

DOULEUR ET OPIOIDES

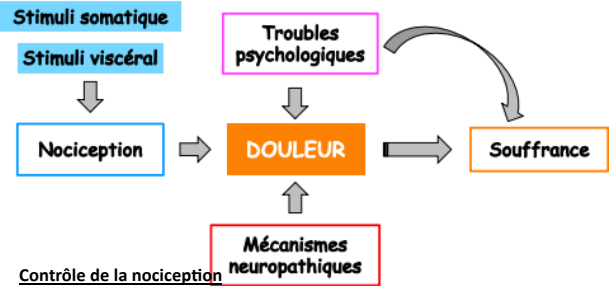
LA DOULEUR

Douleur : expérience sensorielle et émotives désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion

Douleur aiguë : douleur physio par atteinte d'un tissu/organe vive, relativement brève et réversible. Possiblement suite à trauma/post op. Peut provoquer stress/anxiété

Douleur chronique : >3-6M, peut persister même si disparait cause principale, provoque mal-être, troubles de l'appétit et sommeil jusqu'à dépression > impact sur vie famille et prof

Douleur nociceptive	- la + fréquente - stimulation des nocicepteurs - activation des voies neurophysio - Agression/lésion d'un tissu/organe
Douleur neuropathique	- lésion SNP ou SNC => modif transmission et contrôle message douloureux - séquelle possibles
Douleur psychogène	- pas de réelles lésions - douleur réellement ressentie - mécanisme ? - somation de troubles psychologiques



Transmission de la douleur : Périphérie = élaboration de l'influx nerveux par les nocicepteurs
MO = Relai et modulation par libération glutamate et substance P
Encéphale = intégration de la douleur

Contrôle de la nociception

Au niveau médullaire : théorie du portillon = libération GABA et peptides opioïdes

Douleur : = Déséquilibre info nociceptive vs contrôle inhibiteur
= trop d'infos nociceptive ou déficit des contrôles inhibiteurs

Au niveau supraspinal : voies descendantes = libération 5-HT, Nad et peptides opioïdes

ENDOGENEMENT, KESAKO ?

5 familles de peptides opioïdes endogènes :

- Enképhalines : Leu et Met enképhalines
- Endorphine : β - endorphine
- Dynorphine Dynorphine A et B
- Endomorphine : endomorphine 1 et 2
- Nociceptine ou orphanine

Rc présynaptique : activation p^o Gi > inhib AC > Δ AMPC > PKA inactive > pas de des canaux Ca^{2+} > Δ entrée Ca^{2+} > Δ Exocytose

Rc post-synaptique : activation p^o Gi > inhib AC > Δ AMPC > PKA inactive > pas de des canaux K^+ > sortie K^+ > Δ Hyperpolarisation > Δ Potentiel d'action

Effet analgésique : $\nearrow$ seuil de la douleur et Δ sensibilité à la nociception

μ : très présent au niveau cérébral mais bcp aussi à ME et périph

D : ME

K : un peu + en périph mais aussi ME

NO : ME mais aussi cérébral avec effet anti-opioïdes/hyperanalgésiant

Quelques définitions

- **Antalgique** : Δ douleur
- **Analgésiques** : abolit douleur
- **Opiacés** : substance issues du pavot à opium (morphine, codéine...)
- **Opioides** : substances naturelles/synth agissant sur les rc opioïdes

3 paliers de douleurs

- **1- douleur légère à modérée** : antalg non opioïdes : paracet, AINS, Nefopam
- **2- douleur modérée** : Antalg/analg opioïdes faibles : codéine, tramadol
- **3- Douleur intense** : Analgésiques opioïdes fort : morphine, oxycodone

NEFOPAM puisque qu'il n'est traité dans aucun cours :

Mécanisme d'action :

- Inhib recapture monoamines
- $\nearrow$ transmission Nad et 5-HT voie descendante
- Blocage rc NMDA
- Blocage rc M => EI

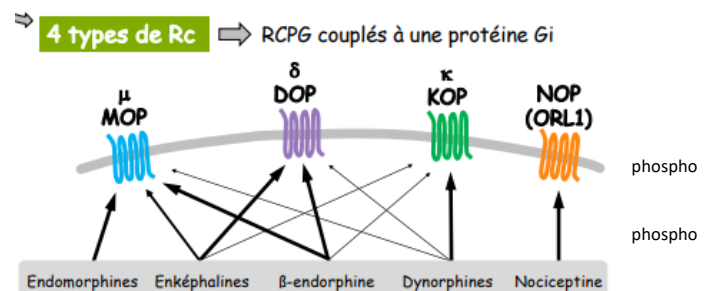
Pharmacocinétique :

- Forte liaison aux p^o plasmatiques
- Métabo hépatique : 3 métabo donc 1 actif (desméthyl-néfopam)
- Elimination rénale

Indication : ttt symptomatique affections douloureuses aigues notamment post-op

Contre indication :

- Glaucome à angle fermé
- Troubles prostatiques
- Convulsion ou antécédant de troubles convulsifs



Localisation	Effets	μ	δ	κ	NOP
	Dépression respiratoire (Δ rythme, amplitude, volume)	+++ (μ 2)	++		
	Euphorie	+++			
	Dysphorie et hallucinations				+++
	Sédation	++		++	
	Dépression réflexe de la toux	++			
SNC	Nausées et vomissements ($\leftarrow$ stimulation area postrema)	?	?		
	Myosis	++		+	
	Effets neuroendocriniens	+	+	+	
	Catatonie				++
	Troubles de l'apprentissage				++
	Dépendance physique	+++			
TGI	$\nearrow$ tonus, Δ motilité GI $\rightarrow$ constipation	++	++	+	

Effets indésirables

- Effets anticholinergiques
- Somnolence
- Nausées/vomi
- sueurs

Interactions médicamenteuses

Déconseillé alcool > sédation

A prendre en compte : autres médicaments sédatifs

ANTALGIQUES/ANALGESIQUES OPIOIDES : généralités

Agoniste purs des rc μ

Opioides forts : palier 3

Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl, Méthadone

Opioides faibles : douleur palier 2

Codéine, Dihydrocodéine, Tramadol, Opium

Agoniste partiel des rc μ

Opioides forts : douleur palier 3

Buprénorphine, Nalbuphine

Contre-indication

- Agonistes purs + agonistes partiels

Interactions médicamenteuses

Déconseillé alcool > sédation

A prendre en compte : $\nearrow$ Rdépression respi : autres médicaments sédatifs

Antitussifs morphiniques

Barbituriques

Bzd et apparentés

$\nearrow$ dépression SNC autres médicaments sédatifs

Rconstip sévère : médicaments atropiniques

AGONISTE PURS DES RC μ

A) Opioides forts

1) Morphine

Mécanisme d'action effet analgésique

Indications : douleur intense et/ou rebelles aux antalgiques de palier + faibles en particulier douleur cancéreuse

Contre-indications

- Insuffisance respi décompensée
- IH sévère
- En aigu : HTA intracranienne
- Epilepsie non contrôlée
- Enfant <6 mois

Pharmacocinétique

- Effet de 1^{er} passage hépatique > 50%
- Métabo hépatique > métabolites dont M6G 50x+ actif
- Elimination surtout rénale

Interactions médicamenteuses

- PE avec Rifampicine atb inducteur CYP3A4; $\searrow$ c° morphine
- PE : IR

2) Oxycodone

Mécanisme d'action effet analgésique = celui de la morphine

Indications : douleur sévères en particulier douleur cancéreuse ou post-op

Contre-indications

- Dépression respi sévère
- BPCO sévère
- Asthme bronchique sévère
- Iléus paralytiques (=arrêt temporaire péristaltisme intest)
- Allaitement > dépression respi NN

Pharmacocinétique

- Métabo hépatique CYP3A4 et 2D6

Interactions médicamenteuses

- Déconseillé : inhib CYP3A4 $\nearrow$ c° oxycodone
Inducteur CYP3A4 $\searrow$ c° oxycodone

3) Hydromorphone

Mécanisme d'action effet analgésique = 7,5x morphine

Indications : ttt de 2^e intention douleur intense cancéreuse R ou intolérance aux opioides forts

Contre-indications

- Insuffisance respi décompensée
- IH sévère
- Epilepsie non contrôlée
- Enfant < 7 ans
- Allaitement

Pharmacocinétique

- Métabo hépatique

4) Fentanyl

Mécanisme d'action effet analgésique = 100x morphine

Voies possibles : parentérale, transdermique (patch), transmuqueuse (bouche, nez)
Patch : analgésie longue 24-72h, 12-24h après retrait patch

Indications : douleur chroniques sévères (VTd et VP)
Accès douloureux paroxystiques chez les patients usant morphiniques pr Dcancéreuse (VTm)
Analgésique post-op (VP)

Contre-indications

- Dépression respi sévère

Pharmacocinétique

- Très lipophile > biodisp transdermique > 90%
- Métabo hépatique CYP3A4
- Elimination surtout rénale

Interactions médicamenteuses

- PE : inducteurs et inhib CYP3A4
- PE : IR
- PE : médicaments sérot > Rsynd 5-HT

5) Morphine

Mécanisme d'action effet analgésique

Indications : douleur intense et/ou rebelles aux antalgiques de palier + faibles en particulier douleur cancéreuse

Contre-indications

- Insuffisance respi décompensée
- IH sévère
- En aigu : HTA intracranienne
- Epilepsie non contrôlée
- Enfant <6 mois

Pharmacocinétique

- Effet de 1^{er} passage hépatique > 50%
- Métabo hépatique > métabolites dont M6G 50x+ actif
- Elimination surtout rénale

Interactions médicamenteuses

- PE avec Rifampicine atb inducteur CYP3A4; $\searrow$ c° morphine
- PE : IR

6) Méthadone

Mécanisme d'action agoniste rc μ + inhib recap monoamines + antag rc NMDA
Effet analgésique = morphine

Indications : Dernier recours pr Dmoédérée à sévère cancéreuses non soulagées par autres opioïdes palier3
Ttt substitutif des phcodépendances majeures aux opioïdes

Contre-indications

- Insuffisance respi décompensée
- Iléus paralytique

Attention : allongement QT et torsades de pointes > arrêt cardiaque
Contre ECG à l'instauration du ttt + pdt le ttt si antécédant de QT

Pharmacocinétique

- ½ vie de 24h donc 1 prise/jour
- Métabo hépatique > surtout CYP2B6

Interactions médicamenteuses

- Médic hypok et bradycardisant > Rtorsade
- Médic sérot > Rsyn 5-HT

B) Opioides faibles

1) Codéine = méthylmorphine

Mécanisme d'action effet analgésique = 1/10^e morphine

Indications : codéine+paracet/ibu : D aigue modérées à sévère ou ne répondant pas au palier 1
Dihydrocodéine : D d'intensité modérée
Codéine : tt sympto des toux non productives gênantes

Contre-indications

- Asthme et Insuffisance respi
- Métabo ultrarapides CYP2D6 ⚠ EI de la codéine

Pharmacocinétique

- Métabo hépatique > métabolites dont morphine 10% de la dose ; CYP2D6
- Forme LP : dihydrocodéine
- Effet synergique si associat^o paracet ou ibuprofène

EI < opioides forts

2) Tramadol

Mécanisme d'action effet analgésique = 1/10^e morphine
Double action centrale > effet synergique
Stimulation rc μ + inhib recapture Nad/5-HT

Indications : douleurs modérées à intense

Contre-indications

- Epilepsie non contrôlée > ⚠ Rconvulsions
- IMAO : R syndrome 5-HT

Pharmacocinétique

- Métabo hépatique ; CYP3A4 et CYP2D6
- Forme LP : dihydrocodéine
- Effet synergique si associat^o paracet ou ibuprofène

Interactions médicamenteuses

- Médicaments ⚠ seuil épileptogènes : Rconvulsions
- Médicaments sérot > Rsynd 5-HT

3) Opium ; alcaloïdes = morphine, codéine

Mécanisme d'action en association avec paracet => effet synergique

Indications : ttt symptomatique Dmodérées à sévère ou ne répondant pas au palier 1

Contre-indications

- Asthme et Insuffisance respi
- Allaitement

AGONISTES PARTIELS DES RC μ

1) Nalbuphine

Mécanisme d'action puissance analgésique = morphine

Indications : Dintenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau + faible

Contre-indications

- Enfant < 18M
- Allaitement

Pharmacocinétique

- Effet de 1^{er} passage hépatique : VO inadaptée

2) Buprénorphine

Mécanisme d'action puissance analgésique = 30 x morphine

Indications : Dintenses en particulier post-op ou d'origine cancéreuses
Ttt substitutifs de phcodépendance aux opioides
(liaison rc μ lentement réversibles = ⚠ besoin)

Contre-indications

- Insuffisance respi sévère
- IH sévère

Pharmacocinétique

- Effet de 1^{er} passage hépatique : VO inadaptée
- Métabo hépatique CYP3A4

Interactions médicamenteuses

- PE : Médicaments sérot > Rsynd 5-HT
- PE : inducteurs et inhib CYP3A4

ANTAGONISTES OPIOIDES

Mécanisme d'action : antagonistes compétitifs

Rc μ D, K, > Naloxone, Naltrexone
Rc μ périph > Méthyl naltrexone

Indications

- **Naltrexone** : ttt de soutien pour sevrage aux opiacés et à l'alcool
- **Méthyl naltrexone** : ttt constipat^o liée aux opioides si réponse insuff aux laxatifs

(patients en soin palliatifs ++)

Indications de Naloxone

- Anesthésie : VP ttt dépression respi 2^e morphinomimétiques en fin d'intervention chir
- Réa : diag différentiel des comas toxiques
Intox 2^e aux morphiniques
- Avec buprénorphine : VO ttt substitutif dépendance aux opioides
- Avec oxycodone : ttt douleurs sévère pouvant pas être traitées par analgésiques opioides

