sont introduits plus largement dans l'anesthésie balancée, ou la neuroleptanalgie, au dépens des narcotiques, pour être utilisés seuls (avec des curares et de l'oxygène pur) et à fortes doses, durant l'anesthésie-analgésie pure ou séquentielle.

*Utilisation post-opératoire:

le problème le plus important pour l'anesthésiste est d'aider le patient à recouvrer sa conscience et son autonomie (respiratoire notamment) tout en le protégeant de la résurgence des phénomènes algiques néfastes.

2-Autres indications.

a-Les diarrhées:

les opiacés ont une action constipante à des doses infra-analgésiques. Cependant, des dérivés de synthèse à action pratiquement spécifique sont préférés, comme le Loperamide (Imodium^{*}) et le diphénoxylate (dans Diarсед^{*}). Notons également l'emploi de l'elixir parégorique, à base d'opium en automédication, mais récemment inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. (ancien Tableau A).

b-La toux:

des dérivés à propriétés analgésiques plus faibles (codéine, codéthylène, pholcodine, dextrométhorphan) sont préférés pour cette indication, car présentent moins d'effets secondaires.

c-Les dyspnées aiguës:

L'effet anxiolytique et euphorisant de la morphine peut être utilisé dans des situations cliniques graves comme les dyspnées en présence d'œdème aigu du poumon cardiogénique. (18,63).

F-EFFETS INDESIRABLES.

Ils sont intimement liés aux propriétés pharmacologiques.

1-Effets secondaires fréquents. (43)

-effets digestifs:nausées,vomissements,constipation.

-dépression respiratoire:il est probable que cet effet soit directement lié à l'action analgésique,puisque la dépression respiratoire est la même quelquesoit le morphinique,si on compare des doses équianalgésiques. (55).

-dépression cardiovasculaire avec bradycardie et hypotension.

-excitation ou sédation,avec somnolence.

-myosis.

2-Effets secondaires rares.

-augmentation de la pression intracrânienne d'où risques de convulsions.

-spasmes des voies biliaires.

-rétention urinaire.

-dyspnée aigüe chez les asthmatiques.

G-PRECAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS.

L'utilisation des morphiniques est limitée par leurs effets secondaires et reste fonction de facteurs physio-pathologiques associés.

1-Les affections respiratoires. (45)

Les morphinomimétiques sont contre-indiqués chez l'asthmatique en raison de leur effet broncoconstricteur du à l'histamino-libération. Ils ne doivent pas être utilisés, du moins hors d'un service de réanimation, dans toute affection où la capacité respiratoire est altérée, soit les traumatismes thoraciques, la sclérose pulmonaire, l'emphysème.

2-Les affections hépatiques.

La dégradation des morphiniques est diminuée chez l'insuffisant hépatique, ce qui accroît leur toxicité.

Dans le cas de crise de colique hépatique, il est conseillé d'adjoindre un spasmolytique papavérinique à la morphine, afin d'éviter un ictère rétentionnel.

3-Les affections rénales et urinaires.

L'élimination des morphiniques est retardée chez l'insuffisant rénal. Cependant, une toxicité accrue n'est observée que lors d'altération majeure de la fonction rénale, en raison de la prépondérance du catabolisme hépatique.

Par son action antidiurétique, la morphine peut aggraver une insuffisance rénale. Le risque de rétention urinaire est augmenté en cas d'adénome prostatique: la pratique d'un sondage s'impose alors.

4-Les affections abdominales.

Devant toute pathologie abdominale, le diagnostic doit être obligatoirement posé avant l'administration de morphine.

D'autre part, les morphiniques sont à éviter en cas de diverticulose sigmoïdienne, en raison de leurs propriétés spasmogènes, susceptibles d'entraîner la rupture du diverticule.

5-Les affections endocriniennes. (63).

L'insuffisant thyroïdien est très sensible aux effets cardiovasculaires

et dépresseurs centraux des morphiniques. Leur administration chez le myxoedémateux renforce la bradycardie et risque ainsi de déclencher un collapsus, une dépression respiratoire extrême, voire un coma.

6-Précautions d'emploi en rapport avec l'âge. (45).

Chez les personnes âgées, le risque de dépression respiratoire et le risque cardio-vasculaire sont accrus; il est donc nécessaire de diminuer les doses.

Les mêmes risques existent chez le nouveau-né et le jeune enfant; il s'y ajoute une sensibilité particulière à l'action convulsivante de la morphine à forte dose. Ceci implique la contre-indication des morphiniques chez l'enfant de moins de 30 mois.

7-Précautions d'emploi en rapport avec le terrain.

La morphine et ses dérivés passent la barrière placentaire et sont en partie éliminés dans le lait; leur administration doit donc être prudente chez la femme enceinte, surtout à l'approche du terme, et la femme allaitante.

Les morphiniques sont contre-indiqués en cas d'intoxication alcoolique et de delirium tremens.

H-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES. (43,45).

1-Interactions médicamenteuses majeures.

-les hypnotiques barbituriques augmentent les effets sédatifs des morphiniques et le risque de dépression respiratoire.

Ce risque est également majoré avec les antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques de type Largactil^{*}, et les benzodiazépines. (ce type de psychotropes doit être arrêté avant une anesthésie).

-l'association alcool-morphinique est à éviter en raison de la majoration de l'effet sédatif.

-il convient de ménager un intervalle libre de 15 jours après l'arrêt d'un traitement par IMAO avant d'administrer de la morphine.

-l'association péthidine-IMAO est formellement contre-indiquée en raison d'un risque d'encéphalopathie mortelle.

-l'association morphine- β bloquants peut provoquer des bradycardies et des broncoconstrictions.

-avec les analeptiques respiratoires, il existe un risque de convulsions.

-la clonidine et les antihistaminiques H₁ majorent la dépression centrale des morphiniques.

2-Associations médicamenteuses à surveiller.

cf Tableau n^o3.

Médicaments associés aux morphiniques	Risque
CIMETIDINE	Surdosage par inhibition enzymatique.
PRIMIDONE	Induction enzymatique.
CURARISANTS	Blocage neuro-musculaire.
PHLOROGLUCINOL	Antagonisme avec la morphine.
ANTICHOLINESTERASIQUES (prostigmine)	Potentialisation des effets dépresseurs.

Tableau n°3. D'après (43).

Associations médicamenteuses avec les morphiniques à surveiller.

I-INTOXICATION

1-Intoxication chronique=Toxicomanie.

Les premiers signes en sont l'amaigrissement, la pâleur, l'insomnie. La toxicomanie entraîne un état de dépendance et de tolérance. Quelques heures seulement après l'arrêt de l'administration de la drogue, apparaît un syndrome de sevrage. La toxicomanie engendre rapidement une déchéance physique et psychique.

2-Intoxication aiguë. (43).

Elle peut être déclenchée par l'administration de doses thérapeutiques de morphiniques chez un sujet hypersensible ou lors d'une association potentialisatrice.

Mais généralement, elle est due à un surdosage accidentel ou volontaire le plus souvent par voie IV.

Les symptômes sont progressifs; tout d'abord, apparaît une phase d'excitation psychomotrice avec anxiété, nausées, vomissements, tachycardie. Elle est suivie d'une dépression respiratoire se traduisant par bradycardie avec rythme de Cheyne-Stockes, puis cyanose, un myosis serré et un coma. Le risque mortel est dû à une défaillance respiratoire possible.

Le traitement repose d'une part sur la correction des troubles cardiovasculaires, et d'autre part sur l'administration IV d'un agoniste partiel ou d'un antagoniste de la morphine (nalorphine: 5mg ou naloxone: 400µg) toutes les 10 minutes jusqu'à réapparition d'un rythme respiratoire normal et retour de la conscience.

J-FORMES PHARMACEUTIQUES DE LA MORPHINE.

Trois types de formes galéniques contenant de la morphine peuvent être utilisés : ce sont les formes orales, rectales et injectables.

cf Tableau des Spécialités n°4.

1-La forme orale.

Avant la mise sur le marché des comprimés de sulfate de morphine, les praticiens ne disposaient que de préparations magistrales.

a-Les solutions de morphine:

*Elixir de Brompton = Potion du St Christopher Hopital

Chlorhydrate de morphine : cinq à dix milligrammes

Chlorhydrate de cocaïne : dix milligrammes

Ethanol à 95° : 1,25 ml

Sirop aromatisé : 2,50 ml

Eau chloroformée à 0,5% qsp 10 ml.

On distingue la potion analgésique faible (contenant cinq milligrammes de morphine pour 10ml) et la potion analgésique forte (en contenant dix pour 10ml).

La posologie de cette potion est de une dose de 10ml toutes les 4 heures. (soit 6 fois par jour). (65).

*Elixir de morphine ou solution chloroformée.

Chlorhydrate de morphine : cinq à cent milligrammes

Eau chloroformée à 0,5% qsp 10 ml soit une dose.

Les pharmacies des hopitaux, notamment celle de Limoges, tiennent de façon permanente à la disposition des prescripteurs :

*elixir faible : cinq milligrammes pour dix millilitres ce qui correspond à cinq milligrammes toutes les 4 heures.

*elixir fort : dix milligrammes pour dix millilitres, soit dix milligrammes toutes les 4 heures.

Les doses peuvent cependant être plus importantes : cinquante milligrammes pour dix millilitres.

Au C.H.U de Limoges, ces elixirs sont habituellement délivrés dans des flacons de 240 ml. (D'autres volumes sont possibles).

Intérêts de l'elixir de morphine : (76,88).

-le traitement par voie orale est plus facile à administrer s'il doit être fait au long cours; le malade est donc plus autonome.

-chez certains malades, la solution aqueuse est la seule à pouvoir être administrée (en cas de dysphagie majeure par exemple).

-cette forme liquide permet d'augmenter les doses de morphine sans en augmenter le volume, ce qui peut être psychologiquement important pour le malade.

-cette médication orale n'altère pas la vigilance et permet donc au malade de communiquer avec l'entourage.

-l'elixir n'entraîne pas d'accoutumance ni d'effets secondaires dus aux morphiniques s'il est utilisé selon des règles définies.

b-Les comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine Moscontin* (78,88).

Ces comprimés ont l'avantage de maintenir beaucoup plus longtemps les taux plasmatiques de morphine, donc de permettre l'administration toutes les 12 heures. Cette forme n'entraîne pas d'effets indésirables propres, non liés à l'action pharmacodynamique de la morphine. (28). L'effet analgésique du Moscontin* est comparable, à dose quotidienne égale, à celui de l'elixir de morphine donné toutes les 4 heures.

Les effets secondaires sont les mêmes que ceux de la morphine, en général minimisés si le traitement est bien conduit.

La constipation doit être prévenue par un régime adapté et un traitement laxatif. Les nausées et les vomissements éventuels sont justiciables d'un traitement anti-émétique lors des premières prises de morphine.

Intérêts du Moscontin* :

-il permet d'administrer deux prises par jour, ce qui est important pour l'autonomie, le confort du malade. Cela permet aussi au patient de bénéficier d'un sommeil ininterrompu.

A noter que si les douleurs réapparaissent, la posologie quotidienne répartie en 2 prises à 12 heures d'intervalle doit être augmentée, et non le nombre de prises.

-il est facile à avaler et ne possède pas l'arrière goût de la morphine en solution.

-son administration permet de supprimer la répétition des pics plasmatiques dus aux prises toutes les 4 heures, ce qui pourrait contribuer à diminuer l'apparition d'effets secondaires.

c-Moscontin* ou soluté buvable ?

Ce choix est à nuancer. En effet, pour de nombreux spécialistes, la solution est préférable pour commencer le traitement, afin de mieux définir et de façon plus rapide la dose quotidienne minimale nécessaire, avant de passer aux comprimés. (88).

Du point de vue réglementation, il faut noter que les doses maximales de la Pharmacopée Française, modifiées récemment, (par voie orale : trente milligrammes par prise et cent quatre vingts milligrammes par 24 H) sont systématiquement dépassées lors d'une prescription de Moscontin* à 60 ou 100mg. Le prescripteur devra donc logiquement confirmer sa posologie par la formule : "je dis". (28).

2-La forme rectale. (4).

Les prescripteurs peuvent faire préparer des suppositoires de morphine :

Chlorhydrate de morphine : quinze à trente milligrammes.
incorporé dans : beurre de cacao : 4 g
cire blanche : 1 g

Ces suppositoires ont une biodisponibilité équivalente à celle de la morphine en solution. Mais leur emploi est limité car il est nécessaire de renouveler l'administration toutes les 4 heures.

Des suppositoires de pectinate d'oxycodone (Eubine^{*}, suppositoires à 20 mg), peuvent être utilisés, notamment chez les malades à domicile souffrant de douleurs vives et ne pouvant rien prendre par la bouche. (87). L'oxycodone est un dérivé semi-synthétique de la morphine, ayant une action pharmacologique comparable. (62). Vingt milligrammes d'oxycodone toutes les 8 heures équivalent à environ vingt milligrammes d'une solution de morphine toutes les 4 heures. (4). Cependant, la constipation, les épisodes diarrhéiques rendant l'absorption aléatoire, la voie rectale est peu utilisée.

3-La forme injectable.

a-les voies parentérales:

Elles sont peu utilisées en chronique. (67).

Par voie veineuse, le temps de latence n'est que de 5 minutes, mais la durée d'action la plus prolongée (4 à 5 heures) s'observe après administration sous-cutanée.

Par voie IM ou IV, les doses à ne pas dépasser sont de vingt milligrammes par dose et cinquante milligrammes par 24 H.

Des perfusions continues peuvent être faites avec des systèmes de pompes, dont certaines sont informatisées.

b-les voies centrales:

On y a recours après échec des autres voies, chez le malade cancéreux en phase palliative. (70). Leur efficacité s'explique par la présence de récepteurs spécifiques morphiniques (K) au niveau de la moelle et de l'encéphale. (67).

Les doses administrées sont beaucoup plus faibles que pour les autres voies (de l'ordre du milligramme). Les voies péri-durale et intrathécale permettent d'obtenir des analgésies segmentaires de longue durée (18 heures en péri-durale et 24 heures en intrathécale). (62). Ce type d'injection détermine souvent un prurit, parfois une constipation ou une

rétention urinaire, mais n'entraîne pas ou peu de pharmacodépendance. Chez le malade cancéreux, immuno-déprimé, dénutri, le risque d'infection est beaucoup plus important que celui de dépression respiratoire, le patient étant déjà tolérant. (70).

Ces voies centrales peuvent être utilisées dans les douleurs post-opératoires majeures, en obstétrique, mais surtout chez le malade cancéreux où la douleur est rebelle aux antalgiques habituels. (67).

Nom de la spécialité	Composition	Dosage (mg)	Voie	Posologie
Moscontin *	Chlorhydrate de morphine	10-30 60-100	Orale	Une prise toutes les 12 heures.
Chlorhydrate de morphine *	Chlorhydrate de morphine	10-20 pour 1ml	SC ou IV	SC: 10 à 50 mg IV: inférieure à 10 mg
Sédol *	Chlorhydrate de morphine Scopolamine Spartéine	6,6 0,22 22 pour 1, 1ml	SC	1 à 2 ampoules
Supposédol *	Extrait d'opium Scopolamine Procaine Adrénaline	22,5 0,2 2 0,05	Rectale	1 à 3 suppositoires
Eubispasme * Codéthylline	Extrait d'opium Codéthylline base	25 30	Rectale	1 à 3 suppositoires
Spasmalgine *	Alcaloïdes totaux d'opium Papavérine Atropine	10 20 1	SC ou IM	1 à 4 ampoules
Lamaline au paracétamol *	Opium Caféine Paracétamol Poudre de belladone	10 30 300 10 10 10 10 15 50 500 30 30	Orale ou Rectale	1 à 2 prises

Tableau des spécialités n°4.

K-AGONISTES MORPHINIQUES PURS.

1-Dérivés de la péthidine. (1,27,42,43,52,67,80).

a-Péthidine Dolosal* :

cette molécule a d'abord été étudiée pour ses propriétés parasympholytiques. Son action analgésique est plus faible que celle de la morphine et sa durée d'action plus courte.

La péthidine n'est pas anti-tussive; elle n'entraîne pas de myosis. Elle peut provoquer une sécheresse buccale du fait de son action atropinique. Comme la morphine, elle entraîne rétention urinaire et troubles digestifs, bien que ses propriétés spasmogènes et constipantes soient moindres. L'effet secondaire le plus notable est une importante dépression respiratoire avec hypotension orthostatique. Elle augmente le débit cardiaque provoquant une tachycardie modérée devenant dangereuse chez les porteurs de cardiopathies.

Enfin, elle possède un fort pouvoir histamino-libérateur; sa tolérance locale est donc médiocre. Elle peut être responsable de manifestations allergiques.

Son association avec les IMAO est une contre-indication formelle en raison d'un risque important d'encéphalite mortelle.

La péthidine est convulsivante à forte dose.

Elle est utilisée par voie parentérale, associée à des psychotropes en neuroleptanalgésie.

cf Tableau n°5.

b-Phénopéridine, Fentanyl, Alfentanyl :

ces 3 molécules sont réservées à l'anesthésiologie en raison de leur puissance d'action, de la brièveté de cette action et de l'intensité de la dépression respiratoire qu'elles engendrent. Ces produits sont en effet très liposolubles et traversent donc rapidement la barrière hémato-encéphalique. Leur action est pratiquement immédiate après injection IV et limitée dans le temps (de 10 à 45 minutes) en raison d'une redistribution au niveau du tissu adipeux périphérique et d'un métabolisme hépatique important.

L'alfentanyl (Rapifen*) a une action environ 3 fois plus rapide et plus brève que le fentanyl. Il est donc surtout utilisé pour les inter-

ventions de courte durée.

Les contre-indications sont les suivantes: l'intolérance connue aux morphiniques, la dépression respiratoire non assistée, la pneumopathie obstructive, et une myasthénie contre-indiquant l'emploi des myorelaxants.

Deux dérivés de la péthidine, mais ne passant pas la barrière hémato-encéphalique sont utilisés comme anti-diarrhéiques : le loperamide ou Imodium^{*}, et le diphénoxylate (dans Diarsed^{*}, en association avec l'atropine).

2-Dérivés de la méthadone. (1,63,70,72).

La méthadone n'est pas commercialisée. Elle est substituée à la morphine dans les cures de désintoxication.

a-Dextromoramide Palfium^{*} :

c'est un antalgique plus puissant que la morphine; en effet, 5mg per os de dextromoramide ont la même action que 10mg de morphine en sous-cutané.

Le Palfium^{*} est l'antalgique le plus toxicomanogène et le plus histaminolibérateur. Il provoque hypotension et bradycardie. Afin de réduire le risque de lipothymie, le malade doit rester en décubitus, cette précaution réduisant aussi le risque de vomissements.

Il est susceptible de déprimer fortement la respiration.

Son intérêt est sa forme orale et sa puissance antalgique. Cependant, il doit être réservé aux cas où les autres antalgiques ont été inefficaces, comme dans les douleurs de néoformation, au cours de certaines sciaticques ou de syndromes myalgiques douloureux, ou en chirurgie dans les douleurs post-opératoires.

b-Dextropropoxyphène :

c'est un antalgique inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, qui sera étudié par la suite.

3-Dérivés du morphinane :

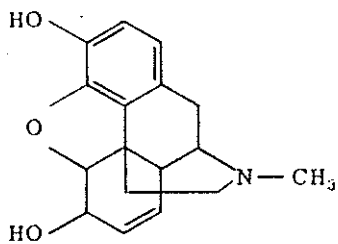
Les différentes formes du dromoran et le dextrométhorphan en sont les principaux. (63).

Seul le dérivé méthylé de la forme dextrogyre du dromoran, le dextro-méthorphane est utilisé en thérapeutique. C'est un anti-tussif dépourvu d'action analgésique, sédatif ou toxicomanogène.

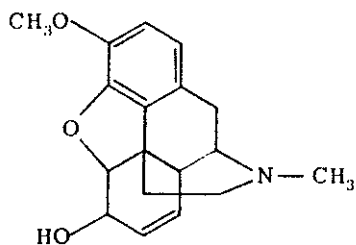
Par contre, les formes racémique (racémorphane) et lévogyre (lévorphanol) ont des propriétés analgésiques supérieures à celles de la morphine, mais ne sont pas utilisées en raison de leur fort pouvoir toxicomanogène.

	Dose équi- Analgésique à 10 mg de morphine	Formes Dosages	Voies	Doses Max	Dépression Respiratoire	Autres	Précautions d'emploi
D O L O S A L * péthidine	50 à 100mg	sol.inj. 100mg	IM	250mg par j	+	Parasympatho- lytique faible Libération d'histamine	Eviter la voie sous-cut.
R 1 4 0 6 * phénoépéridine	0,2 mg	sol.inj. 1% amp.de 2 et 10 ml	IV perf.	0,25 à 1 mg/30 minutes	+++	Parasympatho- mimétique faible. Rigidité musculaire	Ventilation assistée obligatoire Curares) toujours Atropine) associés
F E N T A N Y L * fentanyl	0,1 mg	sol.inj. 5% amp.de 2 et 10 ml	IV perf.	0,1mg/ 20min. 1mg ds 500 ml	+++	idem	idem
R A P I F E N * alfentanyl	0,1 mg	sol.inj. 0,5mg/ml amp.de 2 et 10 ml	IV perf.		+++	idem	idem
P A L F I U M * dextromoramide	5 mg	sol.inj. 5 mg cp. 5mg	IM orale		+	Parasympatho- mimétique. Libération d'histamine Contraction des muscles lisses	Décubitus strict (30 min avant l'injection)

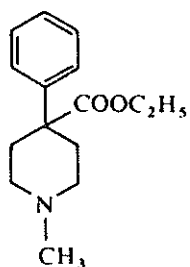
Tableau n° 5.



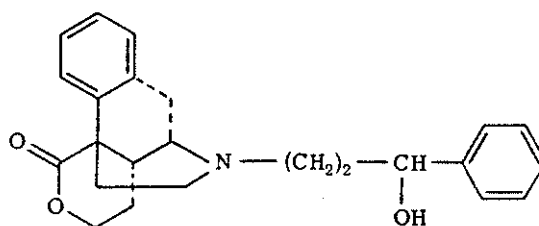
Morphine



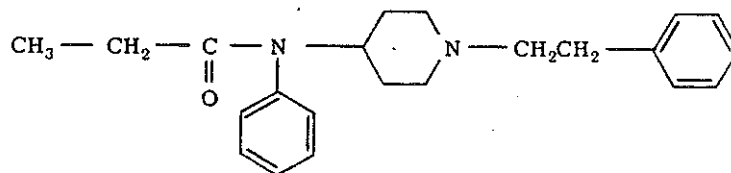
Codéine



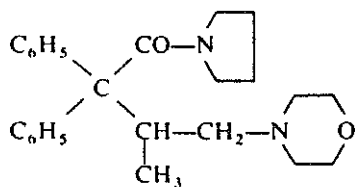
Péthidine



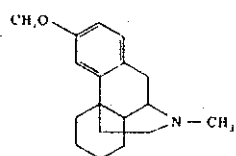
Phénopéridine



Fentanyl



Dextromoramide



Dextrométhorphane

COMPARAISON DE LA PUISSANCE ANALGESIQUE
DES DIFFERENTS MORPHINIQUES
(par ordre croissant)

MORPHINIQUES	puissance analgésique	doses(IM/IV) équi- analgésiques en mg
CODEINE	1/50	500
DEXTROPROPOXYPHENE	1/10	240
PETHIDINE	1/5	100
PENTAZOCINE	1/3	60
MORPHINE	1	10
NALBUPHINE	1	10
DEXTROMORAMIDE	x 2	5
BUTORPHANOL	x 3 à 5	0,2
PHENOPERIDINE	x 25	0,2
BUPRENORPHINE	x 25 à 50	0,1
ALFENTANIL	x 25 à 50	0,1
FENTANYL	x 100	0,1
LOFENTANIL	x 500 à 1000	0,01
SUFENTANIL	x 500 à 1000	0,01

Tableau n°6.

D'après (44).

L-ANTAGONISTES UTILISES EN CAS DE SURDOSAGE MORPHINIQUE. (43,66).

Ces antagonistes morphiniques sont des substances proches structurellement des morphinomimétiques, pouvant se fixer de façon compétitive sur les récepteurs spécifiques et s'opposer ainsi aux effets centraux et périphériques des opiacés.

Deux molécules sont utilisées en cas d'intoxication morphinique. Elles appartiennent à 2 classes différentes; on différencie:

-les antagonistes purs type Naloxone, n'ayant pas d'action propre.

-les antagonistes-agonistes partiels type Nalorphine, présentant certaines propriétés voisines de la morphine chez des sujets non traités.

Cette distinction est en partie expliquée par la différence d'affinité de ces substances vis à vis des groupes de récepteurs:

Médicament	Récepteur μ	Récepteur κ	Récepteur σ
Morphine	Agoniste	Agoniste	Pas d'affinité
Naloxone	Antagoniste puissant	Antagoniste	Antagoniste
Nalorphine	Antagoniste	Agoniste partiel	Agoniste

cf Tableau n°7.

1-Naloxone Narcan*.

Elle exerce un antagonisme compétitif spécifique sur les 3 types de récepteurs morphiniques. Elle lève donc l'analgésie, l'euphorie, la dépression respiratoire, le myosis, l'hypotension, les convulsions induits par les morphiniques. Elle peut alors entraîner un sévère syndrome d'abstinence si le malade est dépendant.

Administrée isolément, elle n'a aucun effet pharmacologique propre et ne présente aucun effet secondaire.

Elle est utilisée par voie IV en anesthésie-réanimation pour lever une dépression respiratoire, dans les intoxications aiguës aux morphiniques ou pour en faire le diagnostic.

2-Nalorphine.

Elle présente des propriétés antagonistes spécifiques de la dépression respiratoire induite par les opiacés. Dans cette indication, elle est cependant supplantée par la naloxone.

C'est aussi un agoniste partiel : elle possède des propriétés analgésiques propres chez des sujets non traités à la morphine. Elle peut induire un état de dépendance physique.

Elle est utilisée dans les syndromes de manque, en association à des doses décroissantes d'agonistes.

D C I	Voie d'administration	Posologie usuelle par prise chez l'adulte.	Durée moyenne d'effet
NALOXONE	IV	0,4 mg à	45 à 70 min
	IM	0,8 mg.	2,5 à 3 H.
NALORPHINE	IV	5 mg à	1 à 4 H.
	IM	10 mg.	

Tableau n°8.

D'après (66)

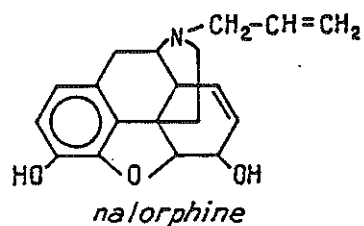
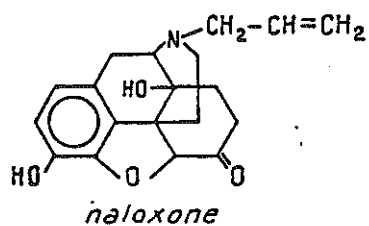
Récepteurs opiacés

μ - La fixation des opiacés sur ce récepteur entraîne un effet dépresseur central	<ul style="list-style-type: none">- analgésie- dépression respiratoire- hypothermie- bradycardie- euphorie- myosis
κ - La fixation des opiacés sur ce récepteur entraîne un effet sédatif	<ul style="list-style-type: none">- absence de dépression respiratoire- analgésie- effet sédatif
σ + La fixation des opiacés sur ce récepteur entraîne un effet de stimulation centrale	<ul style="list-style-type: none">- absence d'analgésie- tachypnée- tachycardie- mydriase- nausées- hallucinations

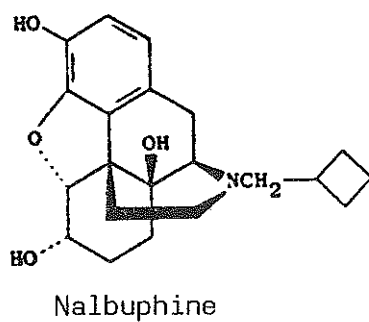
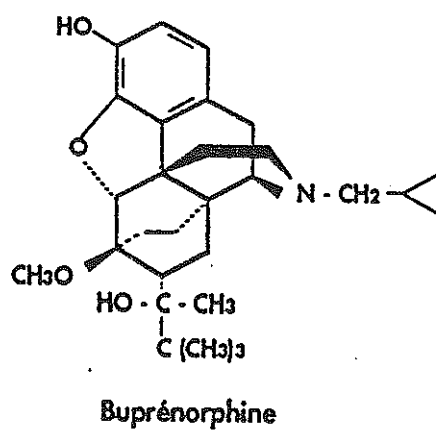
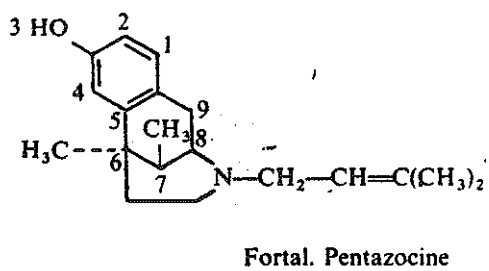
Tableau n°7.

Théorie des récepteurs multiples de W.Martin.

* ANTAGONISTES UTILISES EN CAS DE SURDOSAGE MORPHINIQUE.



* AGONISTES-ANTAGONISTES UTILISES COMME ANTALGIQUES.



M-LES AGONISTES-ANTAGONISTES UTILISES COMME ANTALGIQUES

Trois molécules, de pharmacologie différente, sont utilisées en thérapeutique.

1-Pentazocine Fortal*. (43,50,66,87).

La pentazocine exerce un pouvoir agoniste morphinique majeur, par son action sur les récepteurs $K_{et}\sigma$. Son pouvoir antalgique dépend de la voie d'administration : en ampoule injectable de 30 mg jusqu'à 180 mg par jour, c'est un antalgique fort, de durée d'action courte, comparable à la péthidine. Par contre, en comprimés à 50 mg, (6 à 8 fois par jour), c'est un antalgique faible, comparable au paracétamol ou à l'aspirine.

La pentazocine possède aussi une action antagoniste vis à vis des récepteurs μ . Ceci entraîne la possibilité de précipitation d'un syndrome de sevrage, ainsi que l'inefficacité antalgique totale ou partielle de l'association morphine-pentazocine.

Elle entraîne tachycardie, hypotension, augmentation du travail du cœur. Elle est donc à éviter chez les sujets ayant des antécédents coronariens; de plus, un décubitus strict est nécessaire pour sa tolérance. Enfin, des effets secondaires caractéristiques des anti-morphiniques sont connus : sueurs, nausées, vomissements, vertiges, hallucinations, anxiété.

En cas de surdosage, la naloxone doit être utilisée pour lever la dépression respiratoire, mais jamais la nalorphine qui peut l'aggraver.

2-Nalbuphine Nubain*. (25,43,67).

Comme la pentazocine, la nalbuphine possède une action agoniste sur les récepteurs K et une action antagoniste sur les récepteurs μ .

Elle semble plus analgésique que la morphine; elle détermine une pharmacodépendance, mais ses propriétés hémodynamiques sont peu marquées. Elle possède un effet dépresseur respiratoire modéré. Son effet indésirable le plus fréquent est la somnolence. Elle est indiquée dans les douleurs intenses, post-opératoires, néoplasiques, obstétricales, ou dans les douleurs de l'infarctus du myocarde.

Elle se présente en ampoule de 20 mg. La posologie est de 10 à 20 mg toutes les 3 à 6 heures, par voie sous-cutanée, IM ou IV, la dose maximale étant de 160 mg par 24 heures.

D'autre part, Nubain* ayant reçu son AMM pédiatrique, il est utilisable

chez l'enfant de 18 mois à 15 ans. Cette utilisation est particulièrement intéressante car peu d'antalgiques majeurs sont utilisables avec sécurité et facilité chez l'enfant. La posologie est dans ce cas de 0,2 mg/kg par voie IM, IV ou sous-cutanée, pouvant être renouvelée toutes les 4 ou 6 heures.

La nalbuphine agit en 10 à 15 minutes.

3-Buprénorphine Temgésic* (43,50,67).

La buprénorphine est un agoniste morphinique également antagoniste, aussi appelé agoniste partiel, car ces 2 effets s'exercent sur les récepteurs μ .

Son action analgésique est durable (environ 8 heures), et puissante. Le risque de dépression respiratoire, peu souvent rencontré, est dose-dépendant. Les effets cardio-vasculaires, dysphoriques et toxicomanogènes sont réduits.

C'est un antalgique intéressant, dans les douleurs post-opératoires et néoplasiques, de part sa durée d'action.

Le Temgésic* se présente en ampoule de 0,3 mg. Il s'administre par voie sous-cutanée, IM ou IV à raison de 0,3 mg toutes les 6 à 8 heures. Il peut être aussi utilisé par voie épidurale et sous-arachnoïdienne.

0,3 mg de buprénorphine correspondent à 10 mg de morphine.

N-LES ANTALGIQUES MORPHINIQUES MINEURS.

1-La codéine.

La codéine était jusqu'à présent utilisée pour son action antalgique principalement dans les pays anglo-saxons, à une posologie de l'ordre de 30 à 60 mg 4 à 6 fois par jour. (Notons que c'est 3 fois plus que les doses anti-tussives habituelles).

Aujourd'hui, plusieurs spécialités antalgiques contenant paracétamol et codéine sont disponibles sur le marché français.

Ces associations seront envisagées lors de l'étude du paracétamol.

2-Le dextropropoxyphène. (33,46,49,68).

C'est un dérivé de la méthadone, d'action centrale. Son action est 5 à 10 fois plus faible que celle de la morphine, et un peu plus faible que celle de la codéine. L'effet analgésique de doses thérapeutiques usuelles serait même inférieur à celui de 650 mg d'aspirine.

Aux doses thérapeutiques, le dextropropoxyphène n'est pas toxicomanogène et pour cette raison, il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. Cependant, en cas d'usage prolongé, il est assez fréquent de voir apparaître une pharmacodépendance. A forte dose, les effets psychodysléptiques peuvent survenir.

Le dextropropoxyphène est rapidement résorbé par voie digestive et diffuse dans tous les tissus. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 12 heures. Il est éliminé surtout par voie urinaire.

Sa posologie est de 100 à 400 mg par jour. Il est indiqué dans les douleurs d'intensité moyenne.

Les effets secondaires de type morphinique sont rares. Ce sont surtout des nausées, de la constipation, une somnolence, des céphalées ou des rashes divers. Des cas d'hépatites, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement sont décrits.

La nécessité d'une vigilance vis à vis de ce médicament résulte de la gravité des intoxications au dextropropoxyphène, par prise volontaire ou accidentelle. Ce surdosage provoque d'une part les signes habituels de l'intoxication morphinique (dépression respiratoire, myosis, troubles de la conscience), et d'autre part une atteinte myocardique (due à un métabolite toxique, le norpropoxyphène) et centrale (crises d'épilepsie). Cette toxicité est fortement potentialisée par la prise simultanée d'alcool ou de barbituriques. Aux Etats-Unis, le surdosage de dextropropoxy-

phène reste une des causes principales de mort par intoxication médicamenteuse, car l'antidote, la naloxone, n'est pas souvent prescrite.

Le dextropropoxyphène est associé au paracétamol dans le Di-Antalvic^{*} en raison de la synergie de cette association. Des hypoglycémies peuvent être provoquées par ce médicament, mais surtout l'utilisation prolongée de celui-ci sous forme de suppositoires, risque d'entraîner des anorectives nécosantes très délabrantes. La durée maximale du traitement par le Di-Antalvic^{*} suppositoire a donc été ramenée à 10 jours. Le mécanisme de cette toxicité n'est pas connu.

Enfin, le dextropropoxyphène ralentit le métabolisme de la carbamazépine et potentialise l'action anti-coagulante de la warfarine.

L'inscription du dextropropoxyphène sur la liste I ne doit donc pas faire oublier sa parenté avec les morphiniques, et le maniement de ce médicament doit être strict en ce qui concerne la posologie et la durée du traitement.

cf Tableau n^o9.

SPECIALITES	FORMES DOSAGE EN d.propoxyphène	POSOLOGIE (adulte).
ANTALVIC*	30 cp à 65 mg	4 cp/j (jusqu'à 6), en 2 à 3 prises.
DI-ANTALVIC*		
+paracétamol (400 mg)	20 gel. à 30 mg	4 gel/j (jusqu'à 6) en 2 à 4 prises.
+paracétamol (450 mg)	8 sup. à 150 mg	1 à 2 sup/j sans dépasser 10 jours.
PROPOFAN*		
+paracétamol +aspirine +chlorphénamine +caféine	30 cp à 27 mg	1 à 2 cp 3 fois/j.
+paracétamol +aspirine +chlorphénamine +lidocaïne +caféine	10 sup. à 65 mg	1 sup. 2 à 3 fois/j.

Tableau n°9.

Spécialités contenant du dextropropoxyphène.

CHAPITRE II.

LES ANTALGIQUES CENTRAUX NON MORPHINIQUES

Il s'agit du néfopam et des psychotropes présentant des propriétés antalgiques.

A - NEFOPAM ACUPAN* (23,73,74).

Le néfopam est abusivement classé dans le groupe des antalgiques centraux. (23). Son mécanisme d'action exact est en effet encore inconnu. Cette molécule appartient à la famille des benzoxazocines, série nouvelle, non apparentée à celle des analgésiques actuellement connus.

Le néfopam n'inhibe pas la synthèse des prostaglandines; il n'est pas antipyrétique, ni anti-inflammatoire, ni antispasmodique. Il ne se fixe pas sur les récepteurs opiacés; ses effets ne sont pas supprimés par la naloxone; il n'est pas dépressif respiratoire et n'entraîne ni accoutumance ni assuétude.

Le néfopam diminuerait la sensibilité à la douleur par son inhibition connue du recaptage neuronal des amines sympathomimétiques, particulièrement la sérotonine.

Son activité antalgique est comparable à celle du paracétamol ou du dextropropoxyphène. Son activité est égale ou supérieure à celle de l'aspirine, et il a moins d'effets secondaires digestifs.

Il se présente sous forme d'ampoule injectable à 20 mg. Une ampoule peut être administrée par voie IM toutes les 4 à 6 heures si nécessaire. 20 à 30 mg peuvent être administrés par voie IV, la dose maximale étant de 120 mg par 24 heures.

L'Acupan* est utilisé dans le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée. Il peut éviter le recours à la noramidopyrine injectable.

Sa tolérance est assez bonne; nausées et vomissements sont les effets secondaires le plus souvent observés; on note également des réactions de type atropinique comme une sécheresse buccale, des sueurs, une somnolence, des vertiges ou une tachycardie. Ces effets peuvent être majorés lors d'association du néfopam avec d'autres anticholinergiques.

Enfin, l'utilisation de l'Acupan* est contre-indiquée chez l'enfant, chez le prostatique et le glaucomeux, ainsi qu'en cas d'antécédents convulsifs.

B - LES PSYCHOTROPES. (22,32,54,72,79,87).

Les psychotropes vont modifier la réaction psychique du malade face à la douleur; certains d'entre eux pourraient avoir une action antalgique propre.

1-Les antidépresseurs tricycliques.

Les antidépresseurs imipraminiques sont utilisés depuis plus de 25 ans dans le traitement des douleurs chroniques. Leur mode d'action sur la douleur est incertain : pour certains cliniciens, ils possèdent un effet antalgique propre; pour d'autres, leur efficacité n'est liée qu'à l'amélioration de l'humeur dépressive du malade. Ce qui est acquis, c'est l'interférence entre le système endorphine-récepteurs morphiniques et le système monoaminergique. Les antidépresseurs tricycliques agiraient en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, le rôle antalgique étant dû à la sérotonine essentiellement.

L'effet analgésique de la morphine est potentialisé par les tricycliques; l'effet de ceux-ci est partiellement inhibé par la naloxone.

Les indications sont représentées par les douleurs chroniques continues, surtout de désafférentation périphérique, et à un moindre degré les douleurs thalamiques. On observe un temps de latence de plusieurs jours.

Leurs effets secondaires sont dus à leur action anticholinergique: sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, constipation, tachycardie, hypotension orthostatique. La clomipramine (Anafranil^{*}) est en général utilisée, à la dose de 75 à 150 mg par jour. Le traitement est souvent débuté par voie veineuse pendant 10 jours. A partir d'un ou deux mois de traitement, il est souvent possible de baisser les doses d'un tiers ou de moitié sans réaggravation de la douleur.

2-Les neuroleptiques.

Bien que leur action antalgique soit moindre, ils peuvent être utiles car ils diminuent le retentissement émotionnel et affectif de la douleur.

Leur mode d'action en tant qu'antalgique propre n'est pas clairement élucidé : certaines phénothiazines inhibent partiellement l'analgésie morphinique et d'autres, comme la chlorpromazine (Largactil^{*}) ou la lévomépromazine (Nozinan^{*}), la potentialisent. Il semble que l'effet antalgique soit en étroite relation avec le système à médiation enképhalinergique.

Les neuroleptiques ont une place dans le soulagement de la douleur cancéreuse en tant que co-analgésiques. Cependant, ils possèdent des effets secondaires importants : syndrome extra-pyramidal, dyskinésies, hypotension orthostatique, constipation, sécheresse de la bouche.

On utilise en général le Nozinan^{*} per os ou en injection IM, 10 à 100 mg par jour.

Le cocktail lytique de Laborit a été très utilisé (Phénergan^{*} + Dolosal^{*} + Largactil^{*}), mais il induit une perte de connaissance, empêche la vie de relation, coupe le malade de son entourage.

Enfin, les neuroleptiques sont utilisés dans la neuroleptanalgie.

3-Les benzodiazépines.

Les benzodiazépines sont données à titre antalgique pour calmer l'anxiété, diminuer l'insomnie et la contracture musculaire.

On utilise surtout le diazépam (Valium^{*}) en une prise par jour, (5 à 30 mg par jour) en raison de sa demi-vie longue et de son lent métabolisme.

4-Substances utilisées uniquement lors de douleurs neurologiques.

C'est le cas de la carbamazépine (Tégréto^{*}), efficace dans la névralgie du trijumeau, de la lévodopa (Sinemet^{*}, Modopar^{*}), pour certaines douleurs rebelles du zona ou de lésions thalamiques.

CHAPITRE III

LES ANTALGIQUES PERIPHERIQUES

Le terme d'antalgiques périphériques rassemble différents groupes de médicaments de structures chimiques diverses. Ils sont moins puissants que les antalgiques centraux; ils ne développent pas d'effets psychotropes, ne modifient pas la vigilance, n'exposent pas au risque de pharmacodépendance au sens strict.

Ces médicaments sont peu actifs sur les douleurs superficielles et les algies viscérales. Par contre, leur action est plus nette dans les douleurs tendineuses, musculaires, osseuses, articulaires ou les douleurs d'origine vasculaire.

On distingue généralement 3 types d'antalgiques périphériques, selon que l'effet antalgique est associé ou non à des effets antipyrétique et antiinflammatoire.

A-LES ANTALGIQUES ANTIPYRETIQUES ANTIINFLAMMATOIRES.

Ils sont représentés par les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Seuls seront étudiés ici l'acide acétyl salicylique et ses dérivés ainsi que 2 molécules dérivées de l'acide propionique dont l'action anti-inflammatoire ne se manifeste qu'à forte dose.

1-Acide acetylsalicylique et dérivés.

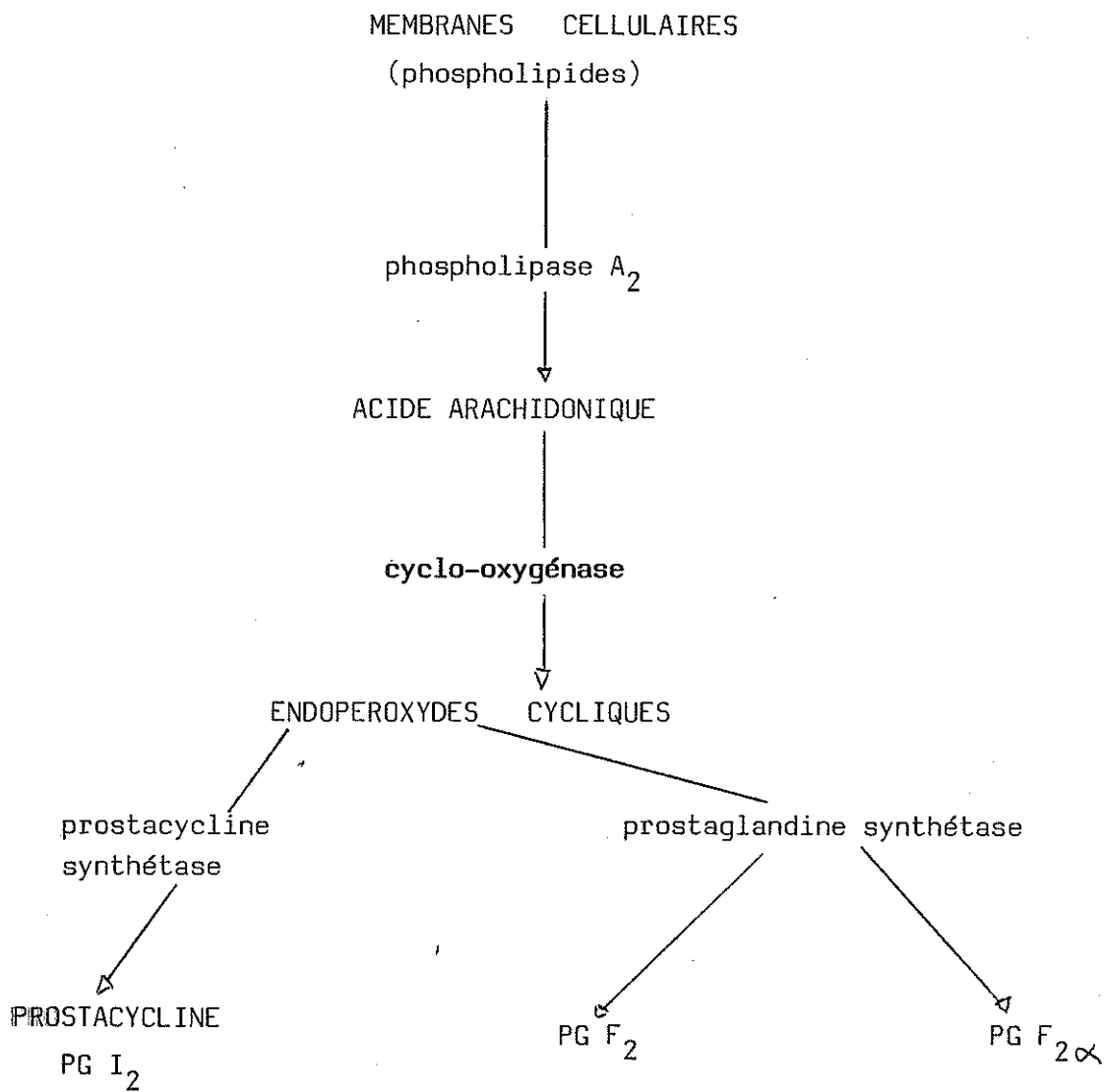
* Mode d'action antalgique :

Le mode d'action antalgique de l'aspirine est principalement périphérique. Il est reconnu que les prostaglandines, en sensibilisant les terminaisons nerveuses libres des fibres fines à l'action de médiateurs algogènes tels que la bradykinine, sont impliquées dans la genèse des phénomènes douloureux, inflammatoires et dans l'apparition de fièvre. Or, l'aspirine inhibe la cyclo-oxygénase, enzyme nécessaire à la synthèse des prostaglandines. Cette inactivation est irréversible. cf Schéma n°6. Cependant, la diminution de la synthèse des prostaglandines n'explique pas en totalité le mécanisme d'action des antalgiques périphériques puisque les analgésiques purs, faibles inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, sont néanmoins efficaces. (3). Une action centrale de l'aspirine au niveau des noyaux hypothalamiques est donc possible. (10).

L'effet anti-inflammatoire de l'aspirine ne se manifeste qu'à des doses supérieures aux doses antalgiques. Les salicylés s'opposent aux phénomènes précoces de l'inflammation, en réduisant la réaction vasculaire et en diminuant la migration des polynucléaires et des monohistiomacrophages. (10).

Les salicylés sont anti-pyrétiques. Ils augmentent la thermolyse en provoquant une vasodilatation périphérique et une transpiration. Ils agiraient en déprimant l'activité des prostaglandines synthétases accrues dans les états fébriles, au niveau des centres hypothalamiques de la thermo-régulation.

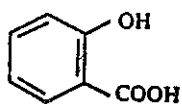
L'aspirine est donc utilisée dans le traitement des douleurs modérées, céphalées, myalgies, arthralgies, et des états fébriles.



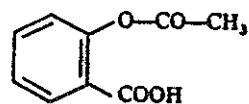
Inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Dans (42)

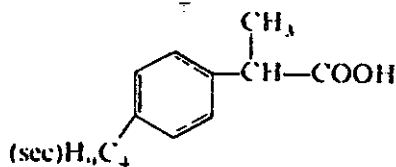
Schéma n^o6.



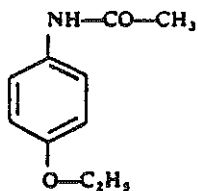
Acide salicylique



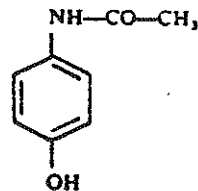
Aspirine



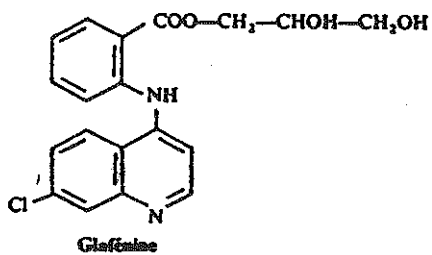
Ibuprofène



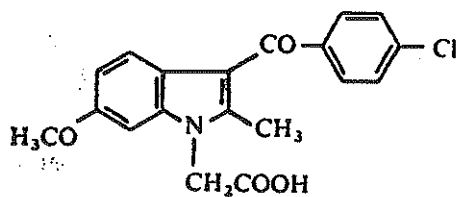
Phénacétine



Paracétamol



Glafénine



Clométacine

Les antalgiques périphériques.

* Posologie:

La posologie pour une action analgésique-antipyrétique est de 1 à 3g par jour; pour une action antiinflammatoire de 2 à 5g par jour. (pour un adulte).

Doses de la Pharmacopée:

- Adulte pour une prise : 0,5 à 2 g/j
 maximum sur 24h: 6g
- Enfant 25 à 50 mg/kg à répartir sur 24h.
 maximum de 1 à 30 mois : 80 mg/kg
 de 30 mois à 15 ans : 100 mg/kg.

* Effets secondaires:

C'est le problème de la prescription d'aspirine.

-modification de l'hémostase : l'aspirine allonge le temps de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cet effet est plus fréquent chez les sujets dont l'hémostase est altérée, chez lesquels l'aspirine est contre-indiquée. (42). Il peut être utilisé en thérapeutique, pour diminuer la fréquence des récurrences de thromboses chez les sujets à risque, à des doses beaucoup plus faibles (0,3g 1jour sur 2). (35).

-effet hyperuricémiant : l'effet est fonction de la dose, mais à posologie usuelle, l'aspirine a tendance à majorer l'uricémie par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale de l'acide urique, ce qui contre-indique son utilisation dans la goutte.

-effets digestifs : ce sont les plus fréquents. Les prostaglandines jouent un rôle protecteur au niveau de la muqueuse gastrique, notamment par action stabilisatrice des lysosomes. (42). L'aspirine inhibant la synthèse des prostaglandines va réduire la sécrétion de mucus protecteur; ainsi, quel que soit la voie d'administration, on ne pourra pas empêcher la destruction de la barrière muqueuse protectrice. De plus, l'aspirine est toxique pour l'estomac par contact direct. L'ulcère digestif est une contre-indication absolue à l'emploi d'aspirine; en effet, dans les antécédents immédiats de perforation d'ulcère, la consommation d'aspirine est retrouvée dans plus de 50% des cas.

-effets respiratoires : l'aspirine inhibe la synthèse des prostaglandines broncodilatatrices; elle peut donc provoquer un broncospasme chez l'asthmatique. (35).

-allergie : la fréquence des manifestations allergiques est estimée à environ 0,2%. Les signes sont dominés par l'apparition d'un urticaire précoce après la prise. L'œdème de la glotte est exceptionnel.

-autres effets secondaires : bourdonnements d'oreilles
céphalées
diminution de l'acuité auditive.

Ce sont des signes de surdosage.

* Cas particuliers :

-la grossesse : la tératogénicité de l'aspirine n'est pas connue. Par contre, il est prouvé qu'elle augmente la durée de gestation et la durée du travail. L'usage de l'aspirine doit donc être déconseillé chez la femme enceinte. (83).

-le régime désodé : chez un insuffisant cardiaque, on donnera la préférence à une aspirine sans sodium (Aspégic*, Aspirine ph8*...).(35).

-le jeune enfant : en Grande-Bretagne, les formes pédiatriques de l'aspirine ont été retirées du marché en mars 1986. En effet, une corrélation a été remarquée entre la prescription d'aspirine chez des enfants fébriles et l'apparition d'un syndrome de Reye. Aux Etats-Unis, cette association est également apparue significative.

Le syndrome de Reye associe une encéphalopathie aiguë et une atteinte hépatique. C'est un syndrome rare qui survient habituellement à la suite d'une infection virale. La mortalité est de 20 à 50%. (41).

La responsabilité de l'aspirine paraît possible, voire probable aux yeux des experts américains et britanniques.

En France, nous ne disposons d'aucune donnée chiffrée. La Commission de Pharmacovigilance a officiellement déclaré le 25 avril 1986 : "que les cas de syndromes de Reye étaient beaucoup moins fréquents en France qu'aux Etats-Unis; qu'aucun lien ne pouvait être établi entre l'administration d'aspirine et leur survenue, probablement multifactorielle; qu'en tout état de cause, il n'y avait pas lieu de prendre des mesures particulières concernant l'utilisation de l'aspirine chez l'enfant."

* Intoxication aiguë à l'aspirine : (35,51).

L'intoxication salicylée, accidentelle, mais aussi thérapeutique, est une des intoxications médicamenteuses les plus fréquentes du nourrisson et du jeune enfant. La dose toxique est de 100mg/kg, la dose mortelle de 2 à 5g, alors que chez l'adulte, la dose toxique est de 12g et la dose mortelle de 20 à 130g.

Cette intoxication évolue en 2 phases :

-d'abord une alcalose ventilatoire due à la stimulation des centres respiratoires, associée à des vomissements, une fièvre, une déshydratation, une hypokaliémie;

-puis une acidose métabolique due à l'accumulation d'acides lactique, pyruvique, acétoacétique avec hyperthermie, troubles de la conscience, troubles de l'hémostase et désordres hydro-electrolytiques.

L'évolution spontanée est mortelle. La gravité des symptômes est fonction de la salicylémie.

Le traitement consiste à évacuer les toxiques par lavage gastrique, à corriger les troubles hydro-electrolytiques, à favoriser l'élimination du toxique par l'alcalinisation des urines, la dialyse et à assurer une assistance respiratoire.

La prévention de ces surdosages repose sur quelques règles simples :

-n'utiliser que des formes galéniques "enfant", seules adaptées à la posologie infantile;

-respecter les règles posologiques et exprimer la posologie en mg/kg de poids;

-respecter l'espacement des prises (toutes les 4 à 6 heures);

-n'utiliser qu'une seule spécialité contenant de l'aspirine.

* Intéractions médicamenteuses :

L'aspirine potentialise : -les anticoagulants oraux, entraînant un risque accru d'hémorragie;

-les sulfamides hypoglycémiantes;

-le méthotrexate, en diminuant son élimination.

Elle inhibe l'action de certains AINS (indométacine, phenylbutazone) et de substances uricosuriques.

* Différentes formes galéniques :

leur intérêt réside dans la diminution des effets secondaires gastriques.

-les formes tamponnées : la formule est additionnée d'un tampon qui a pour rôle d'augmenter le pH environnant la molécule. Cela entraîne un retard d'absorption, l'effet anti-acide durant 1/2 heure, et une moindre toxicité. Exemples : Ascriptine^{*}, Aspirine Upsa^{*}. (35).

-les formes solubles :

-les poudres : par salification de l'aspirine, on obtient un composé soluble, entraînant une meilleure répartition au niveau de la muqueuse gastrique. Exemples : Aspégic^{*}, Catalgine^{*}.

-les comprimés effervescents : le but est d'obtenir une solution. Exemples : Claragine^{*}, Aspirine effervescente^{*}.

-les formes enrobées :

-le Rhonal^{*} : les grains d'aspirine micronisés sont enrobés d'un filtre à base d'ethylcellulose; il y a donc une diffusion lente du principe actif, ce qui empêche l'arrivée massive de l'aspirine sur une petite surface de la muqueuse.

-l'enrobage gastro-résistant entérosoluble : après la prise d'une aspirine à délitement entérique (Aspirine pH 8^{*}, Aspirine entérique^{*}), l'acetylsalicylémie est faible car l'hydrolyse en acide salicylique est augmentée si l'absorption est ralentie. Donc, cette forme est utilisée lorsque l'on recherche un effet antiinflammatoire, cet effet semblant être fonction de la salicylémie autant que de l'acetylsalicylémie. (35).

* Dérivés de l'aspirine:

a-carbasalate calcique Solupsan^{*}

c'est un précurseur de l'aspirine; la concentration maximale en acide acetylsalicylique est obtenue en 20 minutes, celle de l'acide salicylique en 66 minutes. Il se présente sous forme de préparation soluble, effervescente, sans sodium, tamponnée pour améliorer la tolérance digestive.

Spécialités contenant de l'aspirine ou d'autres salicylés

ACTRON	CLARAGINE	PROTEOSULFAN
ALGIMAX	COMPRALGYL	RHONAL
ALGISPIR	DETOXALGINE	SALIPRAN
ALGOCRATINE	DIAFLEXOL	SARGEPIRINE
ALGO-NEVRITON	EQUANIL-ASPIRINE	SEDARENE SUPPOS
ALGOPRIV	GARASPIRINE	SOLUCÉTYL
ALKA-SELTZER	GRIPPOSAN	SOLUPSAN
ANTIGRIPPINE	HEMAGENE	THEINOL
ASCRIPITINE	IVÉPIRINE	TRANCALGYL
ASPÉGIC	JUVÉPIRINE	TRANCOGÉSIC
ASPIRINES	LATEPYRINE	VÉGANINE
ASSUR	MEDROCYL	
BRONCHO-TULISAN	MIGRALGINE	
CATALGINE	NEVRAL- B1- B6	
CEPHYL	NOVACETOL	
CHYMALGYL	PRENOXAN	
CHYMOGRIP	PROPOFAN	

Tableau n° 10.

D'après (23).

Analgésiques périphériques dérivés de l'acide propionique

Fénoprofène Tableau C-70 %

NALGESIC	16 cp. 300 mg	A. 300 mg par prise à renouveler si besoin toutes les 4 à 6 heures
----------	---------------	--

Ibuprofène Tableau C-70 %

ADVIL ANALGYL NUROFEN	20 cp. 200 mg	A. 200 à 400 mg par prise à renouveler si besoin toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 1200 mg/j
-----------------------------	---------------	---

Tableau n° 11.

D'après (23).

Les différents dosages correspondent à 100 mg, 500 mg et 1000 mg d'aspirine par comprimé.

b-bénorilate Salipran* :

Le bénorilate est l'ester d'acide acetyl salicylique et de paracétamol. 2 g correspondent à environ 1,15g d'acide acetylsalicylique et 0,95 g de paracétamol.

Le bénorilate semble moins toxique et mieux toléré que l'aspirine. Il n'est pas ulcérogène, n'a pas d'action directe sur la muqueuse gastrique. Exceptée cette différence, le Salipran* présente les mêmes effets secondaires que l'aspirine et le paracétamol réunis.

c-ethemzamide Trancalgyl*, dans Algopriv*.

L'ethemzamide est biotransformé au niveau hépatique en un métabolite principal qui est le salicylamide. Il possède donc les mêmes propriétés que les autres salicylés.

d-diflunisal Dolobis*.

C'est un dérivé de synthèse de l'acide acetylsalicylique contenant 2 atomes de fluor. Il est antalgique, anti-inflammatoire. A la différence de l'aspirine, il ne possède pas de propriétés antipyrétiques. (42).

Les effets indésirables sont surtout digestifs, mais à doses équianalgésiques, ils semblent plus rares qu'avec l'aspirine. (68). Le diflunisal est contre-indiqué en cas d'ulcère gastro-duodéal en poussée et en cas d'allergie aux salicylés, ou aux AINS. La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale.

La durée d'action du diflunisal est de 10 à 12 heures; d'où un avantage en ce qui concerne l'observance du traitement en limitant à 2 le nombre de prises quotidiennes. (500 mg à 1 g par jour).

2-Dérivés de l'acide propionique.

* Ibuprofène Advil*, Nurofen*, Analgyl* :

L'ibuprofène a été commercialisé il y a quinze ans comme antiinflammatoire (Brufen* 400 mg). Il est désormais présenté comme antalgique périphérique, antipyrétique, en dose unitaire moindre, soit 200 mg. Les spécialités contenant de l'ibuprofène sont inscrites sur la liste II des substances vénéneuses (ancien tableau C), alors qu'il est en vente libre en tant qu'antalgique en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis.

L'activité antalgique de l'ibuprofène est comparable à celle de l'aspirine, voire supérieure pour le traitement des céphalées. L'activité antipyrétique est équivalente à celle de l'aspirine. L'ibuprofène peut entraîner tous les effets classiques des AINS: effets digestifs, rénaux, allergiques, notamment chez les sujets sensibilisés à l'aspirine. Il semble mieux toléré que l'aspirine sur le plan digestif. Des troubles neurologiques à titre de céphalées, somnolence, vertiges sont rarement observés.

L'ibuprofène influence moins l'hémostase que l'aspirine, à dose antalgique, ce qui peut être intéressant en stomatologie et en gynécologie.

Enfin, le risque de mortalité lors des intoxications aiguës est minime.

La posologie est de 200 à 400 mg par prise à renouveler si besoin toutes les 4 à 6 heures.

L'ibuprofène peut donc être compté parmi les antalgiques de première intention. (6,7).

A partir de 1200 mg par jour, se manifeste l'action antiinflammatoire.

* Fénopropène Nalgésic* :

Le fénopropène inhibe la synthèse et/ou la libération des prostaglandines. Il possède un effet antalgique et antiagrégant plaquettaire. Cependant, il n'est pas antipyrétique. Il est indiqué dans les douleurs aiguës ou chroniques d'origine rhumatismale, traumatique ou post-obstétricale, et dans les douleurs dentaires. Il est présenté sous forme de comprimés à 300 mg et sa posologie est de 1 comprimé, 3 à 4 fois par jour. (59).
cf Tableau n° 11.

B-LES ANTALGIQUES ANTIPYRETIQUES.

Ils regroupent les dérivés du para-amino-phénol et la noramido-pyrine.

1-Dérivés du para-amino-phénol.

Il s'agit de la phénacétine et du paracétamol qui en est le métabolite actif. (cf formules p.81).Cependant,la pharmacologie de ces molécules n'est pas superposable.Celle du paracétamol sera étudiée en détail.

a-La phénacétine.

C'est le premier antalgique qui ait été rendu responsable de l'apparition de néphrite interstitielle lors d'une utilisation prolongée.Celle-ci doit donc être absolument proscrite.Il est à noter que c'est avec la phénacétine que s'est posé le problème d'une surconsommation entraînant une pharmacodépendance. (40).La phénacétine a souvent été incriminée dans l'apparition de méthémoglobinémie notamment chez le nourrisson et est citée comme le prototype des médicaments pouvant induire une anémie hémolytique.(9).

Depuis 1982,les spécialités contenant de la phénacétine sont inscrites sur la liste II des substances vénéneuses.La phénacétine est toujours en association dans une spécialité et la dose unitaire est limitée à 200 mg.Si la dose unitaire est inférieure à 100 mg et la quantité totale du conditionnement ne dépasse pas 2 g,la spécialité est exonérée. (42).

b-Le paracétamol.

Il est en pratique un des 2 grands antalgiques antipyrétiques que l'on peut obtenir en France sans ordonnance.Une enquête faite en 1987 par la Direction de la Pharmacie et du Médicament a révélé que durant les 3 années concernées par l'étude (1983,84,85),la vente du paracétamol avait progressé de 41,9 % tandis que celle de l'aspirine avait chuté de 22,4 %. (8).Ceci témoigne des qualités de cette molécule et de sa bonne tolérance.(26).

* Pharmacocinétique:

la résorption digestive du paracétamol au niveau de la muqueuse gastrique est rapide et complète. Le pic sérique de concentration est obtenu 30 à 90 minutes après l'ingestion. La fraction liée aux protéines sériques n'excède pas 50 %. La demi-vie du paracétamol est de 1 à 3 heures. Son métabolisme est surtout hépatique et se fait pour 80 % par conjugaison. Les dérivés conjugués sont éliminés par le rein. (10,68).

* Propriétés et mécanisme d'action:

le paracétamol est antipyrétique; la fièvre est provoquée par des pyrogènes endogènes qui activent la prostaglandine synthétase du noyau préoptique antérieur du thalamus; le paracétamol inhibe cet enzyme. Par contre, l'action antalgique du paracétamol est mal expliquée; il est probable que cette action soit en majeure partie centrale et passe par l'interférence avec les produits du métabolisme de l'acide arachidonique (leucotriènes, prostaglandines, acides eicosatriénoïques). Mais ce mode d'action reste confu. (26).

* Posologie:

Enfants : 20 à 30 mg/kg/24 H (de 3 mois à 15 ans).

Adultes : doses usuelles : 325 à 650 mg/prise, 3 à 4 fois par jour.
(pour la Pharmacopée : 1 à 1,5 g par jour).

doses maximales : 1 g/prise ; 3 g/jour. (26,28).

* Effets secondaires:

aux doses thérapeutiques, le paracétamol est habituellement bien toléré. Il ne provoque pas de lésion gastrique. (26).

-Les réactions allergiques et cutanées au paracétamol sont considérées comme exceptionnelles. Elles peuvent reproduire les aspects classiques de l'hypersensibilité. Le paracétamol peut être à l'origine de réactions croisées chez environ 4 % des patients sensibilisés à l'aspirine ou à d'autres antalgiques ou AINS, l'asthme étant alors la manifestation la plus fréquente. (84).

-Les accidents hématologiques sont rares mais peuvent être sévères. Des observations ont mis en évidence un effet thrombopéniant du paracétamol. L'imputabilité de ce médicament dans des agranulocytoses et pan-

cytopénie est douteuse, parce qu'il était associé à d'autres médicaments dont certains potentiellement hématotoxiques, et du fait de l'existence d'un syndrome fébrile pour lequel le paracétamol était prescrit.

-La tolérance hépatique du paracétamol est bonne en l'absence de surdosage. Cependant, des cas d'hépatites cytolytiques aiguës, réversibles à l'arrêt du traitement ont été décrites, ceci après une utilisation prolongée à posologie forte. Les sujets alcooliques paraissent plus sensibles à la toxicité hépatique du paracétamol: en effet, des cas d'intoxications aiguës d'évolution parfois mortelle ont été rapportés, après absorption d'une dose non toxique pour un sujet normal. (39).

-La néphrotoxicité du paracétamol ne peut être exclue de façon formelle, mais celle-ci semble de toute façon exceptionnelle. (84).

-Le paracétamol traverse facilement la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Malgré une large utilisation, aucun effet toxique ou tératogène n'a été rapporté. (9,84). Le paracétamol est donc l'antalgique de choix durant la grossesse.

* Intoxication aiguë au paracétamol:

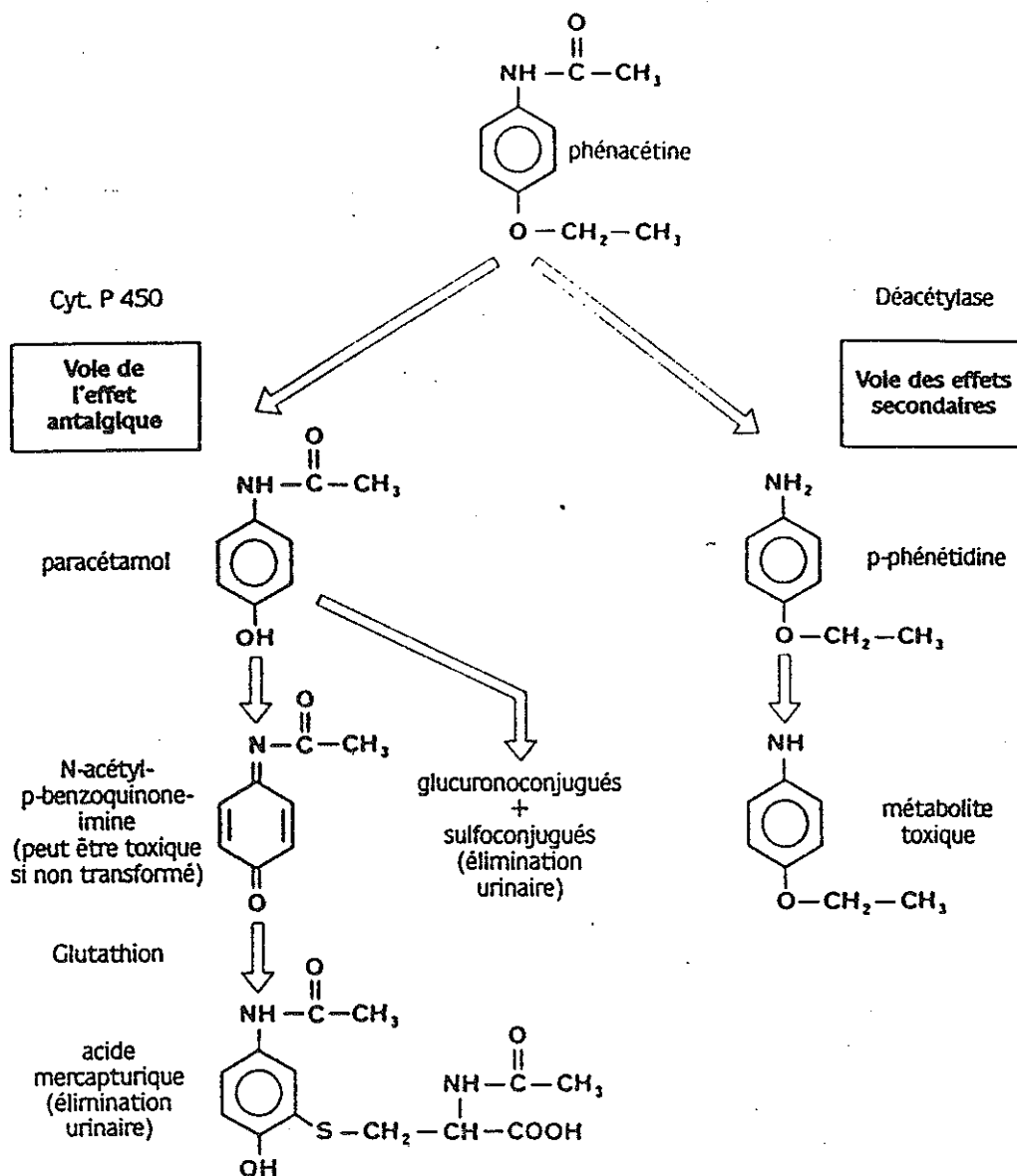
c'est le seul ennui majeur de cet antalgique. Ce surdosage au paracétamol est une réalité aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, habituellement chez l'adulte et dans un but suicidaire. (26).

-Mécanismes de la toxicité:

en cas de prise d'une dose standard de paracétamol, les principaux métabolites sont des dérivés glucuro et sulfo-conjugués atoxiques. Cependant, une faible partie du médicament est transformée en un dérivé électrophile, très réactif, par une monooxygénase à cytochrome P450. Ce métabolite intermédiaire instable est rapidement neutralisé par conjugaison avec le glutathion; il est éliminé dans les urines sous forme de mercapturate, après avoir subi un cycle entéro-hépatique.

En cas de surdosage massif, les possibilités de détoxification de l'organisme sont dépassées. Le glutathion est totalement consommé et le métabolite électrophile se lie de manière covalente avec les sites nucléophiles cellulaires, provoquant une cytolysse. Le foie et le rein sont les organes cibles car ils sont riches en monooxygénases et les concentrations en paracétamol y sont particulièrement élevées. (34).

cf Schéma n° 7.



Paracétamol et phénacétine : deux voies métaboliques différentes, deux produits différents.

Schéma n° 7. D'après (47).

Spécialités contenant du paracétamol

ACTIFED	DI-ANTALVIC	MALGIS	RINUREL
ACTRON	DOLIPRANE	NOVACETOL	RINUTAN
AFERADOL	EFFERALGAN	ORALGAN	SALGYDAL
AKINDOL	FÉBRECTOL	PANADOL	SALIPRAN
ALGISEDAL	FERVEX	PARACETAMOL	SEDARENE
ALGOTROPYL	GYNOSPASMINE	PRO-DAFALGAN	SUPADOL
ARHUMYL	HEXAPNEUMINE	PRONTALGINE	TOPLEXIL
CALGLUQUINE	HUMEX	PROPOFAN	TROPHIRES COMPOSÉ
CEFALINE	LAMALINE	RECTOPLEXIL	TYLÉNOL
CLARADOL	LATEPYRINE	RETRALGAN	VÉGANINE
DAFALGAN	LIBRADOL	RHINOFEBRAL	

Tableau n° 12. D'après (23).

Rapport de doses (1)	Composition	Nom de spécialité	Laboratoire	Forme	Boîte de	Prix	Prise en charge Séc. Soc.	Tableau (2)
Rapport de doses optimal	paracétamol ... 500 mg + codéine (phosphate) ... 30 mg	EFFERALGAN CODÉINE* M	UPSA	comprimés effervescents	16	16,65 F	70 % et coll.	A
Rapport de doses acceptable	paracétamol ... 400 mg + codéine (phosphate) ... 25 mg	ALGISÉDAL* M	Dorns	comprimés	16	16,30 F	70 % et coll.	—
Mauvais rapport de doses	paracétamol ... 300 mg + codéine (phosphate) ... 25 mg	ORALGAN* D	Inava Odonto-stomato	comprimés	6	7,50 F	—	—
					12	13,40 F	—	—
	paracétamol ... 500 mg + codéine (phosphate) ... 8 mg	PANADOL CODÉINE* P	Sterling Winthrop	comprimés effervescents	12	29,00 F	—	—
	paracétamol ... 300 mg + codéine (phosphate) ... 13,6 mg	SÉDARÈNE* M	Pharmeurop	gélules	20	10,00 F	70 % et coll.	—

Tableau n° 13.

D'après (38).

Analgésiques périphériques dérivés de la pyrazolone *Tableau A-70 %*

Noramidopyrine ou Noraminophénazone

NOVALGINE	20 cp. 500 mg	A. 1 à 2 cp. x 2 à 3/j
PYRÉTHANE	fl. 24 ml à 15,5 g/100 ml	A. 15 à 30 gtes x 2 à 3/j

Noramidopyrine + Antispasmodique musculotrope

AVAFORTAN + Camyloline	30 cp. 210 mg 8 sup. 500 mg 5 amp. 1200 mg	A. 1 à 2 cp. x 2 à 3/j, ou 1 à 3 sup./j, ou 1 à 4 amp./j IM ou IV
---------------------------	--	---

Noramidopyrine + Antispasmodique anticholinergique

ALGOBUSCOPAN + Butylhyoscine	40 cp. 250 mg 6 sup. 1000 mg 6 amp. 2500 mg	A. 1 à 2 cp. x 2 à 3/j, ou 1 à 3 sup./j, ou 1 à 3 amp./j IM ou IV
BARALGINE + Fempivérinium + Pitofénone	20 cp. 500 mg 10 sup. 1000 mg 2 amp. 2500 mg	A. 1 à 2 cp. x 2 à 3/j, ou 1 à 3 sup./j, ou 1 à 3 amp./j IM ou IV
VISCÉRALGINE FORTE + Tiémonium + Codéine	20 cp. 250 mg 10 sup. 500 mg 10 amp. 2000 mg	A. 1 à 2 cp. x 2 à 3/j, ou 1 à 3 sup./j, ou 1 à 3 amp./j IM ou IV

Tableau n° 14.

D'après (23).

Spécialités contenant de la noramidopyrine

ALGO-BUSCOPAN AVAFORTAN BARALGINE CÉFALINE-PYRAZOLE NORAMIDOPYRINE	NOVALGINE OPTALIDON PYRÉTHANE SALGYDAL VISCÉRALGINE FORTE
--	---

-Facteurs de gravité:

la gravité dépend essentiellement de la dose ingérée. Il n'y a jamais cytolysse lorsque la prise est inférieure à 125 mg/kg. Au-dessus de 175 mg/kg, l'hépatite est rare et toujours bénigne. Au-delà de 250 mg/kg, elle est constante, et toujours sévère au-dessus de 350 mg/kg. (34). La paracétamolémie est le facteur pronostique le plus fiable.

A l'inverse de l'aspirine, les intoxications accidentelles par le paracétamol sont bénignes chez l'enfant, en raison de la métabolisation particulière de ce produit à cet âge. (26,34).

La gravité dépend aussi du terrain : les traitements par des substances inductrices des monooxygénases à cytochrome P450, tels que l'alcool éthylique ou le phénobarbital, ainsi qu'une déplétion en glutathion aggravent la toxicité du paracétamol. A l'inverse, l'administration préalable d'inhibiteurs enzymatiques ou la prise simultanée d'autres substrats des monooxygénases ou de précurseurs de glutathion (N-acétylcystéine, méthionine) ont un effet protecteur.

-Symptomatologie:

la plupart des intoxications aiguës au paracétamol sont initialement asymptomatiques. Ce n'est qu'après la 12^{ème} heure que surviennent des douleurs à l'hypocondre droit, une diarrhée, une anorexie, des vomissements. Le paracétamol produit une nécrose hépatocytaire centrobulaire. La cytolysse est maximale entre le 3^{ème} et le 6^{ème} jour; elle peut s'accompagner rapidement d'une insuffisance hépato-cellulaire. Une atteinte tubulaire rénale survient, entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure chez 1 à 3 % des intoxiqués hospitalisés. Elle est observée lors des intoxications sévères souvent associée à une lyse hépatique massive. (34). Les signes biologiques apparaissent entre la 12^{ème} et la 36^{ème} heure. L'élévation des transaminases est parfois très importante (10 000 à 20 000 UI). La chute du taux de prothrombine témoigne de l'insuffisance hépatique. (9).

-Traitement de l'intoxication:

il associe une évacuation gastrique si on est en-deçà de la 6^{ème} heure de l'intoxication, une épuration extra-rénale s'il s'agit d'une intoxication massive et que l'intoxiqué peut être hospitalisé précocé-

ment, et enfin, une protection du foie par des médicaments donneurs de groupements S-H afin de tenter de suppléer à la déplétion en glutathion par le métabolite toxique. Ainsi, on peut donner de la méthionine per os (Lobamine^{*}); cependant, il semble que les meilleurs résultats soient obtenus avec la N-acétylcystéine. La voie d'administration habituelle est la voie orale. La dose de charge (140 mg/kg) est suivie de prises de 70 mg/kg toutes les 4 heures. Le Mucomyst^{*} est souvent employé.

La voie intra-veineuse est à réserver aux patients qui vomissent.

La N-acétylcystéine n'est pleinement efficace que si son administration est commencée au cours des 10 premières heures de l'intoxication. Le traitement doit être poursuivi jusqu'au retour de la paracétamolémie dans la zone de sécurité. La N-acétylcystéine est habituellement bien tolérée.

Chez les patients qui guérissent, l'élévation des transaminases et la chute du taux de prothrombine sont maximales au 3^{ème} jour. La guérison est ensuite rapide et complète. 1 à 2 % des patients hospitalisés décèdent entre le 3^{ème} et le 6^{ème} jour dans un tableau d'encéphalopathie hépatique. 2 à 3 % des patients développent une insuffisance rénale aiguë pas toujours associée à une atteinte hépatique grave. (9).

* Associations avec le paracétamol:

-Le dextropropoxyphène :

Cette association a précédemment été traitée. (Di-Antalvic^{*}, Propofan^{*}).

-La codéine :

L'activité antalgique de la codéine est moins puissante que celle de la morphine. Comme elle, c'est un antalgique d'action centrale. Son association avec le paracétamol répond donc à une logique pharmacologique. En effet, le site d'action de ces deux antalgiques est différent, ce qui explique la synergie de cette association. De plus, les deux médicaments ont des demi-vies d'élimination voisines; le paracétamol ne modifie ni la pharmacocinétique, ni le métabolisme de la codéine et réciproquement. (38).

De nombreuses spécialités associant paracétamol et codéine sont disponibles sur le marché français. Les dosages en principe actif y sont assez hétérogènes. En fait, les auteurs suggèrent que le dosage optimal est de 500 mg de paracétamol et de 30 mg de phosphate de codéine par unité de

prise, la dose maximale étant représentée par la dose double.

Cette association est utilisée au cours de douleurs moyennes ou intenses ne cédant pas aux antalgiques périphériques et comme étape intermédiaire entre les antalgiques périphériques de première ligne et les opiacés majeurs dans les douleurs des cancers.

Les effets secondaires sont ceux des opiacés, à un moindre degré : nausées, vomissements, constipation, somnolence. Il existe un risque de dépendance en cas de traitement prolongé.

Ces spécialités sont contre-indiquées chez l'insuffisant respiratoire en raison du risque de dépression à forte dose, et chez l'insuffisant hépatique : cette dernière contre-indication est liée surtout au paracétamol ; la codéine s'accumule en cas d'insuffisance hépatique.

Seul l'Efferalgan codéine* est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. cf Tableau n° 13.

-La caféine :

un effet antalgique et antimigraineux est fréquemment attribué à la caféine, mais n'a jamais été démontré. La présence de caféine dans de nombreuses spécialités antalgiques semble surtout motivée par son effet psychostimulant. (21).

Pour certains auteurs (69), la caféine augmenterait l'activité du paracétamol de 40 %. La dose optimum de caféine serait d'environ 10 % du poids de l'analgésique, soit 50 mg de caféine pour 500 mg de paracétamol. (Cladradol caféine*). Ces produits ont été accusés de favoriser l'apparition d'une dépendance.

c-Le propacétamol. Prodafalgan*.

Ce produit libère du paracétamol dès son administration IV et possède donc les propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol. C'est la première forme injectable du paracétamol (celui-ci étant insoluble tel quel).

Il est utilisé dans le traitement symptomatique des douleurs justiciables d'un antalgique injectable (douleurs rhumatologiques, post-opératoires, néoplasiques).

2-Dérivés de la pyrazolone.

Seules l'antipyrine et la noramidopyrine restent commercialisées en France. L'amidopyrine a été retirée du commerce en France en 1982 en raison d'un potentiel cancérigène du à un métabolite diméthylnitrosaminé, et d'un risque d'agranulocytose mortelle.

L'antipyrine est par ailleurs peu utilisée actuellement.

* La noramidopyrine :

elle a une action antalgique supérieure à celle de l'aspirine et du paracétamol. Le lieu d'action est périphérique par inhibition de la synthèse des prostaglandines (comme le paracétamol, elle stimulerait au contraire la synthèse des prostaglandines de la muqueuse gastrique). Mais elle a aussi une action centrale qui explique l'effet antipyrétique.

(87). La noramidopyrine est donc un antalgique puissant qui pourrait, en théorie s'adresser à tous les types de douleurs périphériques ou viscérales, si son efficacité n'était pas associée à des effets indésirables rares mais graves. (40). Elle peut être responsable de diverses manifestations allergiques allant de la simple réaction cutanée à l'agranulocytose et au choc anaphylactique.

Les accidents cutanés se traduisent par des éruptions diverses, parfois par des syndromes de Steven-Johnson ou de Lyell, pouvant être mortels. L'agranulocytose est de fréquence très variable selon les auteurs : 0,1 à 0,8 % des sujets traités, 1 cas sur 10 000 en Suède, 1 cas sur 22 000 en Finlande, 1 sur 100 000 en Grèce. (40,87) . Elle est indépendante de la posologie. Cette atteinte est réversible en 10 jours sans complication si l'arrêt du traitement est précoce. Le risque majeur est l'infection. La sensibilisation antérieure à un pyrazolé ou à l'aspirine doit faire proscrire l'administration de noramidopyrine.

L'administration de ce médicament par voie parentérale doit être prudente. En IV rapide, elle peut entraîner des baisses tensionnelles pouvant aller jusqu'au collapsus. En parentérale, des chocs ont été rapportés, et cette voie devra être évitée en présence d'un terrain allergique.

Des gastrites ont été relevées.

La noramidopyrine a une toxicité aiguë faible (contrairement à l'aspirine ou au paracétamol), ce qui permet son utilisation à des doses élevées (Novalgine* comprimés à 500 mg : 1 à 6 par jour).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de données chiffrées comparatives

permettant au praticien de juger du rapport bénéfices/risques des différents antalgiques. Ce qui est certain, c'est que la noramidopyrine ne doit pas être utilisée dans le traitement des douleurs banales (40).

Ses effets indésirables rares mais graves ont conduit à son inscription sur la liste I des substances vénéneuses.

cf Tableau n° 14.

C-LES ANTALGIQUES PRATIQUEMENT PURS.

Les antalgiques non antipyrétiques et non antiinflammatoires sont représentés par la glafénine et ses dérivés, et la clométacine.

1-La glafénine et ses dérivés.

La formule de la glafénine réunit le noyau quinoléique et le noyau anthranilique, constituant de certains antiinflammatoires de type fénamate. (46). cf Formule p.81.

L'activité analgésique de la glafénine paraît légèrement supérieure à celle de l'aspirine et du paracétamol. L'efficacité apparaît d'emblée maximale; certains sujets peuvent présenter un défaut d'absorption; donc, si le malade n'est pas soulagé dès les premiers jours, il est inutile de poursuivre le traitement. (87).

La demi-vie de la glafénine est inférieure à 2 heures. L'élimination est surtout biliaire (70 %), mais également et d'abord rénale.

Les "fénines" (glafénine et floctafénine), entraînent des effets secondaires de 2 types : des manifestations générales de type allergique et des complications rénales.

Les accidents aigus surviennent brutalement, environ 30 minutes après une prise unique d'une dose normale. Les prodromes sont une sensation de malaise général, puis, on relève à des degrés divers une hypotension voire un collapsus, une lipothymie ou une perte de connaissance, une éruption urticarienne généralisée, des troubles digestifs. Un oedème de Quincke peut survenir isolément ou être associé au tableau général. Ce type d'accident est assez fréquent. (36). Dans les 2/3 des cas, c'est la glafénine qui est en cause. L'évolution est en général favorable.

L'insuffisance rénale provoquée par ces antalgiques peut être d'étiologie toxique ou immunologique. Le début est marqué par des lombalgies et un syndrome abdominal douloureux, puis l'insuffisance rénale s'installe, souvent oligurique, parfois avec une diurèse conservée. L'hémodialyse peut être nécessaire pour une guérison sans séquelle.

Des effets indésirables bénins sont connus : éruptions cutanées localisées, troubles digestifs, oedèmes localisés, douleurs lombaires isolées. L'intoxication aiguë par une fénine peut entraîner une insuffisance rénale aiguë.

Glafénine (Glifanan^{*}) et floctafénine (Idarac^{*}) sont largement pres-

crites en première intention. Il est à souligner qu'elles n'ont pas de toxicité gastrique ni de toxicité liée à l'emploi prolongé; elles ne provoquent pas d'interactions médicamenteuses, notamment avec les anti-vitamines K, et elles ne présentent pas de toxicité hématologique. Cependant, leur toxicité rénale doit inciter à ne pas dépasser les doses usuelles, et la relative fréquence des manifestations aiguës allergiques devrait faire préférer le paracétamol en première intention dans les douleurs courantes. (36).

2-La clométacine.

La clométacine est un dérivé indolique comme l'indométacine (AINS) dont elle est l'isomère. La clométacine est un antalgique pur, dépourvu d'effet antiinflammatoire. Elle agit en 15 à 30 minutes et pendant 4 heures environ.

La clométacine existe sous forme de comprimés à 150 mg (Dupéran^{*}). Ce médicament a été mis sur le marché en 1971; en 1977, la forme retard apparaît : Dupéran longue durée^{*}, très utilisée dans le traitement des douleurs rhumatismales chroniques, en particulier chez des sujets âgés. En 1987, le Dupéran longue durée^{*} est retiré du marché, considéré comme "responsable vraisemblable ou plausible" de nombreux cas d'hépatites. (37). La durée d'administration semble en cause dans cette toxicité, ainsi que les traitements répétés. Au total, 7 % des hépatites signalées ont eu une évolution mortelle. La toxicité serait d'origine immunoallergique. Le Dupéran^{*} simple est désormais "strictement réservé au traitement des douleurs aiguës"; sa durée de prescription doit être limitée à 10 jours. La posologie est de 1 à 2 comprimés 2 fois par jour, jusqu'à 900 mg par jour en 3 prises orales. Par ailleurs, la clométacine peut entraîner des troubles digestifs, des vertiges, une somnolence. Elle peut provoquer des accidents immunoallergiques (éruptions cutanées, purpura thrombopénique); elle peut aggraver une insuffisance rénale par le biais de l'inhibition de la synthèse locale des prostaglandines.

CHAPITRE IV

LA DEMARCHE DU PRATICIEN

Douleur aiguë et douleur chronique sont deux entités différentes pour le praticien qui doit leur opposer des attitudes thérapeutiques distinctes. (70) .

A-LES DOULEURS AIGUES OU SUBAIGUES.

Le traitement de la douleur aiguë est variable selon la pathologie. Si celle-ci touche l'appareil locomoteur, il est fréquent d'utiliser un antalgique pur, associé ou non à un AINS. Dans les problèmes digestifs ou rénaux, la douleur bénigne peut être traitée par un antispasmodique, additionné ou non d'un AINS, tout en se méfiant de l'effet bénéfique apparent de cet AINS sur la douleur ulcéreuse.

En cas d'échec dans le traitement des douleurs rebelles, même bénignes, l'ascension dans l'échelle antalgique est possible. C'est le cas par exemple de la douleur d'une sciatique, où l'on peut avoir recours aux associations (paracétamol-codéine + AINS ; Acupan* + AINS), voire à un morphinique qui peut être précieux dans des douleurs très aiguës, pour une brève période. (13). La pharmacodépendance n'est de toute façon pas à craindre.

Enfin, il existe des traitements spécifiques pour certaines douleurs aiguës, tels que la carbamazépine dans la névralgie du trijumeau ou le propranolol dans les algies vasomotrices de la face.

B-LES DOULEURS CHRONIQUES.

Une douleur chronique rebelle n'est pas un symptôme isolé. Elle va retentir sur la vie professionnelle, familiale, sur le sommeil du patient. Pour chaque malade, il faudra quantifier l'intensité et le retentissement de la douleur avant de mettre en route le traitement, ainsi qu'au cours des consultations suivantes.

Le schéma adopté par l'OMS est le suivant :

ANTALGIQUES PERIPHERIQUES

aspirine, paracétamol, glafénine, clométacine, fénoprophène et leurs dérivés.

± Coanalgésiques.

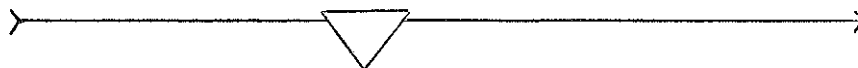


ANTALGIQUES CENTRAUX FAIBLES

dextropropoxyphène, codéine.

± AINS

± Coanalgésiques.



ANTALGIQUES CENTRAUX PUISSANTS

morphine, péthidine, dextromoramide, pentazocine.

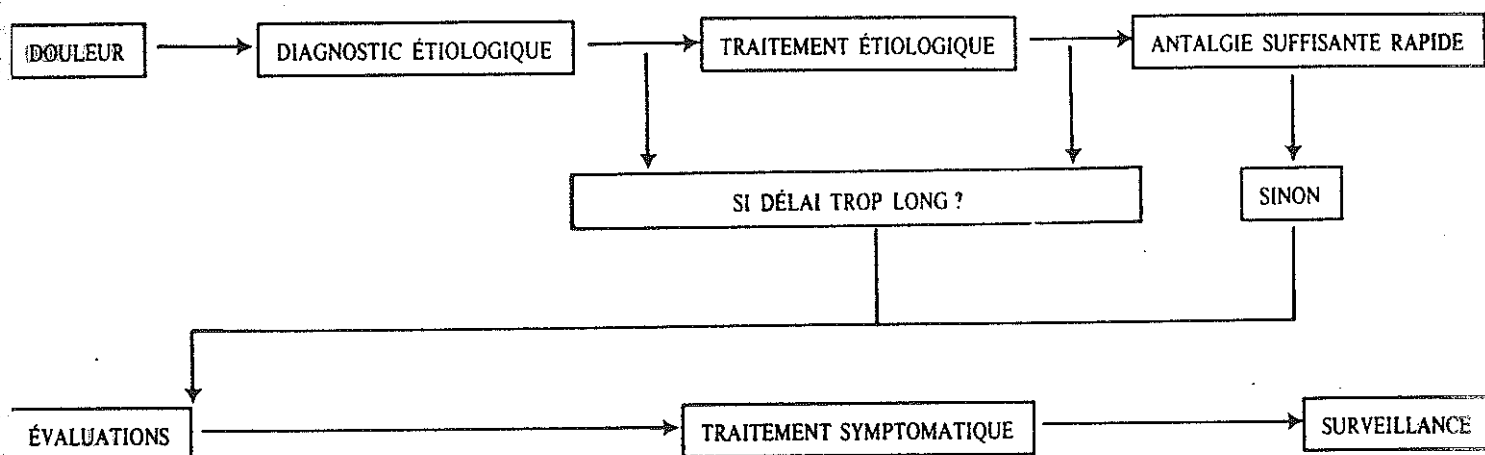
± AINS

± Coanalgésiques.

Schéma n°8. D'après (70,82).

Schéma de l'OMS.

Face à une douleur d'installation récente



Douleur :
 - mécanismes algogènes
 - intensité de la douleur

Terrain :
 - contre-indications
 - préférences du sujet

Médication antalgique :
 - voie d'administration
 - posologie
 - horaire

Autres thérapies à visée antalgique :
 - physique
 - psychologique
 - psychotrope

*Efficacité
 Tolérance*

Installation d'une thérapeutique antalgique. D'après (13).

Schéma n° 9.

CHAPITRE V

TRAITEMENT DE LA DOULEUR CANCEREUSE

La douleur est le symptôme le plus attendu et le plus redouté par les patients cancéreux. 70 % d'entre eux environ éprouveront des douleurs d'intensité non négligeable. (4). Cependant, on considère aujourd'hui que la majorité des douleurs du cancer sont assez facilement traitables. Des thérapeutiques antalgiques simples peuvent être efficaces dans les douleurs aiguës, d'intensité faible, et dans l'attente des résultats des traitements spécifiques. Les douleurs chroniques, d'origine plus complexe, sont elles, plus difficilement contrôlables et nécessitent une démarche thérapeutique progressive et réfléchie. (53).

L'équipe du Docteur Baines, consultant au St Christopher's Hospice, détache 5 principes essentiels dans le traitement de la douleur :

-la cause de la douleur doit être identifiée. Il faut savoir par exemple s'il s'agit de métastases osseuses, d'une hépatomégalie, d'une constipation. La mise en route d'un éventuel traitement spécifique peut permettre alors d'utiliser des doses plus faibles d'antalgiques, voire de ne pas y avoir recours.

-il faut tenir compte des facteurs psycho-affectifs, sociaux et spirituels.

-si des antalgiques sont prescrits, ils doivent être pris à intervalles réguliers. Une douleur continue ne doit pas être traitée par des antalgiques à la demande, mais de façon anticipée.

-la dose doit être ajustée. La dose adéquate est la plus faible qui soit compatible avec le contrôle de la douleur. Elle ne doit pas être fixe : il est parfois nécessaire de l'augmenter, mais on peut aussi parvenir à la diminuer.

-il ne faut pas hésiter à utiliser des thérapeutiques adjuvantes : les AINS, les corticoïdes, les myorelaxants, les psychotropes et autres médicaments, une irradiation, un bloc neurologique... ont selon les cas, une place dans le contrôle de la douleur. (4).

Face à une situation concrète, le choix du traitement antalgique n'est pas facile. Les décisions dépendent principalement du siège de la douleur et de son mécanisme principal, de son intensité et de son évolution sous antalgiques.

L'idéal est d'adapter pour chaque patient et à chaque jour le traitement apportant une analgésie effective qui couvre le nycthémère et rétablit le sommeil. (16).

A-TRAITEMENTS A VISEE ETIOLOGIQUE.

Le traitement pharmacologique de la douleur n'est pas la panacée du soin palliatif. D'autres thérapies peuvent être envisagées. (77).

1-La chirurgie dite de réduction tumorale.

Elle est indiquée pour des tumeurs superficielles et très étendues, hémorragiques, infectées et malodorantes. C'est une chirurgie de confort pour le malade.

2-La radiothérapie.

Elle induit un effet antalgique remarquable chez le cancéreux, en particulier au niveau des métastases osseuses. Elle réduit, au moins passagèrement, les phénomènes inflammatoires associés aux localisations tumorales. Des doses de 30 à 45 Grays provoquent chez 3 patients sur 4 un arrêt des douleurs tout en bloquant localement l'évolution tumorale.

3-La chimiothérapie.

Elle est parfois précieuse, même à un stade avancé, pour son effet subjectif. Cependant, son indication comme traitement antalgique est limitée par plusieurs conditions : les douleurs doivent être la conséquence directe de la croissance tumorale; la tumeur doit être sensible aux anti-cancéreux; l'état général et hématologique du patient doit en permettre la prescription.

4-L'hormonothérapie.

Elle peut avoir un effet très bénéfique dans le traitement des métastases osseuses des cancers mammaires et prostatiques.

Ainsi, les traitements chirurgicaux, physiques, chimiques et hormonaux peuvent être appliqués pour leurs effets antalgiques, même chez les cancé-

reux au stade avancé. Leur échec conduit à la prescription de traitements symptomatiques. (16).

B-TRAITEMENTS A VISEE SYMPTOMATIQUE.

1-Les traitements spécifiques.

Certaines douleurs cancéreuses peuvent être soulagées par de tels traitements.

a-les douleurs osseuses :

les douleurs engendrées par des métastases osseuses seraient dues à la production de prostaglandines qui stimulerait les terminaisons libres nerveuses. Les médicaments aspirine-like et autres AINS sont donc retenus dans cette indication (naproxène, indométacine). (4). La durée souvent considérable du traitement doit conduire à une surveillance accrue au niveau des effets indésirables (hémorragies digestives, cytotoxicité). (75).

b-les compressions neurologiques :

ce type de douleurs peut répondre aux antalgiques mineurs. Des dérivés tricycliques peuvent être également prescrits. (53). Un corticoïde peut concourir à la réduction de l'œdème péri-tumoral. La dexaméthasone (8 mg/jour) et la prednisolone sont utilisées avec réduction de la posologie dès que possible. Leur effet anti-inflammatoire est capable de diminuer des douleurs consécutives à une tumeur pelvienne ou à des métastases hépatiques. (5).

c-les céphalées dues à une hypertension intra-crânienne:

les corticoïdes en sont le traitement spécifique. (dexaméthasone).

d-les douleurs abdominales dues à une occlusion colique :

ces douleurs peuvent être traitées par un antispasmodique (Lopéramide Imodium*, scopolamine Scopos*). (4).

e-les douleurs d'invasion viscérale :

dans toutes les algies viscérales, la règle unique est d'utiliser la morphine ou diverses autres substances opiacées. (75).

2-Les antalgiques non spécifiques.

Les analgésiques restent souvent une des bases de la thérapeutique symptomatique. Leur choix se fait en fonction de l'intensité de la douleur et de la réponse obtenue. Une hiérarchie à 3 niveaux est désormais communément acceptée. (77).

a-Douleurs de faible intensité : (4,5,77)

L'aspirine doit être employée à des doses de 500 mg à 1 g toutes les 4 heures, le paracétamol à la dose de 1 g toutes les 4 heures. Le choix de première intention chez le cancéreux peut aller vers le paracétamol en raison de perturbations latentes ou induites de l'hémostase.

b-Douleurs d'intensité moyenne : (4,77)

certains patients sont mieux soulagés par des dérivés mineurs de la morphine (codéine, dextropropoxyphène), associés à l'aspirine ou au paracétamol. La codéine entraîne souvent une constipation qu'il convient de prévenir. Le dextropropoxyphène lui est donc souvent préféré, car il est facile à utiliser et présente peu d'effets secondaires.

c-Douleurs de forte intensité : (4,5,16,33,77)

La morphine est actuellement l'antalgique opiacé de choix pour le traitement des douleurs chroniques chez le cancéreux. La dépendance et l'accoutumance sont de faux obstacles à la prescription de morphiniques. Si un patient paraît dépendant parce qu'il réclame une injection toutes les 2 ou 3 heures, n'est-il pas seulement en train de solliciter le seul traitement qui lui procure un soulagement ? (33). L'expérience anglaise a montré que la prescription de morphiniques est probablement insuffisante dans les pays à civilisation latine, par une sous-estimation de l'intensité de la douleur, et par une surestimation du risque de toxicomanie. La dépression respiratoire ne doit pas être redoutée si le traitement est correctement conduit avec des doses progressivement croissantes, jusqu'à sédation de la douleur.

Chez les quelques patients supportant mal la morphine (nausées, somnolence importante), des substituts sont utilisés. En Angleterre, la phénazocine non commercialisée en France, et la diamorphine (ou héroïne, interdite en France) sont prescrites.

La pentazocine (Fortal^{*}) doit être réservée aux douleurs chroniques à un stade palliatif. Au contraire, le dextromoramide (Palfium^{*}) ne peut être retenu pour calmer une douleur chronique car son action est fugace. Il est cependant intéressant pour une analgésie rapide lors de manoeuvres douloureuses.

Enfin, le traitement des douleurs chroniques peut faire appel aux co-analgésiques ou à des techniques comme le bloc nerveux, la neuro-chirurgie ou la neurostimulation transcutanée.

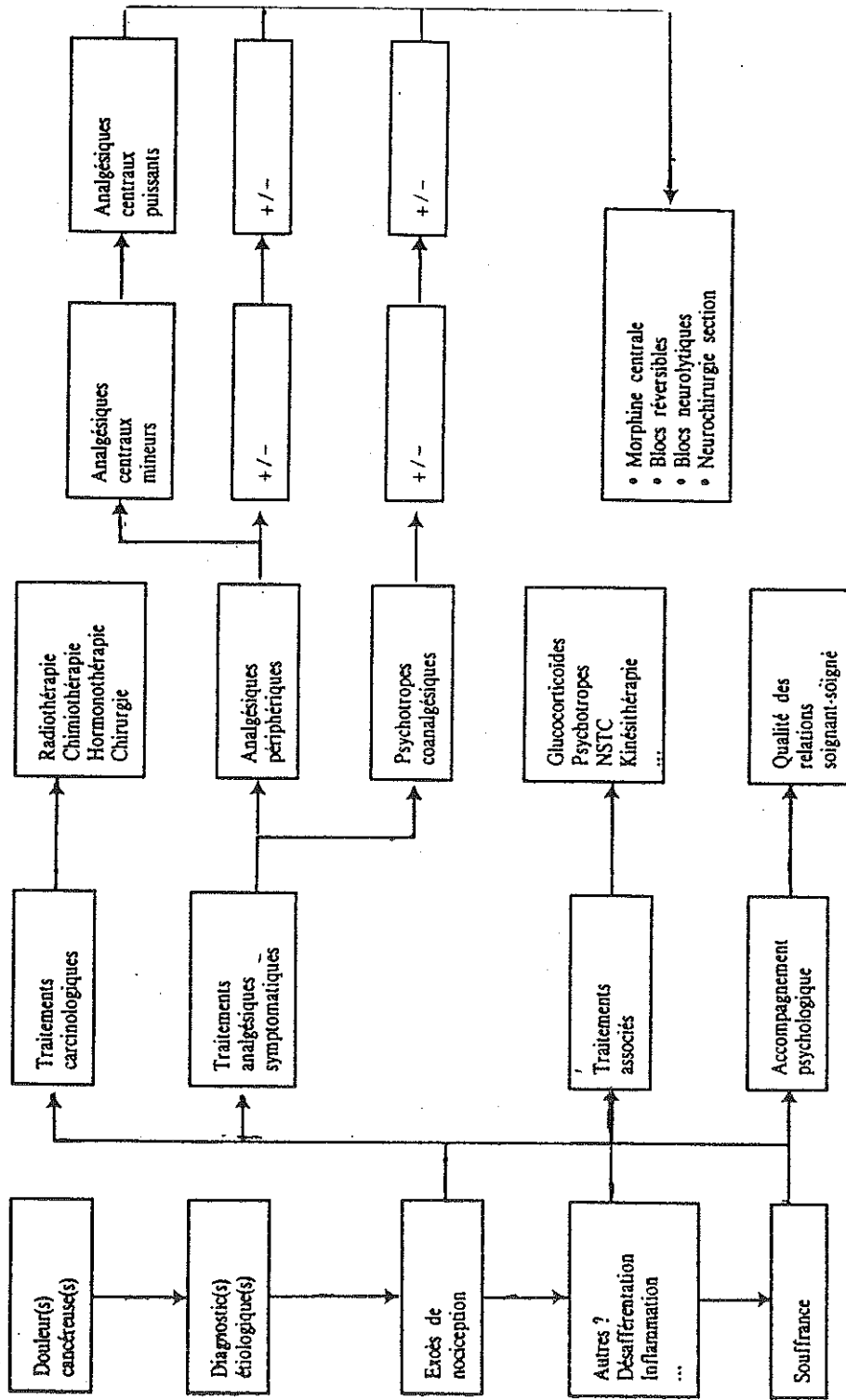


Schéma du traitement de la douleur cancéreuse. D'après (77). Schéma n° 10.

PARTIE III

PRESENTATION ET RESULTATS DE L'ENQUETE

Cette enquête a été menée au C.H.U de Limoges durant les mois d'août, septembre et octobre 1989. L'objectif était une meilleure connaissance de la prescription des antalgiques à l'hôpital, en étudiant notamment les inter-relations entre le service, le type de pathologie, un éventuel traitement précédent, et cette prescription hospitalière.

Pour cela, j'ai rencontré des patients, des infirmières, des médecins, qui ont bien voulu participer à ce travail en répondant à mes questions.

I-MODALITES DE L'ENQUETE.

A-Les services.

L'enquête a eu lieu dans 3 services différents, afin de diversifier les pathologies et d'aborder différentes démarches de la part du prescripteur face à la douleur.

Environ 1/4 des questionnaires concerne le service de Pathologie Respiratoire (à l'Hopital du Cluzeau). Ce service a été choisi d'une part pour sa nature, d'autre part parce qu'il correspondait à mon troisième stage hospitalo-universitaire; ceci m'a permis une meilleure intégration au sein de l'équipe médicale, un accès facile aux dossiers, une meilleure connaissance des malades, donc un dialogue et une relation de confiance privilégiés.

Une grande majorité des questionnaires intéresse le service de rhumatologie, service où la douleur est sans doute la plus présente et la plus constante, où les traitements sont plus symptomatiques qu'étiologiques.

Enfin, quelques questionnaires concernent des malades du service de Médecine Interne B (endocrinologie, à l'hopital du Cluzeau), où des douleurs d'origines diverses sont traitées.

B-Entretien avec les malades.

L'entretien avec le malade s'est déroulé par le biais d'un questionnaire pré-établi. Cependant, celui-ci n'a servi que de trame à la conversation, permettant seulement de noter de façon plus rapide et plus claire les renseignements; l'entretien se devait d'être personnalisé, confidentiel et non administratif.

Le questionnaire est constitué de 4 parties : la première partie concerne l'état civil du patient et ses antécédents personnels. Elle permet d'entrer en relation avec le malade, de personnaliser l'entretien, puis de rechercher le dossier correspondant, voire de parler de ce cas avec un médecin ou un externe en médecine.

La seconde partie recueille des informations sur la période pré-hospitalière. Elle permet de savoir si la douleur est d'installation récente ou non, si elle a déjà fait l'objet d'un traitement, si elle est isolée ou associée à d'autres pathologies.

La partie suivante touche à l'hospitalisation elle-même. Le malade parle de sa douleur, de son traitement, de l'efficacité et de la tolérance de celui-ci.

Enfin, la dernière partie concernant le traitement à la sortie n'a pas toujours pu être remplie de façon régulière en raison de la durée de l'hospitalisation ou de l'impossibilité de connaître le traitement ambulatoire à suivre.

Les malades n'ont pas été choisis au hasard. Afin que l'enquête soit significative sur le nombre de prescriptions d'antalgiques, tout malade dont le traitement ambulatoire et/ou le traitement à l'hôpital comportaient un ou plusieurs antalgiques, a été pris en compte. Une seule exception a entravé cette règle, à savoir lorsque le dialogue était impossible.

Cet entretien avec le malade était le point majeur de l'enquête. En effet, il était possible d'accéder aux prescriptions par le biais des seuls dossiers et par l'avis des médecins et de l'équipe soignante concernés; cependant, la douleur possède toujours un caractère subjectif, et le malade est certainement celui qui connaît le mieux sa douleur, et qui peut juger de l'efficacité du traitement.

QUESTIONNAIRE MALADE

LE PATIENT

Mme Melle Mr

Age :

Profession :

Situation de famille : célibataire marié enfants
divorcé veuf

Habitat : urbain rural

Fumeur : oui non arrêt

Consommation d'alcool :

Antécédents personnels :

AVANT L'HOSPITALISATION

Utilisation d'antalgiques : oui non
si oui : spécialité médicament-conseil
nom de l'antalgique utilisé :
antalgique demandé proposé
prescrit par généraliste spécialiste
praticien hospitalier
conseillé par le pharmacien
auto-médication

Type de douleur traitée :

Posologie :

Mode de prise dans la journée :

Efficacité : oui non variable

Autres moyens thérapeutiques : kinésithérapie
infiltrations
autres

Prise d'autres médicaments : oui non

si oui, lesquels :

PENDANT L'HOSPITALISATION

Motif de l'hospitalisation :

Présence de douleurs : oui non

Si oui : douleurs liées à l'hospitalisation : oui non

Prise d'antalgiques : oui non

Si oui : demandés prescrits

si demandés : accord refus

si accord : immédiat après un temps d'observation

si refus : acceptation prise de médicaments personnels

Prescripteur :

Si prise d'antalgique avant : prescription identique différente

Antalgique(s) prescrit(s) :

Posologie :

Mode de prise :

Posologie jugée : suffisante insuffisante

Douleur : maîtrisée atténuée inchangée

Si insuffisante : désir d'une posologie plus importante

désir d'un autre antalgique

Effets secondaires :

Autres médicaments prescrits :

APRES L'HOSPITALISATION

Traitement antalgique prescrit à l'hôpital poursuivi

Prescription d'antalgique à prendre en cas de douleur

Pas d'antalgique prescrit

dans ce cas, antalgique pris en cas de douleur en ambulatoire :

C-Entretien avec l'équipe soignante.

Ce sont les infirmières qui distribuent et veillent à l'administration des médicaments. De plus, elles sont les premières sollicitées par un malade qui souffre. Il paraissait donc important d'avoir leur avis afin de connaître leur attitude devant la demande d'un soulagement, du point de vue humain et de leurs possibilités d'administration.

D-Avis des prescripteurs.

En dernier lieu, des médecins ont bien voulu répondre à quelques questions, permettant ainsi de définir certaines règles de prescription appliquées dans chaque service.

QUESTIONNAIRE INFIRMIERE

Service :

Date : Horaires :

Attitude face à la demande d'un malade qui souffre :

administration d'antalgique : oui non

si oui : lequel

pourquoi

selon quels critères : activité antalgique

tableau

effets secondaires

contre-indications

posologie

si non : pourquoi

quelle attitude : avis du médecin

dialogue

autre

Le médecin inscrit-il au dossier l'antalgique à administrer en cas de
douleur : oui non parfois

si non, cela est-il souhaité par l'infirmière : oui non

Classement des antalgiques par force d'action croissante :

II - RESULTATS DE L'ENQUETE.

A-Les malades et leur traitement antalgique.

54 malades ont été rencontrés, dont 17 en Rhumatologie I, 18 en Rhumatologie II, 13 en Pathologie Respiratoire II et III, 6 en Médecine Interne B. Cette population est constituée de 50 % d'hommes et de 50 % de femmes. 18 personnes sur les 54 ont un habitat urbain, 36 résident en milieu rural.

La moyenne d'âge est variable selon les services :

Rhumatologie I	58,5 ans
Rhumatologie II	48,2 ans
Pathologie respiratoire II et III	65,1 ans
Médecine interne B	67,7 ans
Moyenne d'âge des 4 services	59,9 ans

Plus des 3/4 des malades suivent d'autres traitements, parallèlement à leur médication antalgique. (cf Tableau n°1, p.121). C'est en Rhumatologie que l'on dénombre le plus de douleurs isolées. Ceci peut s'expliquer d'une part par la nature du service, où l'on traite avant tout la douleur, et d'autre part par la moyenne d'âge plus faible.

L'étude des habitudes d'hygiène montre la proportion de fumeurs et de personnes alcooliques dans cette population. A noter la plus grande proportion de fumeurs ou anciens fumeurs dans le service de Pathologie respiratoire.

	Médecine interne B	Pathologie respiratoire	Rhumatologie I	Rhumatologie II	Total
Nombre de cas	6	13	17	18	54 = 100%
Douleur isolée ou Autres traitements associés	1 5	1 12	5 12	5 13	22, 2% 77, 8%
Tabac					
Fumeurs	0	1	5	7	24, 1%
Non fumeurs	4	4	7	8	42, 6%
Arrêt	2	8	5	3	33, 3%
Alcool					
Oui	0	3	2	1	11, 1%
Non	5	10	14	16	83, 3%
Arrêt	1	0	1	1	5, 6%

ETUDE DU TERRAIN

Tableau n°1.

Les tableaux 2A et 2B comparent les prescriptions d'antalgiques à domicile puis à l'hôpital. Il faut rappeler que le faible pourcentage de malades ne suivant pas de traitement antalgique est dû à la méthode de choix des malades elle-même.

80,4 % des patients sous antalgiques à domicile ont consulté, alors que 19,6 % ont eu recours à l'auto-médication. La douleur est un symptôme qui est souvent traité par auto-médication. Le fort pourcentage de patients ayant consultés est certainement explicable par le fait que ces malades présentaient une pathologie assez sévère, puisqu'elle a nécessité l'hospitalisation par la suite.

Enfin, on constate que dans plus de 80 % des cas, la prescription d'antalgiques à l'hôpital est différente de celle à domicile. Plusieurs raisons peuvent être évoquées : l'inefficacité du traitement à domicile, la possibilité d'avoir recours aux formes injectables de façon plus facile à l'hôpital, ainsi qu'une surveillance accrue, ou une démarche différente de la part des prescripteurs.

Tous services confondus.

54 cas.

En valeur absolue :

Utilisation d'antalgiques à domicile	OUI	PRESCRIPTION	37	
		AUTO-MEDICATION	9	
			NON	8
Prescription d'antalgiques à l'hôpital	OUI	Identique à celle à domicile	8	
		Différente de celle à domicile	43	
			NON	3

Tableau n° 2A.

Tous services confondus.

54 cas.

En pourcentage :

Utilisation d'antalgiques à domicile	OUI	PRESCRIPTION	68,5 %	80,4 %
		AUTO-MEDICATION	16,7 %	19,6 %
	NON		14,8 %	
Prescription d'antalgiques à l'hôpital	OUI	Identique à celle à domicile	14,8 %	15,7 %
		Différente de celle à domicile	79,6 %	84,3 %
	NON		5,6 %	

Tableau n° 2B.

Les différents antalgiques prescrits, à domicile comme à l'hôpital, ont été regroupés dans des tableaux, d'une part par service (Tableaux 3A, 3B, 3C, 3D), et d'autre part tous services confondus (Tableau 4).

Dans tous les services, paracétamol et floctafénine (Idarac^{*}) sont les antalgiques périphériques les plus prescrits. Leur efficacité paraît assez bonne pour le paracétamol, moyenne pour l'Idarac^{*}. L'aspirine est peu prescrite à l'hôpital, alors qu'elle prend une place importante dans l'auto-médication antalgique ou la prescription à domicile.

L'association paracétamol-codéine (toujours retrouvée sous la spécialité Efferalgan codéine^{*}) est assez largement prescrite, excepté dans le service de Médecine Interne B où les douleurs traitées étaient moins intenses que dans les autres services.

Le Di-Antalvic^{*} est un médicament très prescrit, en ambulatoire et à l'hôpital. Il est préféré au Propofan^{*}, certainement à cause de l'absence de salicylé dans sa formule.

L'association paracétamol-codéine est jugée efficace dans plus de 83 % des cas, l'association paracétamol-dextropropoxyphène dans près de 67 % des cas. Certaines douleurs restent cependant rebelles à ces 2 types d'antalgiques.

Divers autres antalgiques apparaissent dans la prescription à domicile (Dolobis^{*}, Lamaline^{*}, Nalgésic^{*}, Salgydal^{*}, Viscéralgine forte^{*}). Leur efficacité paraît satisfaisante, mais le petit nombre de prescriptions pour chaque médicament rend cette statistique peu significative.

Les antalgiques centraux ont été prescrits 12 fois, sur 77 prescriptions, soit 54 malades. L'Acupan^{*} semble le plus utilisé dans le service de Rhumatologie. Ces antalgiques sont jugés efficaces dans tous les cas. Par contre, on ne remarque aucun d'eux dans les traitements à domicile avant l'hospitalisation.

Des effets secondaires ont été remarqués par des malades : une rétention urinaire chez un homme de 56 ans sous Moscontin^{*}; une constipation due encore au Moscontin^{*}, un autre cas de constipation avec un autre antalgique morphinique, le Nubain^{*}; d'importantes nausées dues au Di-Antalvic^{*}, et enfin un cas d'allergie à l'aspirine et 2 cas d'intolérance à l'Efferalgan codéine^{*}.

Antalgiques prescrits	Idarac	Aspirine	Paracétamol	Paracétamol + codéine	Associations		Autres	Antalgiques centraux		Nombre de prescriptions
					Di-Antalvic	Propofan		Salgydal	Acupan	
Domicile	1	5	7	1	5	-	1	-	20	
Hopital	5	-	3	5	7	1	-	3	24	
Antalgique jugé :										
Efficace	66,7%	100%	80%	66,7%	75%	100%	100%	100%		
D'efficacité variable	16,6%	-	20%	16,6%	25%	-	-	-		
Inefficace	16,6%	-	-	16,6%	-	-	-	-		

Service : Rhumatologie I

Nombre de cas : 17

Tableau n° 3A.

Antalgiques prescrits	Idarac	Aspirine	Paracétamol	Paracétamol + codéine	Associations				Autres				Antalgiques centraux	Nombre de prescriptions
					Di-Antalvic	Propofan	Nalgésic	Viscéralgine F.	Acupan	Nubain	Dolosal	Moscontin		
Domicile	3	1	6	1	6	-	2	1	-	-	-	-	20	
Hopital	7	1	7	4	5	-	-	-	2	2	2	1	31	
Antalgique jugé :														
Efficace	30%	-	53,8%	100%	54,5%	-	-	100%	100%	100%	100%	100%		
D'efficacité variable	40%	50%	30,8%	-	36,4%	-	100%	-	-	-	-	-		
Inefficace	30%	50%	15,4%	-	9,1%	-	-	-	-	-	-	-		

Service : Rhumatologie II

Nombre de cas : 18

Tableau n° 3B.

Antalgiques prescrits	Idarac	Aspirine	Paracétamol	Paracétamol + codéine	Associations		Autres	Antalgiques centraux		Nombre de prescriptions
					Di-Antalvic	Propofan		Lamaline	Moscontin	
Domicile	2	3	3	-	3	1	1	-	13	
Hopital	2	2	3	1	4	1	-	2	15	
Antalgique jugé :										
Efficace	25%	60%	50%	100%	71,4%	50%	100%	100%		
D'efficacité variable	75%	40%	50%	-	28,6%	50%	-	-		
Inefficace	-	-	-	-	-	-	-	-		

Service : Pathologie respiratoire I et II

Nombre de cas : 13

Tableau n° 3C.

Antalgiques prescrits	Idarac	Aspirine	Paracétamol	Paracétamol + codéine	Associations		Autres	Antalgiques centraux	Nombre de prescriptions
					Di- Antalvic	Propofan			
Domicile	1	1	2	-	-	-	1	-	5
Hopital	2	1	3	-	1	-	-	-	7
Antalgique jugé :									
Efficace	66,7%	-	100%	-	100%	-	100%	-	
D'efficacité variable	-	50%	-	-	-	-	-	-	
Inefficace	33,3%	50%	-	-	-	-	-	-	

Service : Médecine Interne B

Nombre de cas : 6

Tableau n° 3D.

Antalgiques prescrits	Idarac	Aspirine	Paracétamol	Paracétamol + codéine	Associations		Autres					Antalgiques centraux				Nombre de prescriptions
					Di-Antalvic	Propofan	Dolobis	Lamaline	Nalgésic	Salgydal	Viscéralgine F	Acupan	Nubain	Dolosal	Moscontin	
Domicile	7	10	18	2	14	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	58
Hopital	16	4	16	10	17	2	-	-	-	-	-	5	2	2	3	77
Antalgique jugé :	Efficace	43,5%	57,1%	67,6%	83,33%	67,8%	66,66%	100%	-	100%	-	-	-	-	100%	
Inefficace	21,7%	14,3%	5,9%	8,33%	3,2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tous services confondus.

Nombre de cas : 54

Tableau n° 4.

D'autres moyens thérapeutiques sont utilisés dans la lutte contre la douleur. (Tableau n^o5) .Les AINS, les infiltrations, la kinésithérapie sont largement prescrits, notamment en Rhumatologie. Deux patients ont été améliorés par des cures de thalassothérapie.

Le traitement étiologique de la douleur est surtout possible en Pathologie respiratoire (les patients rencontrés étant pour la plupart atteints de néoplasie et bénéficiant d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie).

Enfin, les traitements à la sortie ont été comparés aux traitements hospitaliers. Il s'avère que dans plus de 42,6% des cas, le traitement ambulatoire de la douleur sera le même que celui à l'hôpital. Dans $\frac{1}{4}$ des cas, le médecin prescrit un antalgique à prendre en cas de douleurs seulement. Cet antalgique correspond toujours à celui qui était pris soit avant, soit pendant l'hospitalisation. 20% des malades sortent sans traitement antalgique, l'épisode douloureux étant terminé. (Tableau n^o6). Parmi ceux-ci, plus de la moitié auraient recours à l'auto-médication si la douleur réapparaissait.

Service	Rhumatologie	Rhumatologie	Pathologie	Médecine
	I	II	Respiratoire	Interne B
Nombre de cas	17	18	13	6
Traitement étiologique de la douleur.	3	1	8	1
Infiltrations (corticoïdes)	8	11	5	1
Prescription d'AINS				
-domicile	6	4	1	1
-hopital	7	9	1	0
Autres traitements apportant un soulagement :				
-Coltramyl	5	2	-	1
-Décontractyl	1	-	-	-
-Myolastan	2	2	1	-
-Flexartal	-	1	-	-
Kinésithérapie	3	7	1	4
Thalasso thérapie	-	2	-	-

Autres moyens thérapeutiques utilisés dans le
traitement de la douleur.

Tableau n°5.

	En valeur absolue (54 cas)	En pourcentage
Traitement prescrit à l'hôpital poursuivi	23	42,6 %
Prescription d'un antalgique à prendre si douleur	13	24 %
Pas d'antalgique prescrits :	11	20,4 %
si la douleur réapparaît :		
-auto-médication	6	11,1 %
-consultation	5	9,3 %
Traitement à la sortie pas encore connu	7	13 %

Traitement de la douleur à la sortie de
l'hôpital.

(tous services confondus)

Tableau n°6.

B-L'équipe médicale.

Dans chaque service, 2 équipes d'infirmières et un médecin ont été rencontrés.

1-La Rhumatologie.

Dans ce service de Rhumatologie, la plupart des malades a un traitement antalgique systématique, donc inscrit sur le dossier. Dans le cas contraire, lorsqu'elles sont appelées par le malade pour une douleur, les infirmières administrent soit du paracétamol, soit l'antalgique prévu devant être pris dans l'heure qui suit. Elles possèdent l'autorisation écrite d'un médecin de donner du paracétamol, ceci à la posologie de 2 comprimés par prise. Le classement des antalgiques par activité croissante m'a été donné ainsi:

- Idarac^{*}
- Di-antalvic^{*}
- Dolosal^{*}
- Moscontin^{*}

Dans les cas où la douleur persiste malgré la prise de paracétamol, l'infirmière appelle l'interne de garde.

Le Professeur Trèves a bien voulu compléter mon étude, en m'expliquant la prescription des antalgiques dans le service de Rhumatologie.

Q₁ : Quels sont les antalgiques utilisés dans le service ?

Les antalgiques les plus utilisés sont le Di-antalvic^{*}, puis l'Idarac^{*}, puis les autres (paracétamol, morphiniques).

Q₂ : Y a-t-il des antalgiques qui ne sont pas utilisés ?

Le Dolobis^{*} n'est pas prescrit (le Professeur Trèves précise que c'est un tort), ainsi que le Dupéran^{*} en raison du risque hépatique auquel il expose.

Enfin, des associations comme le Propofan^{*} ne sont pas utilisées.

Q₃ : La prescription est-elle systématique selon la maladie ou se fait-elle à la demande ? Y a-t-il des douleurs non traitées ?

Toutes les douleurs sont traitées, un médecin n'ayant pas le droit de laisser souffrir un malade. La prescription est donc systématique en Rhumatologie.

Q₄ : L'administration se fait-elle à heure fixe ou à la demande ?

Le Professeur Trèves est contre la prescription d'antalgiques à la demande. L'administration se fait à heure fixe ce qui assure une meilleure activité du traitement.

Q₅ : L'équipe soignante dispose-t-elle de certains antalgiques en complément de la prescription médicale ? Si oui, lesquels ?

L'équipe soignante peut donner du Dafalgan* et du Di-antalvic* en complément de la prescription.

Q₆ : Des placebos sont-ils utilisés ?

Dés placebos sont utilisés, surtout par voie injectable : le produit lui-même et l'injection, c'est à dire le soin, sont ainsi susceptibles de provoquer un double effet placebo.

Q₇ : Des effets secondaires sont-ils observés ?

Les effets secondaires observés sont des hépatites au paracétamol et dérivés; des éruptions cutanées dues à la glafénine ou à la floctafénine.

Q₈ : Dans le service, quelle est la progression dans l'utilisation des antalgiques ?

Les conseils de l'OMS sont suivis. La progression est la suivante :

- paracétamol et dérivés
- associations : paracétamol + codéine
- morphiniques.

2-Le service de Pathologie respiratoire.

Dans la plupart des cas, les malades ne suivent pas de traitement antalgique fixe (en-dehors des néoplasies douloureuses). Si une infirmière est sollicitée par un patient qui souffre, elle donne 1 comprimé d'Idarac* pour une douleur légère ou modérée, 1 Dafalgan 500* pour les céphalées. L'administration d'un placebo est possible, notamment entre 2 prises de morphiniques. Dans tous les autres cas, l'infirmière demande l'avis de l'interne, l'antalgique à donner en cas de douleur figurant rarement sur le dossier (cette inscription sur le dossier serait souhaitée par l'équipe soignante).

La classification qui m'a été donnée est la suivante :

-Idarac^{*}, Glifanan^{*}

-Dafalgan^{*}

-Di-Antalvic^{*}

-Propofan^{*}

et enfin, Morphiniques.

Le Professeur Eischler m'a ensuite reçue et a répondu à mes questions.

Q₁ : Les antalgiques les plus prescrits sont l'Idarac^{*} et le Propofan^{*}, le paracétamol et l'aspirine. Le Tégrétol^{*} et les morphiniques sont également souvent utilisés.

Q₂ : Dolobis^{*}, Dupéran^{*} et les AINS ne sont pas prescrits.

Q₃ : La prescription d'antalgiques n'est pas systématique en fonction de la maladie, mais a lieu si le malade le demande. Certaines douleurs restent sûrement non maîtrisées, par insuffisance d'action des traitements pouvant être instaurés.

Q₄ : L'administration se fait soit à heure fixe, soit à la demande selon les cas.

Q₅ : L'équipe médicale est autorisée à donner de l'Idarac^{*}.

Q₆ : Des placebos sont rarement utilisés.

Q₇ : Des effets secondaires sont observés, mais peu souvent : des éruptions cutanées avec les dérivés de la glafénine, des troubles digestifs et hépatiques, dus au dextropropoxyphène, des troubles biologiques tels que l'augmentation de la créatinémie avec la glafénine.

Q₈ : La progression dans l'utilisation des antalgiques est la suivante :

-Idarac^{*}

-Propofan^{*}

-Associations doubles

-Associations triples

-Morphiniques.

3-Le service de Médecine Interne B (Endocrinologie).

Dans ce service, de nombreux types de douleurs sont traités. L'équipe soignante n'administre pas d'antalgique à la demande du malade, sauf si cela est inscrit sur le dossier. Des placebos sont parfois utilisés. Le dialogue avec le malade est très important. Des moyens simples sont pratiqués pour soulager le patient : un changement de position, une relaxation, des massages ou une poche de glace. Pour les douleurs importantes, l'équipe soignante en avise l'interne.

La classification des antalgiques par activité croissante donnée par les infirmières est la suivante :

- Idarac^{*}, Glifanan^{*}
- paracétamol
- Propofan^{*}
- Morphiniques.

Enfin, j'ai rencontré le Docteur Claverie qui m'a donné les renseignements suivants :

Q₁ : Les antalgiques les plus fréquemment utilisés sont : l'Idarac^{*} et le Di-Antalvic^{*}, puis le paracétamol, puis l'Effergal codéine^{*}, le Propofan^{*} et le Moscontin^{*}.

Q₂ : L'aspirine, le Dupéran^{*} et le Dolobis^{*} ne sont pas prescrits.

Q₃ : La prescription se fait en fonction de la plainte douloureuse et non en fonction de la maladie. Il y a sûrement des douleurs mal traitées là encore par insuffisance d'action.

Q₄ : L'administration a lieu à la demande du patient ou à heure fixe, selon la douleur et le malade.

Q₅ : L'équipe soignante est autorisée à donner de l'Idarac^{*} sans prescription.

Q₆ : Des placebos sont utilisés.

Q₇ : Récemment, une atteinte biologique hépatique due au paracétamol a été notée, ainsi qu'une allergie cutanée au Propofan^{*}.

Q₈ : L'escalade dans l'utilisation des antalgiques se fait de la manière suivante dans ce service :

-Idarac^{*}

-paracétamol

-Efferalgan codéine^{*}

-Propofan^{*}

puis-Palfium^{*} + Fortal^{*} si douleur aigue

ou-Moscontin^{*} si douleur chronique.

III-CONSOMMATION D'ANTALGIQUES A L'HOPITAL.

PCH Informations de juillet-août 1989 publie la liste des médicaments les plus consommés à l'Assistance Publique de Paris. Le Di-Antalvic^{*}, premier antalgique, est en 2^{ème} position dans cette liste, avec 4 035 020 unités de prescription; le paracétamol (sous forme de comprimé à 500 mg) occupe la 3^{ème} position avec 3 838 423. Si on totalise les quantités d'aspirine en comprimés (513 136) et en sachets (507 640), ce principe actif se classe à la 19^{ème} position (1 020 776).

Au C.H.U de Limoges, c'est le paracétamol qui est en 1^{ère} position, avec 140 400 unités de prescription, suivi du Di-Antalvic^{*}, puis de l'Idarac^{*} puis de l'aspirine. (Tableau n^o7).

Ces consommations ont été étudiées dans les 3 services concernés par l'enquête. (Tableau n^o8). Les quantités de paracétamol, d'aspirine, de Glifanan^{*}, de Moscontin^{*} et d'Acupan^{*} ne sont connues que pour l'ensemble des services. On remarque que les 4 antalgiques les plus consommés dans chaque service (hormis les 5 pré-cités) sont le Di-Antalvic^{*}, l'Idarac^{*}, l'Efférgan codéine^{*}, et le Propofan^{*}, avec le Di-Antalvic^{*} en 1^{ère} position pour la Rhumatologie, le Propofan^{*} pour la Pathologie respiratoire, et l'Idarac^{*} pour la Médecine Interne B.

Il faut rajouter à ces tableaux la consommation en chlorhydrate de morphine : elle est de 580 grammes pour l'année 1989. Les solutions étant en moyenne à 10 mg pour 10 ml, cela correspond à 580 litres de solution buvable.

Une comparaison a été établie entre les résultats obtenus au cours de l'enquête dans le service de Rhumatologie, et la consommation effective de ce service en antalgiques (ces chiffres étant fournis par la Pharmacie Centrale). Les chiffres concernant l'Idarac^{*} et le Propofan^{*} sont très proches dans les 2 études. Les autres valeurs varient davantage, ceci étant du à la taille de l'échantillon étudié (35 malades). (Tableau n^o9).

	Nombre d'unités de prescription	Consommation	Achats
1 Paracétamol (oral-sup)	140 000		+
2 Di-Antalvic [*]	107 137	+	
3 Idarac [*]	106 757	+	
4 Aspirine (+carbasalate calcique) (oral)	85 200		+
5 Efféralgan codéine [*]	61 728	+	
6 Propofan [*]	46 421	+	
7 Prodafalgan [*]	19 766	+	
8 Moscontin [*]	17 984		+
9 Glifanan [*]	13 200	+	
10 Nubain [*]	8 601	+	
11 Aspégic [*] injectable	7 366	+	
12 Dolobis [*]	7 322	+	
13 Dolosal [*]	5 770	+	
14 Acupan [*]	2 880	+	

Tableau des consommations ou achats d'antalgiques au C.H.R.U de Limoges
du 1/01/89 au 31/10/89, extrapolés à 12 mois. Tableau n° 7.

Antalgiques	RHUMATOLOGIE		PATHOLOGIE RESPIRATOIRE		MEDECINE INTERNE B		Total Hopital (100 %)
	Quantité	Pourcentage *	Quantité	Pourcentage *	Quantité	Pourcentage *	
Paracétamol	Non comptabilisé par service						
Di-Antalvic *	22 649	21,2 %	2 400	2,2 %	3 545	3,2 %	107 137
Idarac *	15 440	14,4 %	2 986	2,8 %	6 333	5,7 %	106 757
Aspirine	Non comptabilisé par service						
Efféralgan codéine *	8 497	13,8 %	744	1,2 %	901	1,3 %	61 728
Propofan *	1 253	2,6 %	8 146	17,4 %	902	1,9 %	46 421
Prodafalgan *	956	4,7 %	440	2,2 %	240	1 %	19 766
Moscontin *	Non comptabilisé par service						
Glifanan *	Non comptabilisé par service						
Nubain *	929	10,7 %	53	0,5 %	169	1,9 %	8 601
Aspégic * inj	1 025	13,8 %	160	2,1 %	324	4,3 %	7 366
Dolobis *	253	3,4 %	40	0,5 %	253	3,4 %	7 322
Dolosal *	228	3,8 %	145	2,5 %	40	0,6 %	5 770
Acupan *	Non comptabilisé par service						

Tableau n°8.

Tableau des consommations d'antalgiques dans les 3 services étudiés, du 1/01/89 au 31/10/89, extrapolées à 12 mois.

* :pourcentage de médicament consommé dans le service par rapport à la quantité de ce même médicament consommée par l'hôpital.

ANTALGIQUES	Consommation effective du service		Résultats obtenus dans l'enquête	
	Q	%	%	Q
Di-Antalvic*	22 649	46,23 %	31,58 %	12
Idarac*	15 440	31,51 %	31,58 %	12
Efferalgan codéine*	8 497	17,34 %	23,68 %	9
Propofan*	1 253	2,56 %	2,64 %	1
Nubain*	929	1,90 %	5,26 %	2
Dolosal*	228	0,46 %	5,26 %	2
TOTAL	48 996	100 %	100 %	38

Comparaison des résultats obtenus dans le service de RHUMATOLOGIE par rapport aux consommations relevées dans ce service. (ces 6 antalgiques ont été choisis, car la consommation effective par service est connue).

Tableau n°9.

IV - CONCLUSION DE L'ENQUETE.

De cette enquête, se dégagent quelques grandes lignes :

-dans plus de 80 % des cas, la prescription à l'hôpital est différente de celle à domicile, et 40 % des malades sortent avec un traitement antalgique identique au traitement hospitalier.

-on trouve une variété d'antalgiques plus importante en ambulatoire ; ceci s'explique par un plus grand nombre de prescripteurs et certains de ces antalgiques n'ont pas l'agrément aux Collectivités.

-les antalgiques périphériques les plus prescrits sont le paracétamol et la floctafénine. Les associations du paracétamol avec la codéine ou le dextropropoxyphène sont également très utilisées. L'aspirine est peu prescrite à l'hôpital pour son action antalgique : elle ne peut être utilisée en post-opératoire à cause de ses effets anti-agrégants plaquettaires. Le Professeur Trèves précise qu'en Rhumatologie, en-dehors de certaines indications particulières, l'aspirine est évitée : elle est bien connue du public qui l'utilise en auto-médication ; et le malade hospitalisé attend son soulagement d'un autre principe actif. Une prescription banale d'aspirine serait pour lui le signe que l'on ne prend pas sa douleur au sérieux.

-sur 77 prescriptions répertoriées à l'hôpital, 12 font appel aux antalgiques centraux, soit 15,6 %. Ils sont toujours jugés très efficaces par les malades, qui en réclament lors d'un nouvel accès douloureux. Notons que sur 58 prescriptions à domicile, aucune ne comportait un antalgique central. Le morphinique le plus consommé au C.H.R.U de Limoges est le Moscontin*.

-7 malades parmi les 54 rencontrés se sont plaints d'effets secondaires, de type troubles digestifs ou allergiques.

-l'équipe soignante a la possibilité d'administrer un antalgique à un malade ; elle a l'autorisation de donner soit du Dafalgan* ou du Di-Antal-

vic* dans le service de Rhumatologie, soit de l'Idarac* dans les services de Pathologie respiratoire et de Médecine Interne B (ce qui paraît paradoxal puisque l'Idarac* est inscrit sur une liste des substances vénéneuses ; il serait donc logique de donner du paracétamol en-dehors de toute prescription).

Des placebos sont utilisés parfois. Les infirmières tentent de procurer un apaisement par leur présence et leur réconfort.

-les prescripteurs suivent les conseils de l'OMS. Ils adaptent l'échelle thérapeutique antalgique en fonction du type de douleurs de leur service, des résultats qu'ils obtiennent. Ils acquièrent ainsi une habitude de prescription.

Le passage aux morphiniques doit être selon eux assez facile : dans les douleurs chroniques d'origine néoplasique où la demande de soulagement justifie cette prescription ; dans les douleurs aiguës ponctuelles où la puissance antalgique du morphinique est nécessaire et le risque de dépendance minime.

CONCLUSION GENERALE

A travers ce travail, nous avons étudié l'utilisation des différents médicaments antalgiques dans le traitement de la douleur.

Face à ce grand problème, à chaque instant présent au niveau des centres hospitaliers, notre étude montre l'importance de la prescription des antalgiques. En effet, la consommation de ces médicaments est très élevée, notamment au niveau des services de Rhumatologie où les symptômes restent plus faciles à traiter que les causes.

Le choix de prescription des antalgiques périphériques relève surtout de la notion d'habitude de la part des médecins dans chaque service. Ceux-ci ont rapidement recours aux antalgiques centraux pour combattre les douleurs intenses, insupportables.

Beaucoup de progrès restent encore à faire pour trouver des molécules plus puissantes et dénuées d'effets secondaires ; la découverte des enzymes dégradant les enképhalines constitue un espoir. Le Thiorphan, le Rétrothiorphan, et surtout le kélatorphan, qui prolongent la durée de vie des enképhalines et sont susceptibles de produire ainsi une analgésie physiologique, se présentent comme les prototypes d'une nouvelle classe d'antalgiques centraux, attendue pour la décennie prochaine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-ANDREJAK,M et SCHMITT,H.-Pharmacologie de la morphine et des morphinomimétiques.-Rev.Prat.,1983,33,n^o7,pp279-209.

2-ARNAUD,Isabelle.-Les progrès de l'analgésie au XIX^esiècle.-123p.
(Thèse Med.,Paris sud,1985,n^o75).

3-AVOUAC,B.-Les nouveaux antalgiques.-Gaz.Med.Fr.,1983,90,n^o37,pp3785-3791.

4-BAINES,M.-La douleur chez le cancéreux:pas de réponse stéréotypée.-Rev.Prescrire,1987,7,n^o66,pp267-269.

5-BAINES,M.-Médications symptomatiques les plus courantes dans les états terminaux.-Rev.Prat.,1979,29,n^o19,pp1619-1626.

6-BARDELAY,D et G.-Au rayon des nouveautés:Advil,Nurofen.-Rev.Prescrire,1988,8,n^o77,pp331-332.

7-BARDELAY,D et G.-Au rayon des nouveautés:Analgyl.-Rev.Prescrire,1988,8,n^o78,p379.

8-BARDELAY,D et G.-Au rayon des nouveautés:Paracétamol bat Aspirine.-Rev.Prescrire,1987,7,n^o66,p261.

9-BARDELAY,G.Tout ce que vous voulez savoir sur le paracétamol et que vous n'osez pas demander.-Rev.Prescrire,1983,3,n^o21,pp27-31.

10-BENOIST,J.M et GIROUD,J.P.-Antalgiques périphériques.-Rev.Prat.,1979,29,n^o19,pp1575-1589.

11-BERNARDOU,J et CAUJOLLE,R et LOISEAU,P.-La douleur et son traitement.-Actual.Pharm.,1980,n^o170,pp20-31.

12-BOUREAU,François.-Conceptions et traitements actuels de la douleur.-Med.Prat.,1981,4,pp43-48.

13-BOUREAU,François.-Pratique du traitement de la douleur.-Paris:Doin,1988.-402p.

- 14-BOURIN,M.-De l'histoire à l'historiographie des salicylés.-Lettre Pharmacol.,1989,3,n^o3,pp70-74.
- 15-BOYER,Brigitte.-Morphinomimétiques et douleur.-76p.
(Thèse Pharm.,Clermont I,1984,n^o1).
- 16-BRULE,G et CAPPELAERE,P.-Les douleurs des cancéreux.-Bull.Cancer.,
1980,67,n^o2,pp204-208.
- 17-CATTAN,A et MISSET,J.L et MATHE,G.-Comment soulager la douleur des
cancéreux?-Vie.Med.,1976,40,p3277.
- 18-COURTOIS,Ph.-Douleur et analgésiques centraux.-Rev.Assoc.Pharm.S.O.
1979,4,n^o2,pp85-109.
- 19-DEHEN,H.-Lexique de la douleur.Les propositions du comité de taxo-
nomie de l'Association internationale pour l'étude de la douleur.-Press.
Med.,1983,12,pp1459-1460.
- 20-DELON-AMOUROUX,Monique.-Mode de transmission de la douleur et méca-
nisme d'action des analgésiques morphiniques.-78p.
(Thèse Pharm.,Marseille,1985,n^o657B).
- 21-DEVOIZE,J.L.-Caféine:doucement les tasses.-Rev.Prescrire,1988,8,n^o77,
pp351-353.
- 22-DEVOIZE,J.L et RIGAL,F...-Aspects cliniques et pharmacologiques de
l'effet antalgique des antidépresseurs tricycliques.-Press.Med.,1984,
13,n^o46,pp2806-2809.
- 23-DOROSZ,Ph.-Guide pratique des médicaments.-Paris:Maloine,1989.-1496p.
- 24-DRY,J.-Le choix d'un médicament antalgique.-Concours Med.,1975,97,
n^o14,pp2295-2299.
- 25-DU PONT LABORATOIRE.-Nubain:dossier technique destiné aux pharmaciens
d'hopitaux.-50p.

26-DUVAL,G.-Utilisation thérapeutique du paracétamol.-Rev.Assoc.Pharm. S.O.,1984,2,n^o1,pp31-46.

27-EDOUARD,B et RICORDEL,I.-Nouveautés en anesthésiologie:propofol et alfentanyl.-Lyon Pharm.,1987,38,n^o4,pp177-178.

28-EDOUARD,B et RICORDEL,I.-Moscontin:morphine orale à libération prolongée.-Lyon Pharm.,1987,38,n^o4,pp179-180.

29-ESCHALIER,A et AUMAITRE,O et DORGAIN,G.-Les médicaments de la douleur.-Concours Med.,1987,109,n^o18,pp1647-1652.

30-FONTAINE,J etFAMAËY,J.P.-Vers une compréhension du phénomène douloureux:les peptides opioïdes.-Tempo Med.,1984,164,pp51-58.

31-FOUILLADIEU,J.L...-Utilisation des morphinomimétiques en milieu chirurgical.-Rev.Prat.,1983,33,n^o7,pp331-341.

32-FRIOL-VERCELLETTO,M et LAJAT,Y.-Le traitement médical des douleurs chroniques.-Ouest Med.,1984,37,n^o6,pp859-865.

33-FRYDMAN,G.-Les cancéreux au stade terminal.-Rev.Prescrire,1982,2,n^o16,pp15-24.

34-GARNIER,R et CHATAIGNIER,D.-Intoxication aiguë par le paracétamol,une urgence:protéger le foie.-Rev.Prescrire,1987,7,n^o64,pp177-179.

35-GERSON,M.-Aspirine:des éléments pour un choix.-Rev.Prescrire,1982,2,n^o12,pp11-21.

36-GERSON,M.-Glifanan and Co.-Rev.Prescrire,1984,4,n^o36,pp16-18.

37-GERSON,M.-Hépatites dues au Dupéran:la durée d'administration en cause.Rev.Prescrire,1987,7,n^o66,pp273-274.

38-GERSON,M.-Paracétamol et codéine,une association intéressante mais à bien doser.-Rev.Prescrire,1989,9,n^o81,pp22-24.

39-GERSON,M.-Toxicité hépatique du paracétamol.-Rev.Prescrire,1988,n^o76,8, p289.

40-GERSON,M.-Un antalgique toujours d'actualité:la noramidopyrine.-Rev. Prescrire,1983,3,n^o22,pp12-16.

41-GERSON,M et BAVOUX,F.-L'aspirine responsable du syndrome de Reye?- Rev.Prescrire,1987,7,n^o62,pp77-79.

42-GODOUD,Ph et TILLEMENT,J.P.-Pharmacologie des antalgiques.-Tempo Med., 1983,n^o124,pp39-50.

43-GONDOUIN,M.C et CALOP,J.-Les analgésiques centraux.-Pharmacien hosp., 1986,n^o84,pp15-29.

44-GONDOUIN,M.C et VALLINI,M et CALOP,J.-Morphine:agonistes et antagonis- tes.Moniteur Internat,1987,n^o2,pp25-30.

45-GOUJET,M.A et SIMON,P.-Antalgiques centraux.-Rev.Prat.,1979,29,n^o19, pp1559-1570.

46-GUERIN,C.-Les nouveaux antalgiques.-Feuillets Prat.,1980,4,n^o8,pp269- 273.

47-HOUDE LABORATOIRE.-Dduleur et analgésiques:Di-Antalvic.-87p.

48-HUARD,P.-La douleur dans le temps.-Rev.Med.,1979,15,pp775-777.

49-IMBS,J.L et WELSCH,M.-Un antalgique pas si banal:le dextropropoxyphè- ne.-Rev.Prescrire,1982,2,n^o20,pp24-25.

50-IMPACT INTERNAT.-Analgésie(1).-Impact internat,1989,supplément au n^o20.-8p.

51-JADOT,G.-Activités pharmacologiques de l'acide acetylsalicylique.- Mediterranée Med.,1989,n^o389,pp26-31.

52-JANSSEN LABORATOIRE.-Fentanyl,soluté injectable.Dossier technique à l'usage des pharmaciens hospitaliers.-93p.

53-LAKDJA,F...-Les douleurs chez les malades cancéreux:approches thérapeutiques.-Bordeaux Med.,1985,18,n^o20,pp653-661.

54-LAPLANE,D.-L'utilisation des tricycliques comme antalgiques.-Rev.Prat.,1979,29,n^o19,pp1593-1596.

55-LAROUSSE,C etCHIFFOLEAU,A.-Pharmacovigilance des antalgiques.-Rev.Assoc.Pharm.S.O.,1984,9,n^o4,pp75-79.

56-LARRIVOIRE-REBOUD,Claude.-Prescription et utilisation des antalgiques à l'hospital.-60p.
(Thèse Pharm.,Paris XI,1986,n^o190).

57-LE BARS,D et CESSELIN,F et BESSON,J.M.-Récepteurs opiacés et endomorphines.-Rev.Prat.,1983,33,n^o7,pp307-320.

58-LEPETIT S.A. LABORATOIRE.-Les voies de la douleur:brochure technique.-

59-LILLY FRANCE LABORATOIRE.-Nalgésic.-32p.

60-LOISEAU,A.M.-L'Homme face à la douleur.-Actual.Pharm.,1980,n^o170,pp18-19.

61-MACLOUF,Jean.-Approche historique de la notion de douleur.-109p.
(Thèse Med.,Limoges,1978,n^o52).

62-MALLARD,B et VINCENS,M et ADVENIER,C.-Analgésiques morphiniques.-Gaz.Med.Fr.,1980,87,n^o18,pp2305-2308.

63-MARTIN,Corinne.-Médicaments analgésiques:étude pharmacochimique,utilisation au C.H.G du Havre.-205p.
(Thèse Pharm.,Rouen,1985,n^o40).

64-MELZACK,R et WALL,P.D.-Pain mechanisms:a new theory.A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response.-Science,1965,150,pp971-979.

- 65-MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES.-L'elixir de Brompton.-
Moniteur Pharm.,1984,n^o1604,p1131.
- 66-MONTASTRUC,J.L.-Les antimorphiniques.-Rev.Prat.,1983,33,n^o7,pp293-
305.
- 67-MONTASTRUC,J.L.-Pharmacologie clinique des antalgiques morphiniques.-
Rev.Assoc.Pharm.S.O.,1984,2,n^o4,pp65-69.
- 68-NAVEAU,B.-De quelques antalgiques utilisés en rhumatologie.-Concours
Med.,1982,104,n^o41,pp6089-6097.
- 69-NICHOLAS LABORATOIRE.-Claradol caféine.-21p.
- 70-PICHARD,E et POULAIN,Ph.-Le bon usage des opiacés.-Rev.Prat.,1985,
35,n^o21,pp1239-1245.
- 71-RELOUZAT,Raoul.-Vers une appréciation objective de la plainte doulou-
reuse du patient.42p.
(Thèse Med.,1985,n^o25)
- 72-RICHIER,Nathalie.-Thérapeutiques médicamenteuses des algies cancéreu-
ses.-162p.
(Thèse Pharm.,Rennes,1986,n^o48).
- 73-RIKER/3M LABORATOIRE.-Acupan injectable:dossier d'informations tech-
niques.-1984.-89p.
- 74-RIKER/3M LABORATOIRE.-Médicaments nouveaux pour le praticien:Acupan
injectable,antalgique.-Rev.Prat.,1983,33,n^o60,p3292.
- 75-ROQUIER-CHARLES,D.-Le soulagement des douleurs des cancéreux.-Actual.
Pharm.,1986,n^o234,pp46-49.
- 76-RULLION,Isabelle.-La morphine:ses propriétés analgésiques et son uti-
lisation par voie orale.-179p.
(Thèse Pharm.,Limoges,1985,n^o30).

77-SALAMAGNE, Michèle.-Douleurs cancéreuses. In:BOUREAU, François.-Pratique du traitement de la douleur.-Paris:Doin,1988.-402p.

78-SARGET LABORATOIRE.-Mœscontin:dossier technique.-56p.

79-SERRADIMIGNI, André.-Manuel de thérapeutique médicale.-Paris:Masson, 1985.-688p.

80-SIKORAV, H et SLAMA, R.-Les opiacés en cardiologie.-Rev.Prat.,1983,33, n^o7, pp325-330.

81-SINDOU, M...-Connaissances actuelles sur la physiologie de la douleur.-Cah.Med.Lyon.,1973,48,n^o6, pp445-472.

82-TWYXCROSS, R et LACK, S.-Traitement de la douleur:la morphine per os.-Paris:Editions médicales Roland Bettex,1988.-48p.

83-UPSA LABORATOIRE.-De l'empirisme à la pharmacologie:l'aspirine.-80p.

84-VIAL, T...-Les effets indésirables du paracétamol.-Lyon Pharm.,1988, 39,n^o3, pp187-191.

85-VIDAL 1989.

86-VIEL, Claude.-Précis de chimie thérapeutique 3^o année.Tome 1.Généralités.Médicaments du système nerveux central.-Paris:Hermant,1979.-312p.

87-VIGNON, Georges.-La douleur en rhumatologie.-Paris:Medsi-Mc Graw Hill, 1988.-203p.

88-ZAFFRAN, M et BARDELAY, G.-La morphine par voie orale:un médicament essentiel à bien prescrire.-Rev.Prescrire,1987,7,n^o66, pp270-272.

S O M M A I R E

	PAGE
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
<u>1^{ère} PARTIE : LA DOULEUR.</u>	6
I-Définition	7
II-Bases anatomophysiologiques de la douleur.	8
A-Les récepteurs périphériques	8
B-Les fibres périphériques	10
C-Les neurones de la corne dorsale	10
D-Les voies ascendantes	11
III-Contrôle de la douleur	14
A-Le contrôle segmentaire	14
B-Le contrôle suprasegmentaire	16
IV-Différents types de douleurs	18
A-Douleurs aiguës, douleurs chroniques	18
B-Physiopathologie des douleurs	18
C-La douleur cancéreuse	20
V-Méthodes d'évaluation de la douleur.	21
<u>2^{ème} PARTIE : LES ANTALGIQUES.</u>	25
Chapitre I : Les antalgiques centraux morphiniques	27
A-Rappels physiologiques	28
1-récepteurs morphiniques	28
2-endomorphines	30
B-Propriétés pharmacologiques	35
1-action sur le système nerveux central	35
2-actions périphériques	37
C-Tolérance et dépendance.	39
D-Pharmacocinétique	41
1-résorption	41
2-diffusion plasmatique et distribution tissulaire	41
3-métabolisme	42
4-élimination	42
E-Indications thérapeutiques	44
1-indications analgésiques	44

2-autres indications.	44
F-Effets indésirables	46
1-effets secondaires fréquents	46
2-effets secondaires rares	46
G-Précautions d'emploi et contre-indications.	47
1-les affections respiratoires	47
2-les affections hépatiques	47
3-les affections rénales et urinaires	47
4-les affections abdominales	47
5-les affections endocriniennes	47
6-précautions d'emploi en rapport avec l'âge	48
7-précautions d'emploi en rapport avec le terrain	48
H-Intéactions médicamenteuses.	49
1-intéactions médicamenteuses majeures	49
2-associations médicamenteuses à surveiller	49
I-Intoxication.	51
1-intoxication chronique	51
2-intoxication aiguë	51
J-Formes pharmaceutiques de la morphine	52
1-la forme orale	52
2-la forme rectale	54
3-la forme injectable	55
K-Les agonistes morphiniques purs	58
1-dérivés de la péthidine	58
2-dérivés de la méthadone	59
3-dérivés du morphinane	59
L-Les antagonistes utilisés en cas de surdosage morphinique .	64
1-la naloxone	64
2-la nalorphine	65
M-Les agonistes-antagonistes utilisés comme antalgiques . . .	68
1-pentazocine	68
2-nalbuphine	68
3-buprénorphine	69
N-Les antalgiques morphiniques mineurs.	70
1-la codéine	70
2-le dextropropoxyphène	70

Chapitre II : Les antalgiques centraux non morphiniques	73
A-Le nefopam	74
B-Les psychotropes	75
1-les anti-dépresseurs tricycliques	75
2-les neuroleptiques .	75
3-les benzodiazépines	76
4-substances utilisées uniquement lors de douleurs neurologiques	76
Chapitre III : Les antalgiques périphériques	77
A-Les antalgiques anti-pyrétiques, anti-inflammatoires	79
1-acide acetylsalicylique et ses dérivés	79
2-dérivés de l'acide propionique	88
B-Les antalgiques anti-pyrétiques	89
1-dérivés du para-amino-phénol	89
2-dérivés de la pyrazolone	97
C-Les antalgiques pratiquement purs	99
1-la glafénine et dérivés	99
2-la clométacine	100
Chapitre IV : La démarche du praticien	101
A-Douleurs aiguës ou subaiguës	102
B-Douleurs chroniques	102
Chapitre V : Traitement de la douleur cancéreuse	105
A-Traitements à visée étiologique	107
B-Traitements à visée symptomatique	108
<u>3^{ème} PARTIE : PRESENTATION ET RESULTATS DE L'ENQUETE</u>	<u>112</u>
I-Modalités de l'enquête	114
A-Les services	114
B-Entretien avec les malades	114
C-Entretien avec l'équipe soignante	118
D-Avis des prescripteurs	118
II-Résultats de l'enquête	120
A-Les malades et leur traitement antalgique	120
B-L'équipe médicale	134
III-Consommation d'antalgiques à l'hôpital	139
IV-Conclusion de l'enquête	143
CONCLUSION GENERALE	145
BIBLIOGRAPHIE	147

INDEX DES SCHEMAS ET TABLEAUX

I - <u>SCHEMAS.</u>	PAGE
1 ^{ère} Partie :	
Schéma n ^o 1 : Schéma résumant les mécanismes périphériques de la douleur cutanée.	9
Schéma n ^o 2 : Les voies de la douleur.	12
Schéma n ^o 3 : La "gate control theory".	15
Schéma n ^o 4 : Le système inhibiteur descendant.	17
2 ^{ème} Partie :	
Schéma n ^o 1 : Localisation des récepteurs morphiniques.	29
Schéma n ^o 2 : Double conformation du récepteur morphinique.	29
Schéma n ^o 3 : Action médullaire des enképhalines selon Jessel et Iversen.	31
Schéma n ^o 4 : Hypothèse du mécanisme d'action des endorphines.	33
Schéma n ^o 5 : Schéma du rôle physiologique des endorphines et enképhalines.	33
Schéma n ^o 6 : Inhibition de la synthèse des prostaglandines.	80
Schéma n ^o 7 : Paracétamol et phénacétine : deux voies métaboliques différentes, deux produits différents.	92
Schéma n ^o 8 : Schéma de l'OMS.	104

Schéma n^o9 : Installation d'une thérapeutique antalgique. 104

Schéma n^o10: Schéma du traitement de la douleur cancéreuse. 111

II - TABLEAUX.

1^{ère} Partie :

Tableau n^o 1 : Echelles verbales d'intensité. 22

Tableau n^o 2 : Echelles comportementales. 24

Tableau n^o 3 : Qualificatifs et organisation des classes du questionnaire douleur St Antoine. 24

2^{ème} Partie :

Tableau n^o 1 : Ligands agonistes des récepteurs morphiniques. 31

Tableau n^o 2 : Caractéristiques pharmacocinétiques des morphiniques. 43

Tableau n^o 3 : Associations médicamenteuses avec les morphiniques à surveiller. 50

Tableau n^o 4 : Tableau des spécialités à base de morphine. 57

Tableau n^o 5 : Spécialités dérivées de la péthidine, de la méthadone et du morphinane. 61

Tableau n^o 6 : Comparaison de la puissance analgésique des différents morphiniques. 63

Tableau n^o 7 : Théorie des récepteurs multiples de W.Martin. 66

Tableau n^o 8 : Antagonistes utilisés en cas de surdosage morphinique. 65

Tableau n° 9 : Spécialités contenant du dextropropoxyphène.	72
Tableau n°10 : Spécialités contenant de l'aspirine ou d'autres salicylés.	86
Tableau n°11 : Analgésiques périphériques dérivés de l'acide propionique.	86
Tableau n°12 : Spécialités contenant du paracétamol.	92
Tableau n°13 : Associations paracétamol + codéine sans autre composant.	93
Tableau n°14 : Analgésiques périphériques dérivés de la pyrazolone.	93
3 ^{ème} Partie :	
Tableau n° 1 : Etude du terrain.	121
Tableau n°2A : Comparaison des prescriptions d'antalgiques à domicile et à l'hôpital : en valeur absolue.	123
Tableau n°2B : " " : en pourcentage.	124
Tableau n°3A : Prescription d'antalgiques : en Rhumatologie I.	126
Tableau n°3B : en Rhumatologie II.	127
Tableau n°3C : en Pathologie respiratoire II et III	128
Tableau n°3D : en Médecine Interne B.	129
Tableau n° 4 : tous services confondus.	130
Tableau n° 5 : Autres moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement de la douleur.	132

Tableau n ^o 6 : Traitement de la douleur à la sortie de l'hopital.	133
Tableau n ^o 7 : Tableau des consommations ou achats d'antalgiques au C.H.R.U de Limoges.	140
Tableau n ^o 8 : Tableau des consommations d'antalgiques dans les 3 services étudiés.	141
Tableau n ^o 9 : Comparaison des résultats obtenus dans le service de Rhumatologie par rapport aux consommations relevées dans ce service.	142

RESUME

Dans un premier temps, il est fait un rappel des mécanismes de la douleur, en particulier des bases anatomiques et du contrôle de celle-ci.

Les antalgiques actuellement disponibles en thérapeutique sont ensuite étudiés, selon un classement par niveau d'action, en insistant sur des médicaments essentiels comme les morphiniques, l'aspirine, le paracétamol.

Les résultats d'une enquête menée dans 3 services du C.H.R.U. de LIMOGES, effectuée auprès de malades, d'infirmières et de médecins sont exposés : la prescription hospitalière d'antalgiques est comparée aux prescriptions ambulatoires, décomposée par classe thérapeutique ; efficacité et effets secondaires sont évalués par les malades.

Enfin, l'étude service par service met en évidence des habitudes de prescription, confirmées par les tableaux de consommation effective.

MOTS CLES :

- Antalgiques
- Hôpital : antalgiques
- Douleur