

CHAPITRE 8 : LES ANALGESIQUES

1. Définition

Les Analgésiques appartiennent aux médicaments du système nerveux ; modificateurs de la perception douloureuse. Ils suppriment ou atténuent la douleur par action périphérique ou centrale, sans provoquer une perte de conscience.

2. Rappel physiopathologique de la douleur

Douleur = Algie (ex : Myalgie – Névralgie)

Elle est définie comme une expérience sensorielle émotionnelle et désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle.

La douleur est un phénomène neurophysiologique complexe qui comporte plusieurs composantes :

- Une composante sensorielle : détection et analyse du stimulus.
- Une composante affective : anxiété et dépression chez l'homme.
- Une composante comportementale : verbale (plainte) - motrice (agitation).

Comme la réaction inflammatoire, la douleur est une réaction de défense utile, elle est le « Symptôme d'alarme » en face d'une sensation désagréable.

- La douleur est subjective : elle est perçue d'une manière différente selon les individus.

2.1. Voies de la douleur ou voies nociceptives

La douleur est due à la stimulation de récepteurs spécialisés « les Nocicepteurs ou nocicepteurs », constitués par les terminaisons libres des fibres nerveuses.

La stimulation directe de ces Nocicepteurs par un stimulus (exogène : physique, chimique, thermique), provoque une douleur immédiate et fugace

c'est : la première douleur.

Les médiateurs chimiques libérés par les tissus lésés : (Prostaglandines, Sérotonine, histamine.), sensibilisent de nouveau les Nocicepteurs, il en résulte une autre douleur diffuse et tardive c'est : la deuxième douleur.

Les fibres afférentes provenant des Nocicepteurs excitent les neurones spinaux, l'information douloureuse est ensuite véhiculée par les voies ascendantes, jusqu'à plusieurs régions cérébrales qui constituent les zones de la perception de la douleur et de la réponse, c'est: la réaction à la douleur

Tout ceci se produit en un temps relatif à une vitesse variable de 30 à 120 m/sec.

2.2. Cibles moléculaires

Chacune de ces étapes comporte :

- Des cibles moléculaires de composés « Allogènes », qui représentent les stimuli chimiques endogènes, comme : le Glutamate, les Neurokinines A et B, ainsi que les médiateurs chimiques libérés au niveau des tissus lésés.
- Des cibles moléculaires endogènes représentées par : les Enképhalines, les Endorphines et les Dynorphines, ces molécules sont appelées « **Opioïdes endogènes** » par analogie aux molécules extraites de l'opium.

Ces molécules sont plus importantes chez l'animal que chez l'homme, ce qui explique la résistance de certains animaux à des douleurs plus fortes comparées à celles de l'homme et à des stress physiques plus intenses.

Ces Opioïdes endogènes ne peuvent pas être utilisés sur le plan thérapeutique, car de part leur nature peptidiques, ils sont dégradés trop rapidement et ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

2.3. Rôle de la douleur

C'est un phénomène physiologique protecteur, représentant un « Signal d'alarme » qui informe le sujet qu'un stimulus nocif menace son intégrité.

Grâce à la douleur, le sujet adopte une attitude qui évite des lésions supplémentaires.

Cependant la douleur devient pathologique, quand elle perd son rôle d'alarme et qu'elle n'a plus de justification physiologique, elle doit donc être combattue.

3. Médicaments de la douleur - les Analgésiques

3.1. Analgésiques centraux

3.1.1. Opioïdes ou analgésiques morphiniques

Sont appelés « **Opiacés** », les molécules d'origine naturelle, ce sont des drogues obtenues à partir de l'**Opium (*Papaverum somniferum*)** ou

« **Pavot noir** ». De cette plante sont extrait de nombreux alcaloïdes, sont cités par ordre d'importance : Morphine, **Codéine**, **Papavérine**, **Narcéine**, **Narcotine...**

*** **La Morphine, reste l'analgésique central de référence**

Sont appelés « **Opioïdes** », toutes les autres molécules et dérivés semi-synthétiques ou complètement synthétiques qui possèdent les propriétés de la morphine et reproduisent totalement ou partiellement son action.

• **Mécanisme d'action**

La majeure partie des cellules nerveuses réagit aux opioïdes par une hyperpolarisation de la membrane, suite à l'augmentation de la perméabilité au potassium. L'influx de calcium qui se produit dans la cellule nerveuse au cours d'une excitation est diminué, réduisant de ce fait la libération de neurotransmetteurs excitateurs et la transmission synaptique. Cette inhibition peut se manifester, selon les territoires nerveux, aussi bien par des effets stimulants que des effets inhibiteurs. Ils modifient la porte d'un canal ionique, la disposition intracellulaire du Ca^{++} et la phosphorylation protéique.

Les opioïdes ont deux effets directs sur les neurones :

- Ils ferment les canaux de Ca^{++} et diminuent la libération des neuromédiateurs : Glutamate et Neurokynes.
- Ils ouvrent les canaux de K^+ et créent une hyperpolarisation qui inhibe les neurones post-synaptiques.

Les opioïdes doivent leurs propriétés analgésiques à leur fixation sur leurs récepteurs spécifiques, appelés « Récepteurs opioïdes », localisés essentiellement dans les régions médullaires et cérébrales impliquées dans la transmission et la modulation du message douloureux.

Il y a atténuation de la propagation des influx et donc inhibition de la perception à la douleur, l'attention et la capacité de concentration sont diminuées.

Les opioïdes ont donc un effet analgésique puissant et direct au niveau médullaire.

• **Effets secondaires**

- **Tolérance et dépendance physique**

- Les analgésiques opioïdes ont aussi des effets latéraux gênants : La majorité des opioïdes analgésiques agissent sur le récepteur « mu », les effets latéraux de la morphine : euphorie, dépression respiratoire, et dépendance physique. résultent aussi de son action sur les récepteurs « kappa ».

- **Euphorie** : à côté du soulagement de la disparition de la douleur survient, et en particulier lors de l'administration intraveineuse, une sensation de bien être observée surtout chez les patients humains, qui s'endorment à la prise de morphine, ressentent une sensation plaisante, ils ont moins d'anxiété et moins de détresse.

Ainsi s'installe chez l'homme le phénomène de la dépendance psychique et physique, qui est expliqué par le désir d'atteindre de nouveau cet état en répétant l'administration d'opioïdes avec des doses de plus en plus fortes ; **Opioïdes et Opiacés sont des médicaments « Tableau » classés parmi les Stupéfiants.**

-Syndrome de sevrage : c'est un état qui s'installe lors de l'arrêt brusque de ces médicaments et se manifeste chez l'homme, par de l'anxiété, de l'irritabilité, des frissons, et des troubles digestifs, nausées, vomissements, diarrhées

-Sédation : caractérisée par une somnolence et des troubles de l'état de conscience, le sommeil peut être plus ou moins profond et le sujet se réveille plus ou moins facilement. Contrairement à l'homme, les animaux (bovins, carnivores et particulièrement les chevaux), manifestent une excitation suite à l'administration des morphiniques,

-Dépression respiratoire : tous les analgésiques opioïdes peuvent provoquer une dépression respiratoire notable en inhibant les centres respiratoires bulbaires, ceci peut être dangereux lors d'insuffisance respiratoire quelque soit son origine.

-Toxicité et autres effets latéraux : à forte dose, ils peuvent être toxiques, en plus de la dépression ils peuvent provoquer des troubles digestifs, nausées, vomissements et surtout de la constipation au cours des traitements prolongés.

-Contre-indications et précautions à prendre au cours du traitement

Cas particulier de l'état de gestation : surtout chez la femme pendant la grossesse, l'utilisation des opioïdes, entraîne chez le nouveau né pendant les premiers jours un état de sevrage par qui peut se manifester par une grande irritabilité et même des convulsions.

3.1.1.1. Principaux morphiniques

- **Morphine : Principal** alcaloïde de l'opium et analgésique de référence.

Propriétés pharmacologiques :

Elle peut être administrée par toutes les voies :

- Per os, elle existe sous forme de comprimés et de gélules à libération prolongée.
- Par voie parentérale (en IV et en IM et en SC), ou par voie péridurale.
- La voie intraveineuse reste la plus efficace chez toutes les espèces, lors de douleurs persistantes, la morphine est administrée en perfusion lente diluée dans un soluté isotonique.
- La voie transcutanée est aussi d'actualité, les morphiniques existent aussi sous formes de Patchs transdermiques.
- Calmant de la souffrance et de l'angoisse
- Calme les douleurs aiguës et intenses (spasmes).
- Calmant et régulateur de la respiration.
- Calme et inhibe le péristaltisme intestinal.
- Déprime les sécrétions digestives

Indications :

- Dans toutes les formes hyperalgiques ne cédant pas à la thérapeutique habituelle.
- Dans les crises de coliques néphrétiques.
- Dans les douleurs de l'infarctus de myocarde.
- En obstétrique pour la dilatation du col, cependant la morphine peut provoquer des effets gênants : chez la mère, somnolence et prolongation du temps de travail, chez le nouveau né, la dépression respiratoire.
- En anesthésiologie, dans la phase préopératoire (pour limiter les douleurs traumatiques).
- La principale indication de la morphine en pratique vétérinaire reste les coliques du cheval qui est controversée.

Contre indications

Utilisée avec précaution chez l'insuffisant rénal, hépatique et surtout respiratoire.

- **Autres molécules dérivés de la Morphine :**

Fentanyl : Hypnorm (ND) Tableau B

A usage médical et vétérinaire, c'est un analgésique aussi puissant que la morphine mais déprime la fonction respiratoire, il est en plus fortement hypotenseur (nécessite durant son utilisation une surveillance rigoureuse du système cardio-vasculaire).

Il reste un analgésique de choix chez les animaux en per opératoire.

Tramadol (ND) :

Morphinique faible dérivé de la Codéine, ayant la même action, existe sous forme orale (comprimé, gélules, et solution buvable), utilisé dans le traitement des douleurs rebelles aux AINS.

Il existe des préparations associant le Tramadol et le Paracétamol, utilisées chez l'homme mais interdites chez les carnivores et particulièrement le chat à cause des effets secondaires du paracétamol.

Péthidine (Dolozal ND) Tableau B

Utilisé chez l'homme en obstétrique.

Chez le cheval comme calmant des coliques.

Antispasmodique puissant, légèrement narcotique mais fortement toxicomanogène.

Dextropropoxyphène (Antalvic ND) Tableau A

* Faible action antalgique, anti-inflammatoire et légèrement toxicomanogène.

Morphiniques spécifiquement vétérinaires

Buprénorphine et Butorphanol :

Sous formes de présentations injectables préconisées chez les carnivores en association avec un tranquillisant comme par exemple la **Xylazine** (Rompun ND).

Teinture d'opium :

C'est un extrait alcoolique d'Opium constitué de 5% d'Opium + 95 % d'Alcool.

Breuvage calmant d'opiacés :

Excellent breuvage contre les coliques surtout chez le cheval contient : opium + alcool + safran + eau distillée.

Tous ces extrait d'opiacés sont des recettes utilisées le plus en pratique vétérinaire dans le but de traiter et surtout de calmer les crises de coliques chez le cheval.

3.2. Analgésiques périphériques

Propriétés pharmacologiques :

Les analgésiques dits périphériques sont des produits de structure chimique très diverses, utilisés dans le traitement des douleurs modérées.

Leur action siège au niveau sensitif de la douleur.

Ils agissent essentiellement en inhibant l'activité de la prostaglandine synthétase donc des prostaglandines.

Certains d'entre eux peuvent avoir une action centrale légère s'ils sont administrés à forte dose.

Ils ont cette particularité intéressante d'être dénués de toute action toxicomanogène.

Cette classe d'Analgésiques est divisée en trois groupes :

- **Les Analgésiques antipyrétiques.**
- **Les Analgésiques antipyrétiques et anti-inflammatoires.**
- **Les Analgésiques purs.**

3.2.1. Analgésiques antipyrétiques

La Fièvre : (Hyperthermie)

Comme l'inflammation et la douleur, la fièvre est une réaction utile, elle représente une forme de défense de l'organe contre l'action hypothermisante des toxines bactériennes, (les pyrogènes) ; qui induisent la production des **Prostaglandines** responsables de la stimulation du centre de la thermorégulation.

Les leucocytes produisent à leurs tour les « Pyrogènes endogènes », les **Interleukines1** (IL1), responsable aussi de la stimulation des centres hypothalamiques et de l'hyperthermie.

L'hyperthermie, peut avoir d'autres causes comme par exemple l'hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes, observée surtout chez l'homme, qui conduit à l'augmentation du métabolisme basal.

Cependant cette même action de défense, si elle se maintient et de manière constante, elle devient nuisible pour l'organisme en entraînant la mort cellulaire à la suite de lésions nerveuses dues à l'accumulation des déchets des réactions de combustion cellulaires, car cette fièvre n'est qu'une exagération de la production de chaleur par l'organisme.

Les états fébriles graves peuvent handicaper l'organisme à jamais, (surtout chez le jeune enfant entre quatre et cinq ans).

L'état fébrile se caractérise par l'augmentation de la température du corps au delà de 1° C en plus de la température basale, augmentation de la fonction cardiaque, augmentation de la fonction respiratoire, sensation de chaleur intense précédé de frissons malaise général, maux de tête, soif, anorexie, sueurs.

L'état fébrile prononcé s'accompagne de troubles nerveux : excitation, agitation, abattement et somnolence.

Principales molécules :

Les dérivés du Para-aminophénol : Paracétamol

Les dérivés de la Pyrazolone : Amidopyrine et Noramidopyrine

Les dérivés de l'acide salicylique : l'Acide acétylsalicylique

Ces trois groupes d'analgésiques ont en plus d'une action **Antipyrétique dominante**, une action anti-inflammatoire mineure et font partie des **AINS** (anti-inflammatoires non stéroïdiens) **Leur mode d'action antipyrétique repose sur l'action anti-inflammatoire elle-même**

*Propriétés pharmacologiques - Indications – Contre- indications (Chapitre Anti-inflammatoires)

3.2.2. Analgésiques anti-inflammatoires (AINS)

Ils sont analgésiques, antipyrétiques mais sont surtout exploités pour leur **action anti-inflammatoire remarquable**.

L'action analgésique des AINS s'exerce à la fois au niveau périphérique et au niveau central mais les effets périphériques prédominent, leur action analgésique est habituellement associée à leur effet anti-inflammatoire et secondairement leur effet antipyrétique. (Voir chapitre Anti-inflammatoires)

3.2.3. Analgésiques purs

Principales molécules :

Floctaférine (Idarac ND)

Glafenine (Glifanan ND)

Antafenine (Stakane ND)

Ces produits sont des analgésiques périphériques dont le mécanisme d'action est inconnu, ils sont actifs sur les douleurs de faible intensité, aucune action sur les douleurs profondes notamment viscérales, mais ils ont la particularité de ne pas déprimer la fonction respiratoire.

Ils ne sont pas **ulcérigènes** (contrairement aux AINS), mais sont dépourvus d'effets anti-inflammatoires.

Les anesthésiques locaux

Myorelaxants

Les Antispasmodiques

Afin d'établir des repères, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les différentes substances en trois paliers, selon leur activité

Le palier 1 concerne le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène, l'aspirine, la noramidopyrine, etc. En cas de douleur jugée faible ou modérée par un médecin, ces médicaments sont prescrits en premier. Les anti-inflammatoires agissent principalement par inhibition de la cyclo-oxygénase, une enzyme responsable d'une cascade de réactions à l'origine, entre autres, de la douleur. Les effets secondaires les plus fréquents sont surtout gastriques, mais d'autres troubles très graves peuvent survenir en cas de surdosage. Ils peuvent être utilisés par voie intraveineuse, intramusculaire, orale ou intra-rectale.

Le palier 2 concerne les antalgiques opiacés "faibles" et opioïdes mineurs comme la codéine, la dihydrocodéine et le Tramadol. La codéine et le Tramadol sont souvent associés à des antalgiques de palier 1, car leurs modes d'action sont différents et complémentaires. On dit que leur action est synergique. Ce type de substance agit au niveau du cerveau sur des récepteurs spécifiques responsables de l'abolition de la douleur. Les principaux effets secondaires comprennent constipation, somnolence, nausées, vomissements, voire difficultés respiratoires. Ce type de composés expose à une dépendance physique. Le dextropropoxyphène, molécule anciennement classée parmi ces antalgiques, a été retiré du marché français en mars 2011 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), à la suite d'un avis de 2009 de l'Agence européenne du médicament (en anglais : EMA), en raison des risques mortels en cas de surdosage, dus à des abus « récréatifs » et marginaux.

La majeure partie des antalgiques du palier 3 concerne les opiacés et opioïdes forts : la morphine et ses dérivés comme le sufentanil, le réfentanil, le fentanyl, l'alfentanil, l'hydromorphone, la péthidine, etc. Certains sont des agonistes partiels, tels que la buprénorphine ou la nalbuphine. Ces médicaments ont le même mode d'action que ceux du palier 2 mais sont plus puissants. Ils sont utilisés en cas de douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau 2. Ils ont les mêmes effets secondaires que les antalgiques opiacés et opioïdes faibles et peuvent entraîner les mêmes problèmes de dépendance.

NB :

α 2-agonistes

Les trois α 2-agonistes disponibles en France avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez le cheval (xylazine, romifidine et détomidine) sont utilisés pour traiter médicalement la douleur des coliques. Le choix est souvent réalisé par préférence personnelle, mais aussi selon la durée d'action et l'efficacité des molécules.

La détomidine présente une action plus longue et apporterait une analgésie viscérale plus profonde. Elle est donc susceptible de masquer les signes précoces caractérisant la nécessité d'une intervention chirurgicale. Elle entraîne aussi une dépression cardiovasculaire plus marquée que les autres molécules. Pour ces raisons, en général, elle n'est pas utilisée en première intention, mais lorsque la réponse aux autres molécules est insuffisante, qu'une analgésie de plus longue durée (jusqu'à 3 heures) est souhaitée, et que l'animal est stable ou stabilisé sur le plan cardiovasculaire. En raison de la mise en place rapide de l'effet pic (en moins de 5 minutes, contre 10 minutes pour la détomidine), **la xylazine et la romifidine** sont plus pratiques d'emploi lors de l'évaluation initiale du cheval. Les trois molécules provoquent une diminution du transit, voire un iléus qui peut perdurer après la fin de la sédation.

L'association α 2-agoniste-opioïde apporte une analgésie de meilleure qualité, mais prolonge la durée de ralentissement du transit. La relaxation des parois du tractus est toutefois bénéfique lors de la présence de spasme. Le dernier paramètre à prendre en compte est la durée plus courte de l'analgésie par rapport à la sédation, ce qui explique le retour de la douleur, dans certains cas, avant la fin de la sédation.