

# Les Antiinflammatoires non-sétoïdiens dans la prise en charge de la douleur

Prof. P.M. Tulkens

Phien A. Spinewine (M. Clin. Pharm.)



Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
Université catholique de Louvain, Bruxelles

Luxembourg - 22.11.2001

# Anne Spinewine



Pharmacienne, diplômée en 1999 (UCL)



Année 2000-2001: Maîtrise en pharmacie clinique à l'Université de Londres

**Pharmacie clinique = nouvelle discipline en pharmacie hospitalière, centrée sur le patient**

**\* Cours théoriques + stages en hôpital**

Depuis septembre 2001: mandat pédagogique à l'UCL



- Mise sur pied de projets pilotes en pharmacie clinique
- But = développer la pharmacie clinique à l'hôpital; former les pharmaciens à sa pratique



# Structure de la rencontre de ce soir ...

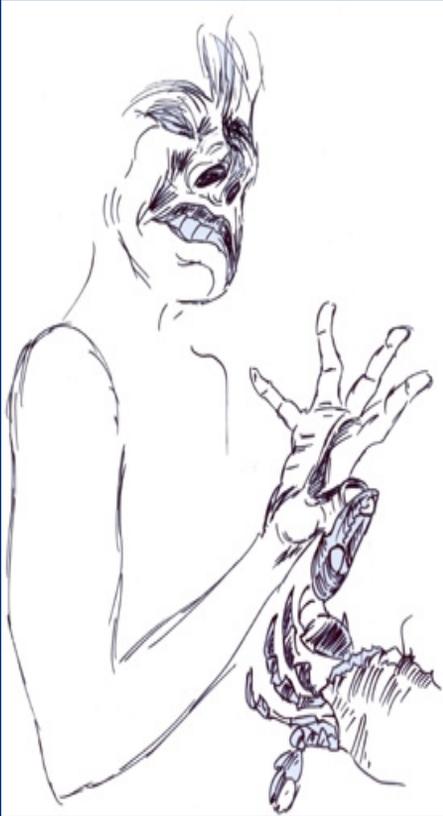
- La douleur: définition, mécanismes et voies
- Les types de douleurs
- Approche thérapeutique globale
- Approche pharmacologique
- Place des AINS et d' ALEVE<sup>®</sup> (Naproxène 220mg)
  
- “Mme/Mr le pharmacien, j'ai mal ...”  
Comment réagir ?
- Deux “cas de tous les jours à l'officine”:
  - Douleurs menstruelles
  - Mal de tête

physiopathologie

pharmacothérapie

Mettre  
en  
pratique ...

# La douleur ...

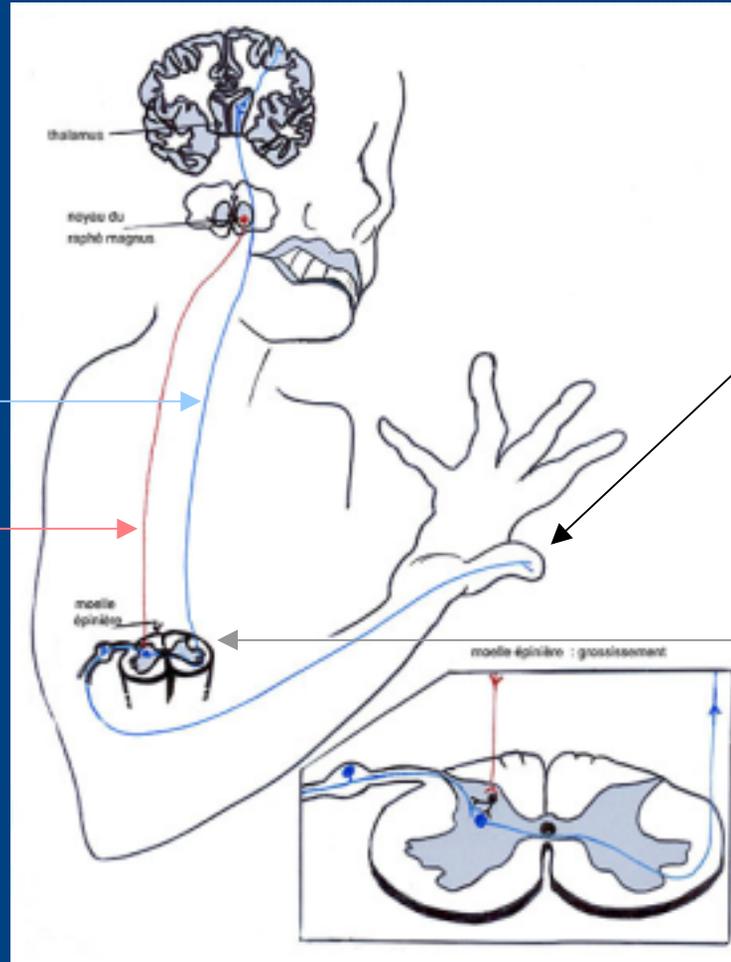


- *“Sensation désagréable et expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion.”*  
(Association internationale pour l'étude de la douleur)
- Sensation **subjective**
- Une des raisons les plus fréquentes pour lesquelles les patients **cherchent une aide médicale et pharmaceutique**

# Les mécanismes et les voies de la douleur

(3) Voies ascendantes

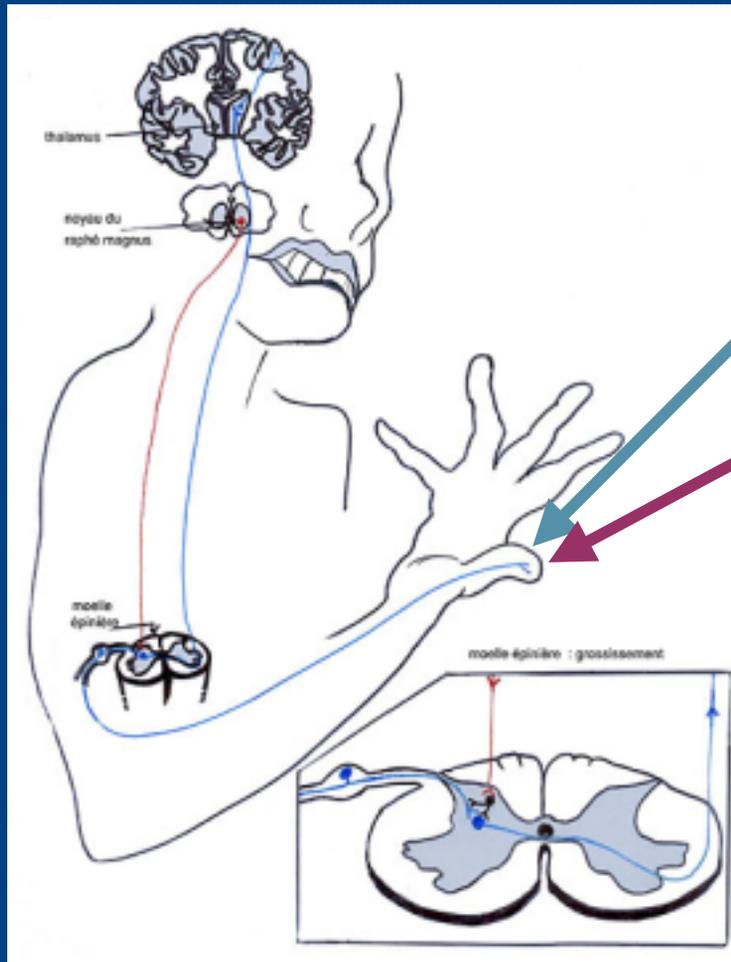
(4) Voies descendantes



(1) Terminaisons nerveuses périphériques (fibres A $\delta$  et C)

(2) Relais médullaire

# Les mécanismes et les voies de la douleur: *modulateurs et possibilités d'action*



(1) Terminaisons nerveuses  
périphériques  
(fibres A $\delta$  et C)

Hormones sensibilisant les  
récepteurs nociceptifs:

- Bradykinine

- Histamine

- Sérotonine

- PG/LT



?



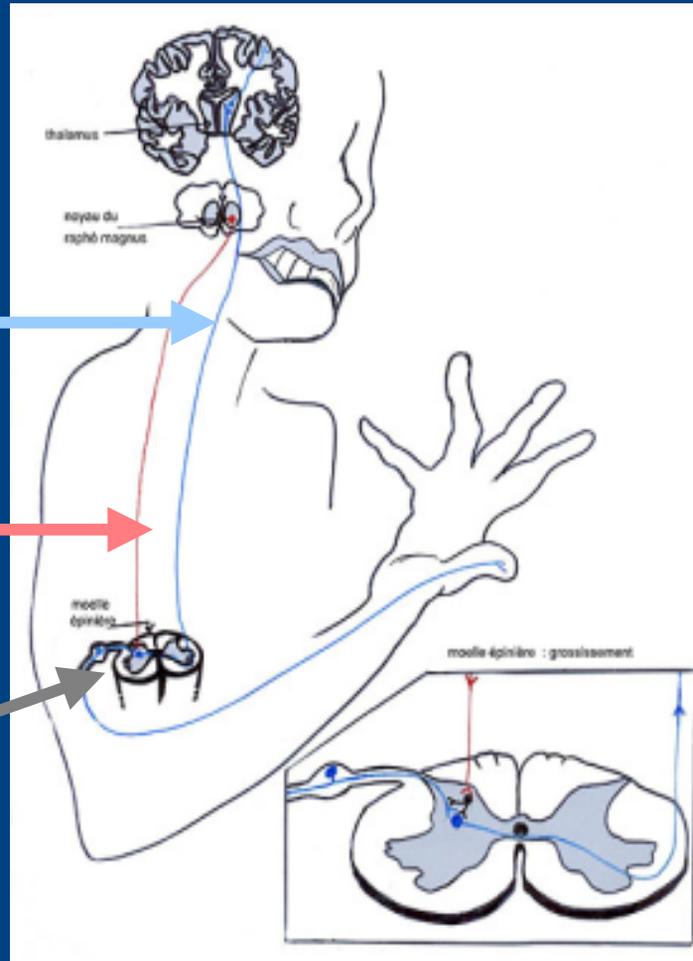
AINS

# Les mécanismes et les voies de la douleur: *modulateurs et possibilités d'action*

(3) Voies ascendantes

(4) Voies descendantes

(2) Relais médullaire



## Substances impliquées dans la transmission:

- Substance P
- Capsicine

## Neurotransmetteurs

- endorphines, enképhalines
- Nor-adrénaline

↑ Antidépresseurs

↑ Morphiniques

# Les types de douleurs : aiguës et chroniques

## Aiguës

Associées à un traumatisme  
Cause organique précise

Récupération complète  
→ *But du Tx = guérison*

Résolution endéans 3 mois

Exemples:

Douleurs postopératoires  
Traumatisme

## Chroniques

Pathogenèse peu claire  
Cause organique souvent absente  
Composante psychologique?

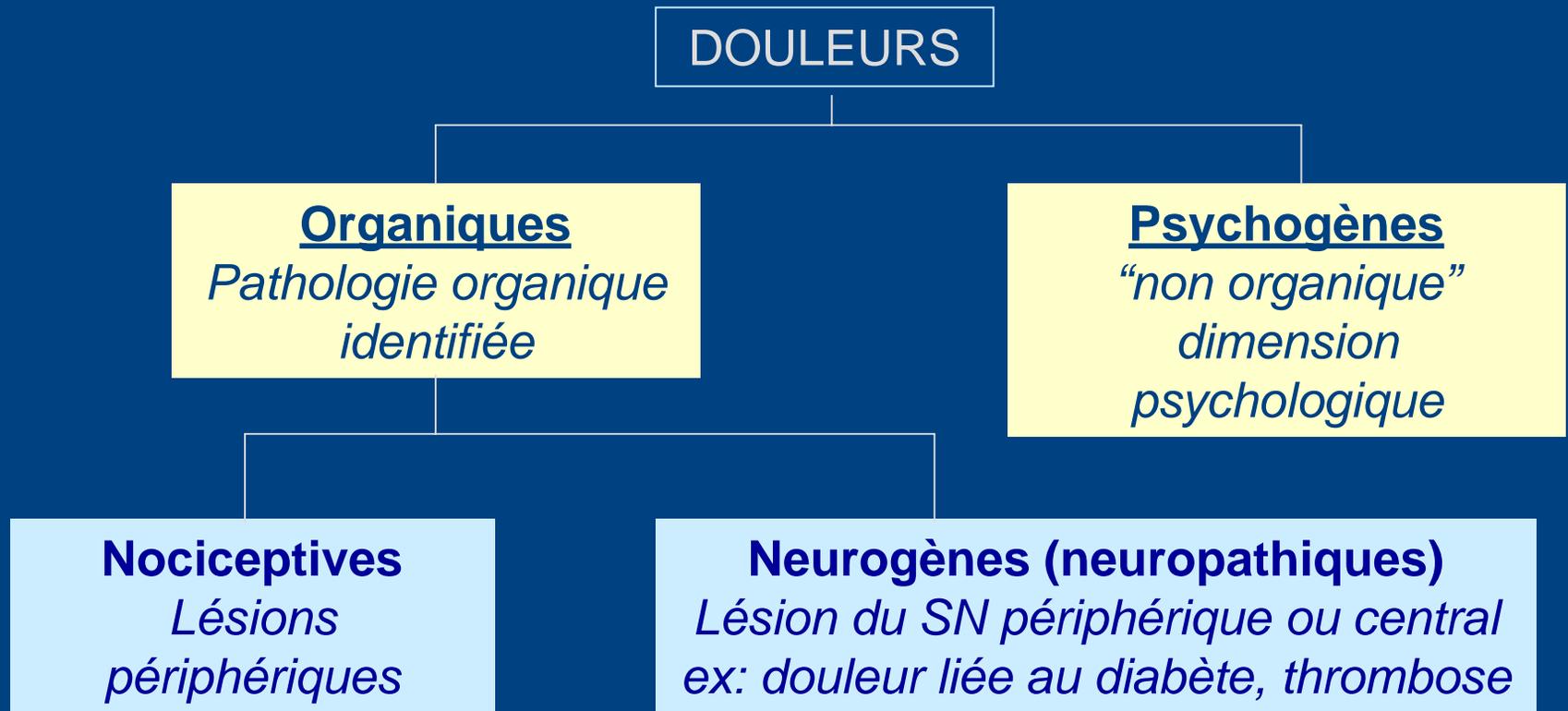
Incapacité à restaurer les  
fonctions physiologiques normales  
(souvent pas de guérison possible)  
→ *But du Tx = revalidation*

Durent plus de 3 mois, ou au-delà  
du temps normal de guérison

Exemples:

Douleurs rhumatismales,  
dorsales, cancéreuses

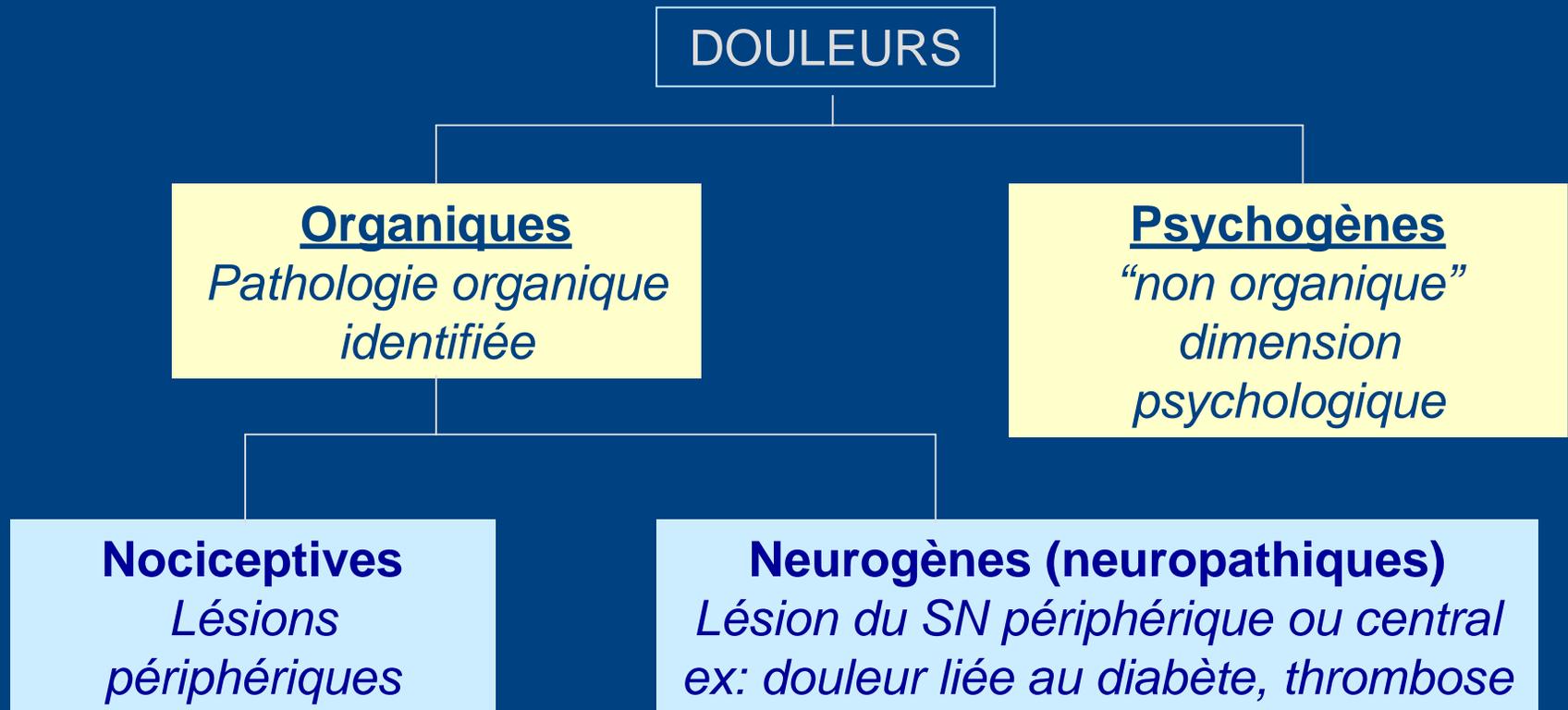
# Les types de douleurs : origines



## **Nociception**

**Perception d'un stimulus douloureux par l'intermédiaire des récepteurs et des voies de la douleur du système nerveux.**

# Les types de douleurs : origines



# Approche thérapeutique globale

---

- La douleur est un signal (important et souvent essentiel)
- difficilement mesurable (seul le patient a mal ...)
- la douleur est le plus souvent traitable
- mais sa suppression complète peut s'avérer impossible

# Mise en place d'un traitement

## DOULEURS AIGUES

### 1. Non-pharmacologique

### 2. Pharmacologique

Analgésiques "classiques" (paracétamol - AINS - opioïdes)  
Anesthésiques locaux

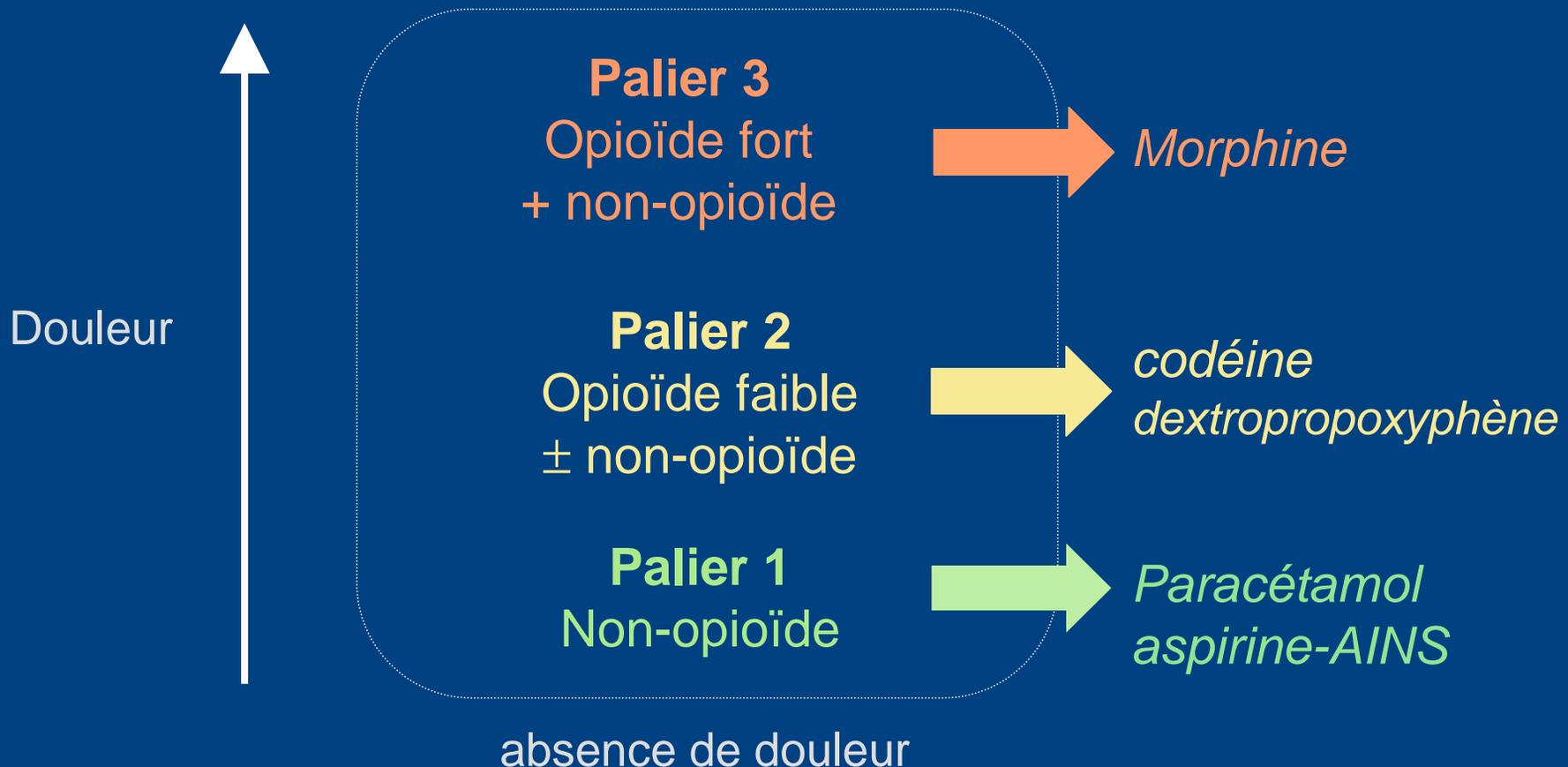
## DOULEURS CHRONIQUES

- Approche psychologique et éducative
- Physiothérapie, TENS, acupuncture  
Bloc

- Antidépresseurs
- Antiépileptiques
- ...

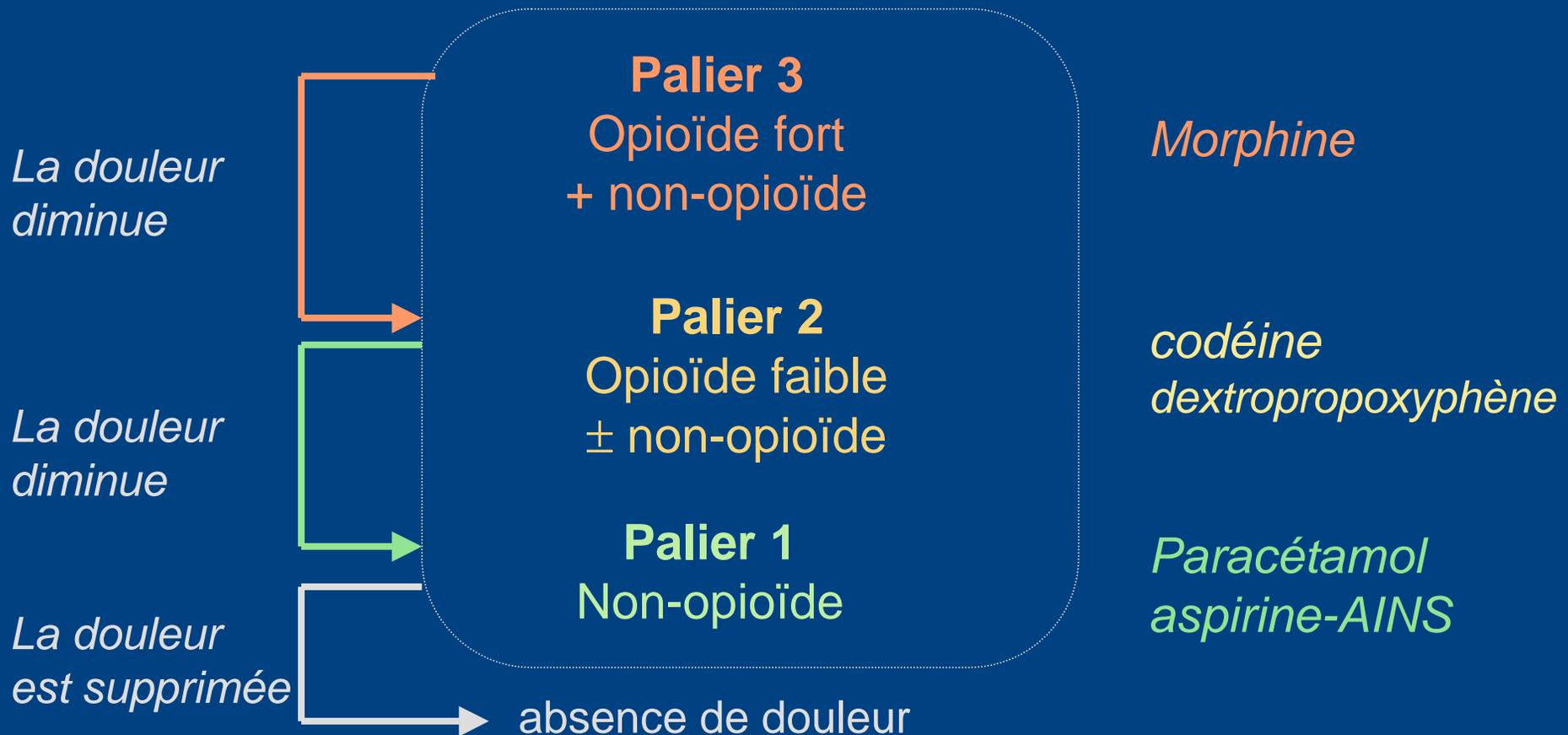
# Approche pharmacologique rationnelle

## Echelle anti-douleur de l'OMS



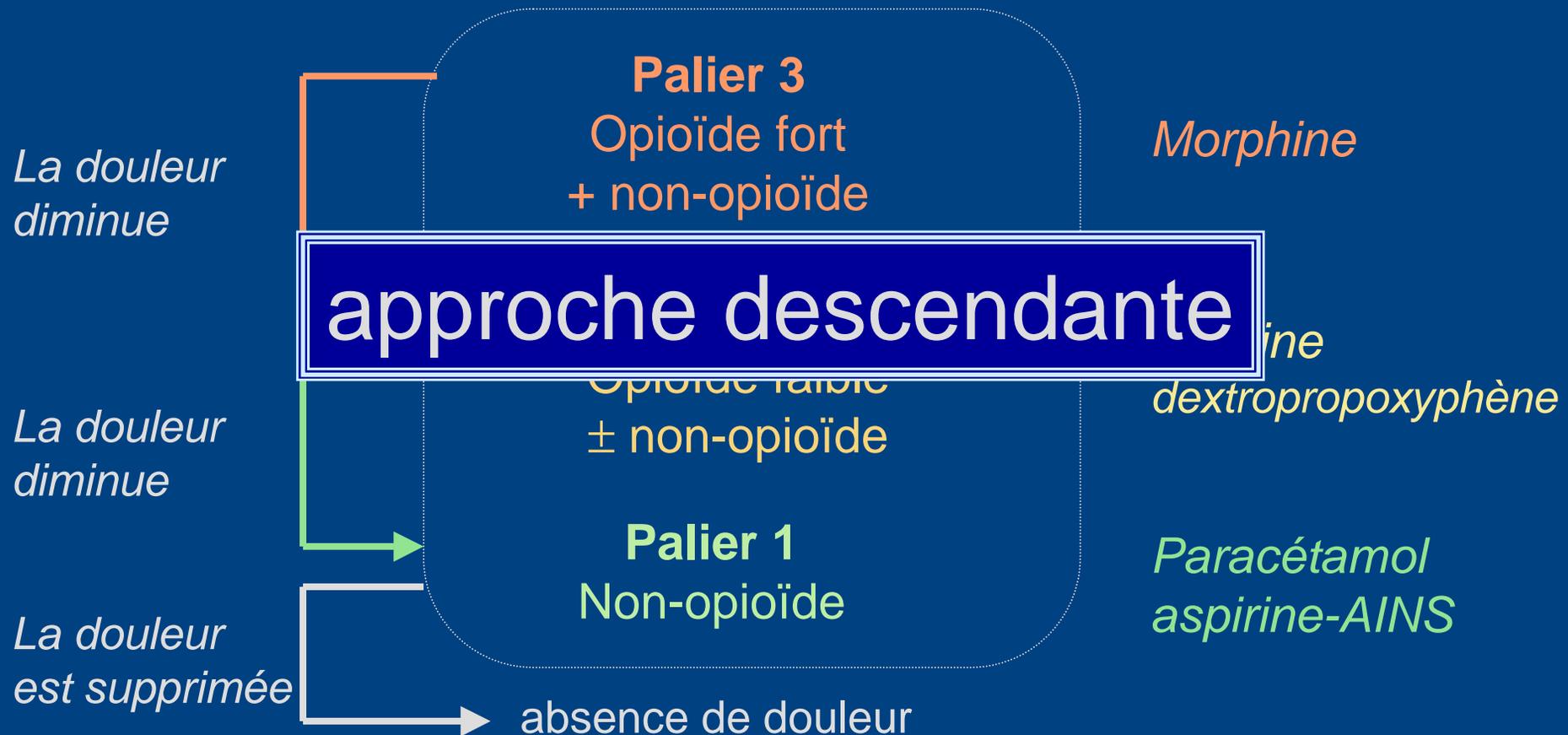
# Approche pharmacologique rationnelle: douleur AIGUE

Départ au palier 1-2-3 en fonction de l'intensité de la douleur



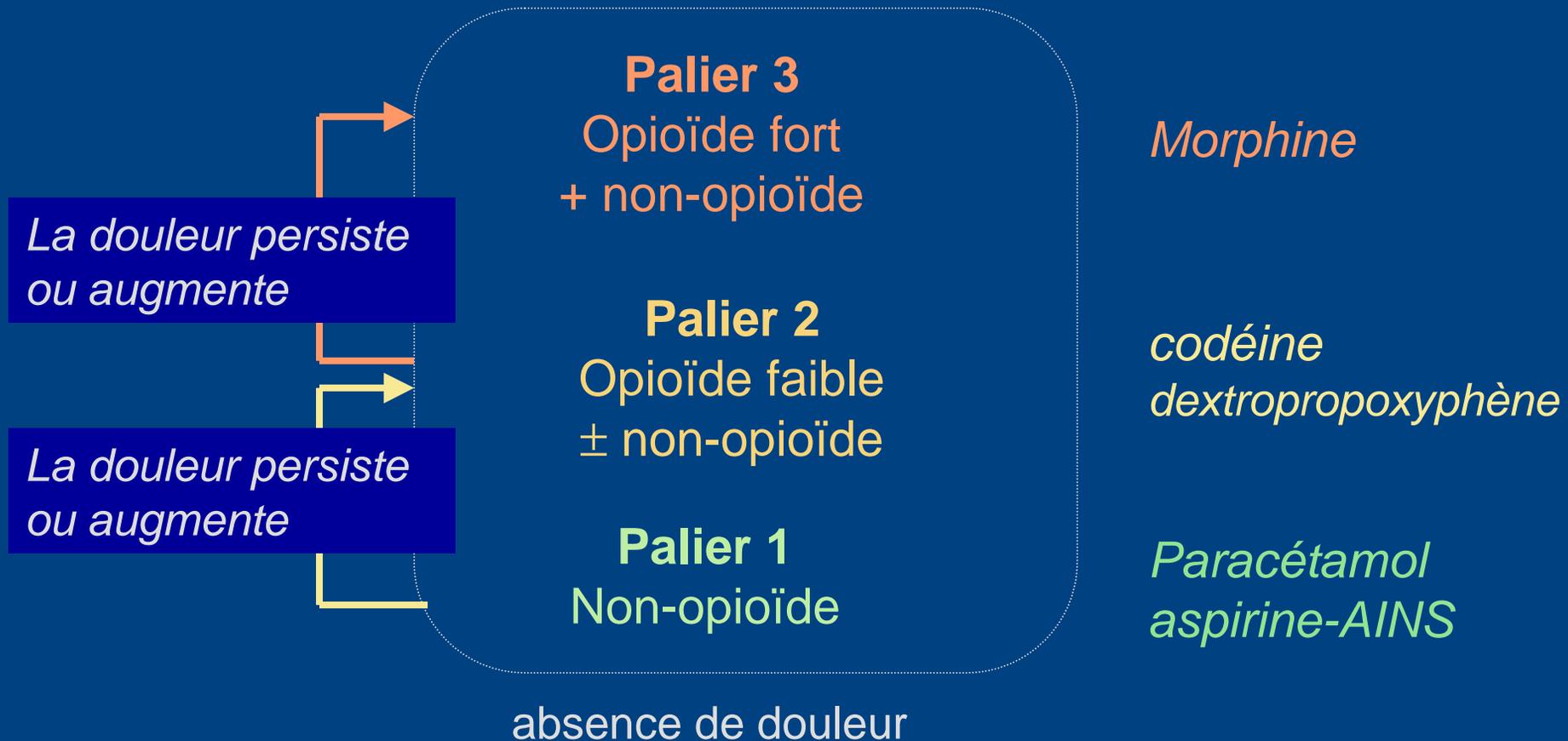
# Approche pharmacologique rationnelle: douleur AIGUE

Départ au palier 1-2-3 en fonction de l'intensité de la douleur



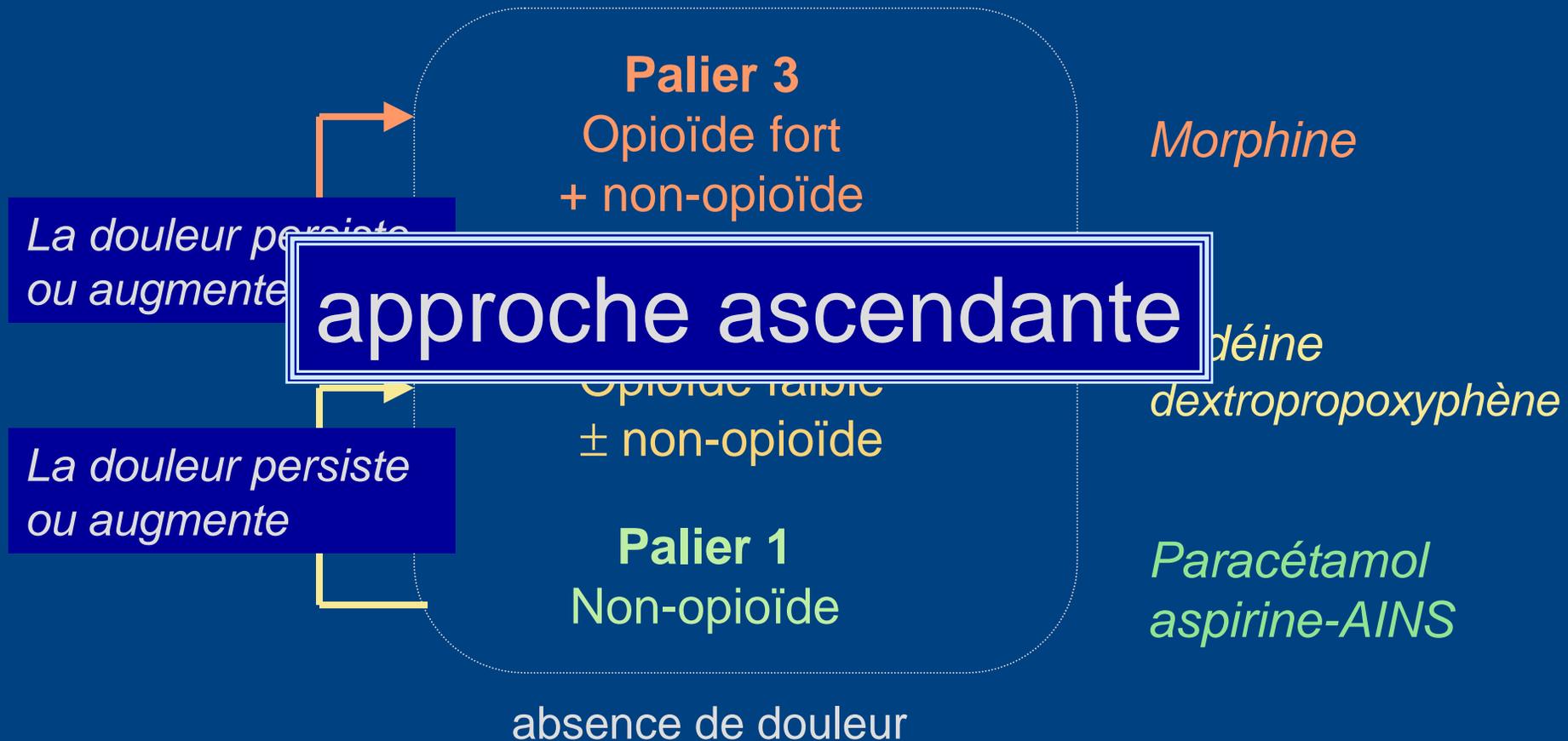
# Approche pharmacologique rationnelle : douleur CHRONIQUE

## Départ au palier 1



# Approche pharmacologique rationnelle : douleur CHRONIQUE

## Départ au palier 1



# Place des AINS

---

Palier 1: Paracétamol - Aspirine - AINS Oui

mais...LEQUEL?

- AINS en 1<sup>ère</sup> intention
  - effet analgésique > paracétamol (intensité + durée)
  - douleurs aiguës (faible toxicité)
  - pathologies inflammatoires (p. ex. arthrite rhumatoïde)

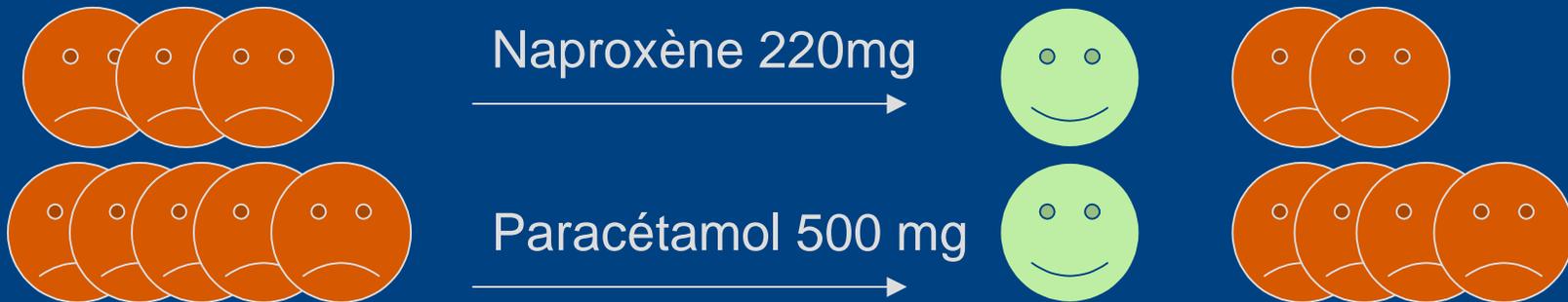
# Place des AINS

## Les AINS plus efficaces que le paracétamol en cas de douleurs aiguës

### Notion de NNT (Number Needed to Treat)

= nombre de patients qui doivent recevoir le principe actif pour qu'un patient voie sa douleur réduite d'au moins 50%

Principe actif	NNT	(intervalle de confiance)
Naproxène 220 mg	3.1	(2.2-5.2)
Ibuprofène 200 mg	3.3	(2.8-4.0)
Paracétamol 500 mg	5.6	(3.9-9.5)



# Place des AINS et de l'Aleve<sup>®</sup> (Naproxène Na 220mg)

---

## Palier 1: en bref

### AINS en 1<sup>ère</sup> intention

- effet analgésique > paracétamol (intensité + durée)
- douleurs aiguës (faible toxicité)
- pathologies inflammatoires (p ex arthrite rhumatoïde)

- Paracétamol en 1<sup>ère</sup> intention...

- douleurs aiguës: si contre-indication pour les AINS
- douleurs chroniques: moindre toxicité

- Aspirine ( $\geq 300\text{mg}$ ): jamais en 1<sup>ère</sup> intention

- pas plus efficace que les AINS
- effets secondaires non négligeables

# Association d'AINS ?

---

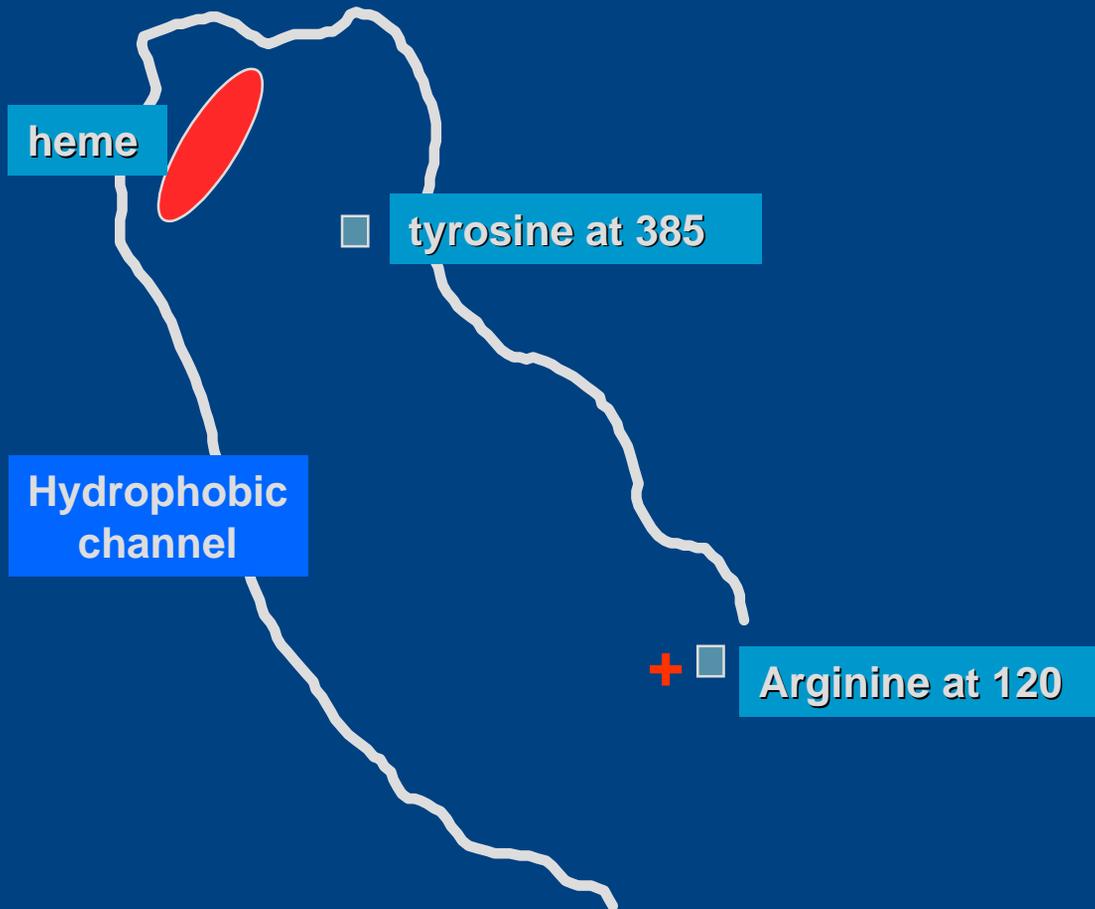


# Association d'AINS ?

## Ne jamais associer 2 AINS

- même mode d'action pharmacologique et toxique principal (lié à l'action pharmacologique)
  - ➡ pas de gain significatif en terme d'efficacité
  - ➡ effets toxiques additifs !!!

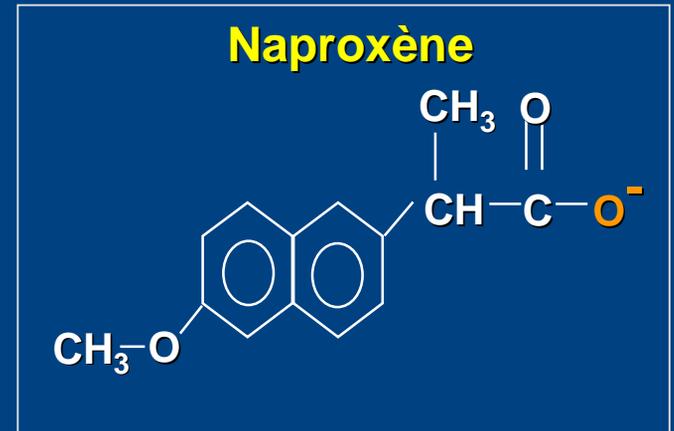
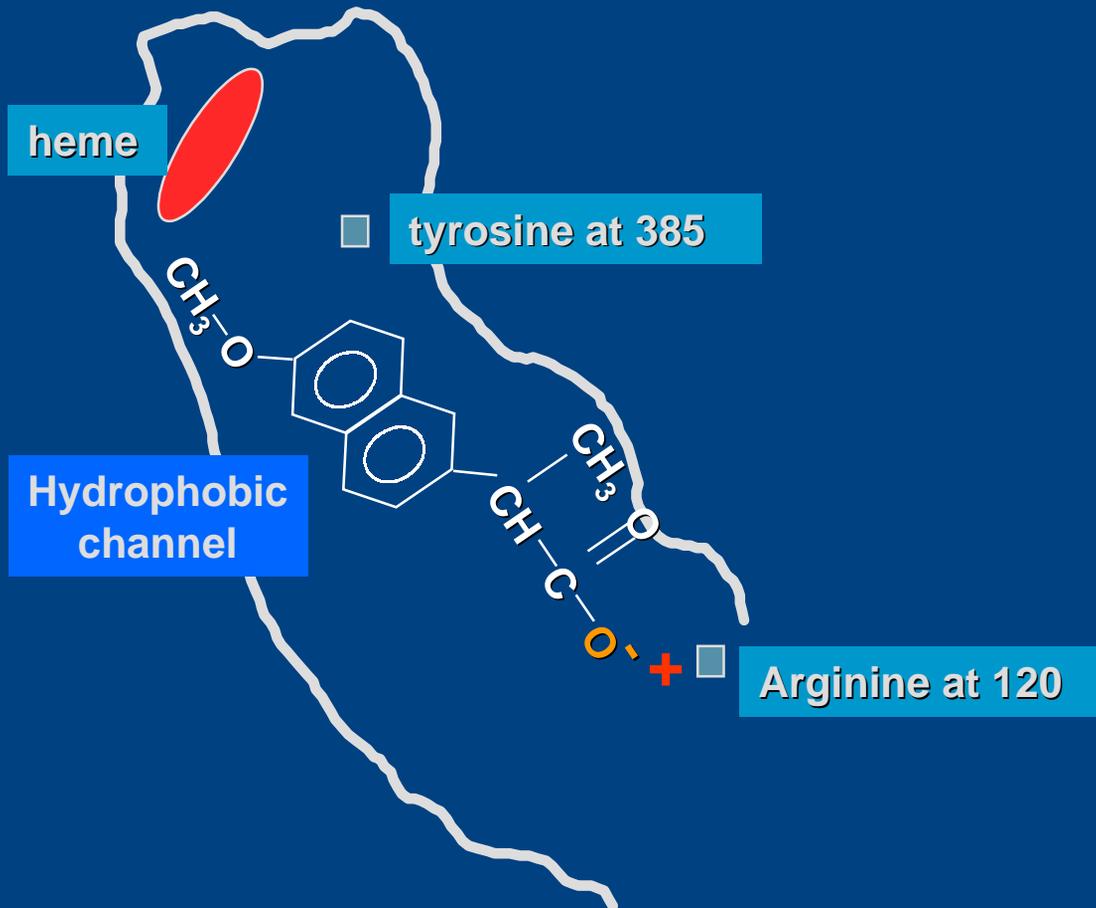
# Tous les AINS conventionnels (Cox-1) ont un mode d'action semblable



Les AINS  
inhibent la  
**cyclo-oxygénase**  
en bloquant la  
**cavité enzymatique**

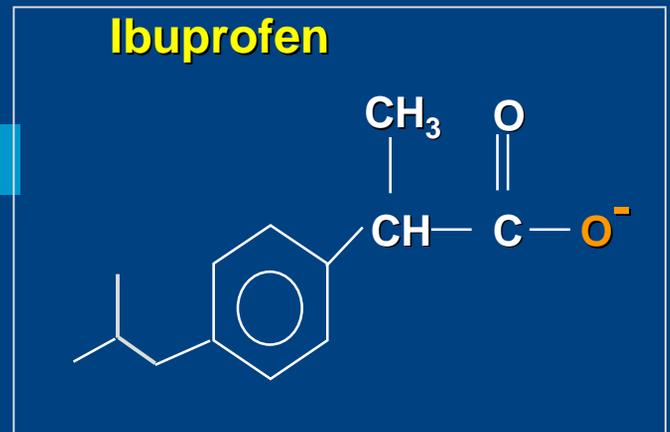
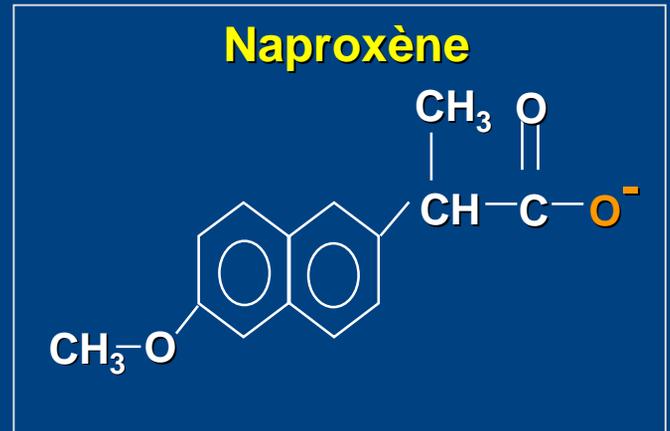
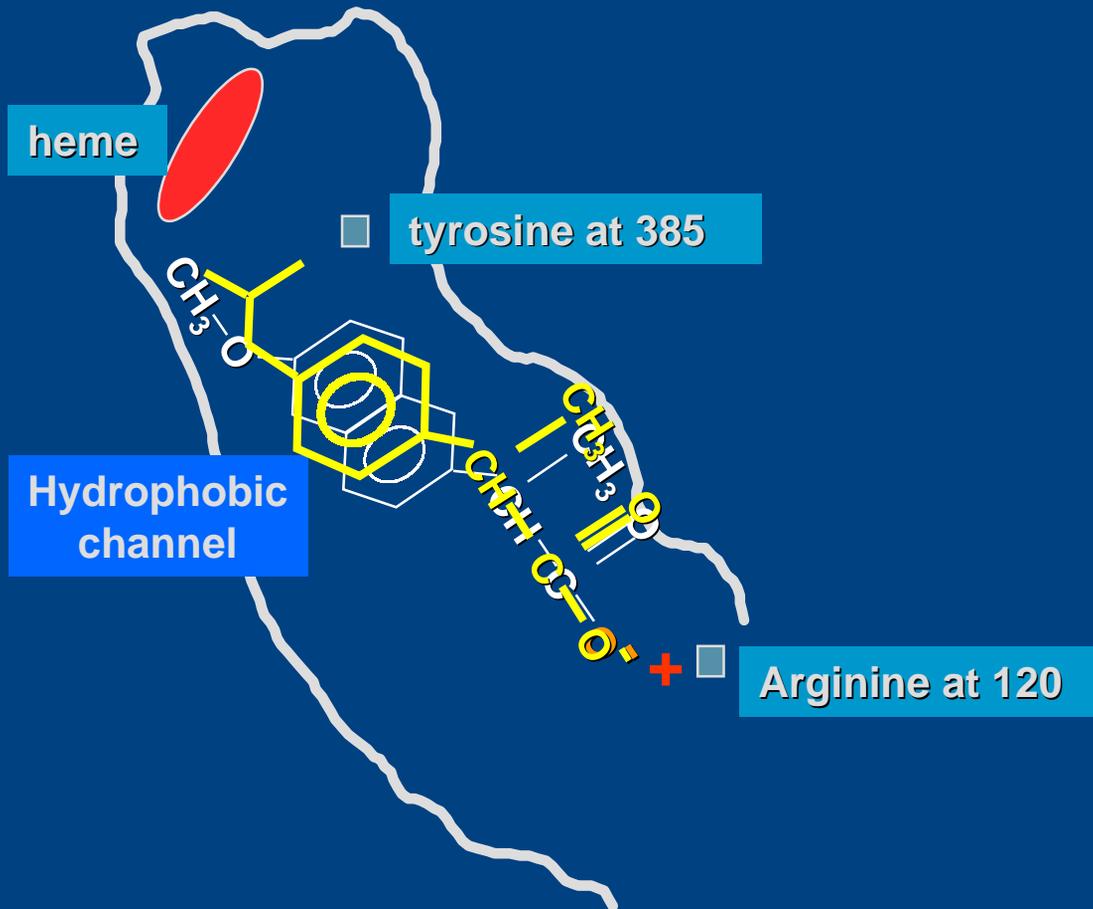
Adapté de Kurumbail RG *et al. Nature* 1996;384:644-8.

# Tous les AINS conventionnels (Cox-1) ont un mode d'action semblable



Adapté de Kurumbail RG *et al. Nature* 1996;384:644-8.

# Tous les AINS conventionnels (Cox-1) ont un mode d'action semblable



Adapté de Kurumbail RG *et al. Nature* 1996;384:644-8.

# Association d'anti-douleurs ?

## AINS + paracétamol ??

- éventuellement commencer par un paracétamol en attendant que se manifeste l'action d'un AINS à **longue** durée d'action (**type piroxicam**)
- **pas indiqué avec un AINS à durée d'action courte ou moyenne**

# AINS en vente libre ...

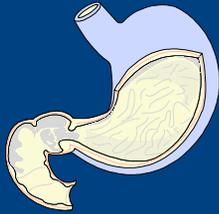
Question fréquente:

Puis-je me traiter moi-même à l'aide de médicaments antidouleurs vendus sans ordonnance en pharmacie?

- Les antidouleurs comptent parmi les médicaments le plus fréquemment demandés en pharmacie. La plupart du temps, les patients réclament des produits à base d'acide acétylsalicylique, de paracétamol ou d'ibuprofène. En cas de douleur aiguë, la prise à court terme de ces médicaments est parfaitement justifiée. Toutefois, la douleur **doit avoir régressé au bout de deux semaines au plus tard.**

# Effets secondaires des AINS liés à l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1

## Gastro-intestinaux



- ➔ **Dyspepsie**
- ➔ **Erosions**
- ➔ **Anémie - saignements**
- ➔ **Ulcères**

## Rénaux



- ➔ **Dysfonction rénale**
- ➔ **Insuffisance rénale - aiguë/chronique**
- ➔ **Hypertension artérielle**
- ➔ **Insuffisance cardiaque**

## Anti-plaquettaires



- ➔ **Contribue à une perte sanguine**

# Risques gastro-intestinaux

- Selon Henry et al., BMJ 1996

<u>AINS</u>	<u>Risque relatif</u>	<u>intervalle de conf.</u>
Ibuprofène	1.0	
-----		
Diclofénac	1.8	(1.4-2.3)
Naproxène	2.2	(1.7-2.9)
Indométhacine	2.4	(1.9-3.1)
-----		
Piroxicam	3.8	(2.7-5.2)
Kétoprofène	4.2	(2.7-6.4)



## Effets gastro-intestinaux des AINS

### ■ Points importants pour le pharmacien:

- Pas toujours de symptômes avant le développement d'une complication majeure (surtout chez les personnes âgées)
- **Facteurs de risque:** âge, prise concomitante de stéroïdes ou d'anti-coagulants, passé de problèmes ulcéreux, autre maladie systémique
- **Risque plus élevé :**
  - lors de l'administration de fortes doses
  - endéans les 30 premiers jours de traitement
- La prise d'antacides ne diminue **pas** le risque de toxicité gastro-intestinale

# AINS en vente libre ...

## ■ Précautions

- maximum 10 jours (sauf avis médical)
- attention chez les patients suivants
  - personnes âgées
  - troubles de la coagulation ou prise d'anticoagulant
  - restriction sodée majeure
  - passé de maladie gastro-intestinale
- interactions médicamenteuses

# Rappel: AINS et interactions médicamenteuses

Interaction	Effet	Mécanisme	Importance	
			AINS‡	Naproxène
Diurétiques	↓ effet	? (+ieurs)	+	±
β-bloquants	↓ effet	? (+ieurs)	+	-
IEC	↓ effet	? (↓ PGE <sub>2</sub> )	±	?
Anticoagulants*	↑ effet	?	±	-
Lithium	↑ effet	↓ excrétion	+++	+
Méthotrexate†	↑ effet	↓ excrétion	+	±

\* Non prédictible et très sérieux → à suivre de près

† Risque d'usage concomitant chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde

‡ Risque le plus élevé avec l'indométhacine

# En résumé...quelle est la place des AINS

- **dans le traitement des douleurs aiguës: OUI**
  - Plus efficace que le paracétamol, profil de sûreté semblable
- **Dans le traitement des douleurs chroniques:**  
**oui mais...**
  - Paracétamol toujours préféré aux AINS dans le traitement de fond
  - AINS indiqués en cas d'exacerbations (avis médical requis)