

Plan

Introduction

1. Le Paracétamol

- 1.1. Quelques points d'histoire
- 1.2. Structures chimiques du paracétamol et de ses principaux analogues
- 1.3. Métabolisme et toxicité
- 1.4. Mode d'action et effets thérapeutiques
- 1.5. Formes commerciales

2. Autres antalgiques

- 2.1. La noramidopyrine
- 2.2. La floctafénine Idarac[®]
- 2.3. Le néfopam Acupan[®]

Introduction

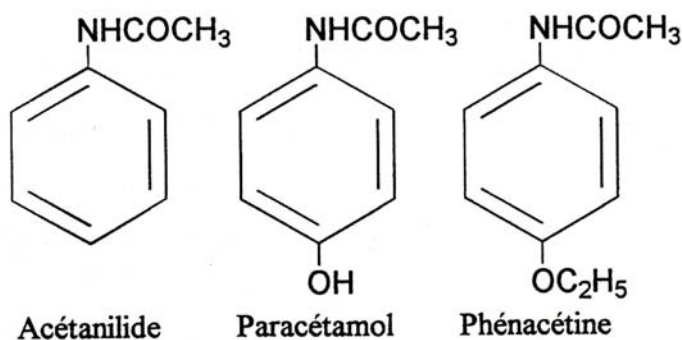
Les antalgiques non opiacés constituent une vaste famille de produits aux structures et aux modes d'action divers dont le chef de file est le paracétamol, prototype des antalgiques dits « périphériques ». On peut aussi y trouver des analgésiques centraux non opiacés comme le néfopam (Acupan®). Il faut noter que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont aussi antalgiques (Cf chapitre concernant les AINS) mais que certains AINS, comme l'ibuprofène, sont antalgiques à doses faibles alors que la dose anti-inflammatoire est beaucoup plus élevée.

1. Le paracétamol

1.1. Quelques points d'histoire

L'acétanilide, dont le paracétamol dérive par hydroxylation, est le premier produit de cette famille et fut introduit en thérapeutique en 1886. Ses propriétés anti-pyrétiques ont été découvertes de manière fortuite par Cahn et Hepp. Ces deux médecins strasbourgeois travaillaient sur les effets de dérivés du naphthalène sur des parasitoses intestinales. A court de produit, ils s'approvisionnent dans une pharmacie de la ville. A leur grande surprise, le produit livré ne présente aucune activité antiparasitaire mais révèle une puissante action antipyrétique. La substance fournie n'est pas du naphthalène mais de l'acétanilide. Ainsi apparaissait le premier antipyrétique non salicylé. Il devient rapidement un médicament commercialisé sous le nom d'Antifébrine®. Cependant, l'acétanilide est très toxique et de nombreuses recherches ont porté sur l'élaboration de drogues dérivées et mieux tolérées. La phénacétine, dérivé acétylé de l'acétanilide, a été utilisée dès 1887. Mais cette dernière a vu son utilisation limitée en raison d'effets néphrotoxiques au point que son utilisation chronique fut strictement réglementée puis totalement interdite. Le paracétamol, dérivé hydroxylé et non néphrotoxique de l'acétanilide, est apparu en 1893, son emploi s'est étendu de manière considérable depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, surtout depuis 1949 lorsqu'on a mis en évidence qu'il constitue le principal métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine.

1.2. Structures chimiques du paracétamol et de ses principaux analogues

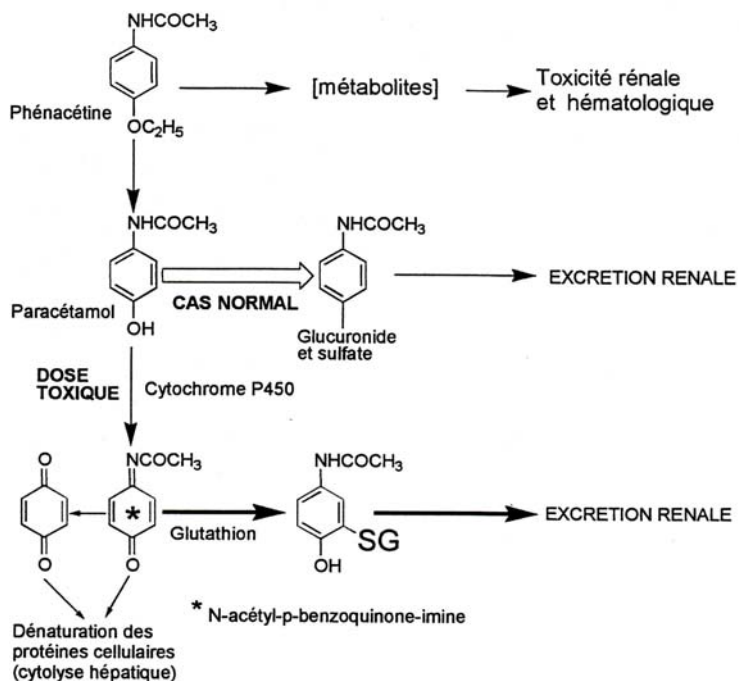


1.3. Métabolisme et toxicité

Métabolisme et toxicité

Aux doses thérapeutiques, 90 à 100 % du paracétamol sont retrouvés dans les urines sous forme conjuguée avec l'acide glucuronique (60 %), sulfurique (35 %) ou la cystéine (3 %). La **demi-vie sera prolongée** chez l'enfant qui possède **des capacités de glucuroconjugaison inférieures à celles de l'adulte**. Une faible proportion du paracétamol est métabolisée par un système oxydatif dépendant du cytochrome P450, qui le transforme en un composé hautement réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone-

imine (Cf schéma ci-dessous). Ce composé est, en situation normale, inactivé par le glutathion qui s'y fixe au moyen de ses radicaux sulfhydryles, puis éliminé.



L'intoxication par le paracétamol, pouvant survenir après absorption de plus de 10 grammes par jour chez l'adulte (soit plus d'une boîte complète de Doliprane®) ou de plus de 100 à 150 mg/kg chez l'enfant (plus de 2 à 3 fois la dose maximale quotidienne tolérée), se manifeste essentiellement par les signes associés à une importante cytolysé hépatique : nausées, vomissements, douleurs abdominales, augmentation des transaminases, de la bilirubinémie, de la LDH et diminution du taux de prothrombine (dans les 12 à 48 heures après l'ingestion). Cette nécrose hépatique est consécutive à la dénaturation des protéines cellulaires par la N-acétyl-p-benzoquinone-imine. Ce composé est produit en trop grandes quantités du fait de la saturation des processus de conjugaison et de l'impossibilité du foie à le métaboliser consécutivement à l'effondrement de ses stocks de glutathion.

Traitement de l'intoxication au paracétamol

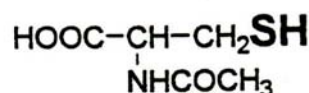
Le traitement, nécessairement en milieu spécialisé, comporte deux volets :

- l'évacuation rapide et aussi complète que possible du contenu gastrique
- l'administration la plus précoce possible de l'antidote : la **N-acétylcystéine** (Fluimucil®), donneur de **groupements -SH** qui, au contraire de glutathion, traverse les membranes cellulaires. Ce traitement est très efficace dans les 8 premières heures après l'intoxication. Son efficacité diminue à partir de la 10^{ème} heure pour devenir quasiment inefficace après la 15^{ème}.

Structure du glutathion et de la N- acétylcystéine:



γ -L-glutamyl-L-cystéinyglycine = glutathion



N-acétyl-L-cystéine FLUIMUCIL*

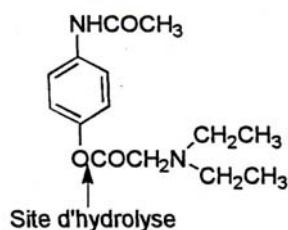
1.4. Mode d'action et effets thérapeutiques

Le paracétamol est un antalgique et un anti-pyrétique efficace. L'origine de ces effets est quasiment superposable à celui de l'aspirine et des AINS. En effet, le paracétamol **bloque** de façon réversible la **cyclo-oxygénase** et empêche donc la production des prostaglandines responsables de la fièvre (effet anti-pyrétique central) et de la sensibilisation des nocicepteurs périphériques (effet antalgique périphérique). Cependant, de façon inattendue, le paracétamol n'est que **faiblement anti-inflammatoire** (il ne l'est qu'à très fortes doses chez l'animal). La raison de cette inefficacité n'est pas encore totalement élucidée. L'hypothèse avancée est que le paracétamol ne **pourrait pas inhiber la cyclo-oxygénase dans un milieu riche en radicaux peroxydes**, ce qui est le cas de la zone inflammatoire. Il reste que cela n'explique pas pourquoi le paracétamol n'est ni gastrotoxique, ni antiagrégant plaquettaire, deux tissus (ou cellules) non inflammatoires en situation normale.

1.5. Formes commerciales

- Propacétamol (Pro-Dafalgan[®]) (forme exclusivement injectable)
Le propacétamol est un précurseur du paracétamol qu'il libère lorsqu'il est hydrolysé par les estérases plasmatiques. L'hydrolyse de 1 gramme de propacétamol conduit à la libération d'environ 500 mg de paracétamol. En effet le propacétamol (PM = 264,32) est un ester du paracétamol (PM = 151,16), qui possède une fonction alcool, et de la N,N-diéthylglycine (donc 1 g de Pro-Dafalgan[®] contient 572 mg de paracétamol). L'intérêt de cette estérification est de permettre la solubilisation du paracétamol dans l'eau pour préparation injectable. En effet, le paracétamol est quasiment insoluble dans l'eau froide (ou à température ambiante) alors qu'il se dissout mieux dans de l'eau chaude et dans les solvants organiques. A noter que l'ensemble des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du propacétamol sont celles du paracétamol et que la diéthylglycine est inactive.

Structure du propacétamol et site de son hydrolyse:



- Paracétamol injectable (très dilué pour pouvoir le solubiliser : 1g/100ml) Perfalgan[®]
- Paracétamol seul

Il existe de nombreuses formes de paracétamol :

Formes pédiatriques : Efferalgan pédiatrique[®] (suppo.), Oralgan[®] (sirop)

Comprimés : Doliprane[®], Efferalgan[®]

Comprimés effervescents : Claradol[®], Doliprane[®], Panadol[®]

Gélules : Dafalgan[®]

Suppositoires pour adultes : Dafalgan[®], Doliprane[®], Dolko[®]

Poudre pour suspension buvable : Efferalgan[®]

Sirop : Oralgan[®]

Lyophilisat : Paralyoc[®]

- Paracétamol associé avec d'autres composés
Le paracétamol est, comme l'aspirine, associé dans de très nombreuses préparations médicales :

avec des analgésiques centraux

- + codéine : Efferalgan Codéine[®], Codoliprane[®], Algisedal[®], Sédarène[®]...
- + codéine + aspirine : Novacétol[®]
- + dextropropoxyphène : Di-Antalvic[®], Propofan[®]
- + opium (dont morphine) : Lamaline[®]

avec beaucoup de choses diverses : Actifed[®], Rinurel[®], Hexapneumine[®], Salgydal[®]...

2. Autres antalgiques

2.1. La noramidopyrine

- **Structure et mode d'action**

La noramidopyrine administrée par voie orale n'est pas retrouvée dans le plasma. En effet, elle est rapidement hydrolysée dans le tube digestif et quasiment complètement résorbée sous sa forme active : la 4-méthylamino-antipyrine (4-MAA). Ce produit est un dérivé de pyrazolone, dont la structure est voisine de celle de la phénylbutazone (Cf les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Elle présente donc un mode d'action et des effets indésirables voisins. Ainsi, le 4-MAA est antalgique et antipyrétique mais apparaît dépourvu d'effets anti-inflammatoires. Pourtant, comme la phénylbutazone, il inhibe la cyclo-oxygénase.

- **Effets indésirables**

Ils peuvent être graves et impliquent que l'utilisation de noramidopyrine doit être strictement réservée aux cas de douleurs rebelles, résistantes aux antalgiques usuels. On trouve des effets de nature allergique ou immunoallergique.

Agranulocytose : ce sont des accidents immunoallergiques avec agranulocytose complète d'une durée d'au moins une semaine. Ces accidents sont rares mais sont mortels dans près de 10 % des cas. Ils sont imprévisibles et non liés à la dose employée puisqu'une seule dose faible peut suffire. De plus, il est impossible de dépister les sujets sensibles. On doit encore noter que ce phénomène peut apparaître dès la première dose ou en cours de traitement (parfois après plusieurs semaines) ou encore lors d'une réadministration. Cette agranulocytose devra être suspectée devant les signes comme une fièvre, une angine ou des ulcérations buccales. Elle impose l'arrêt immédiat du traitement et le transfert en milieu spécialisé.

- urticaire, syndrome de Lyell, éruption maculopapuleuse
- anémie, thrombopénie
- crise d'asthme
- insuffisance rénale aiguë ou néphropathie interstitielle.

Face à une douleur rebelle la question que doit se poser le prescripteur est de savoir si, en terme de rapport bénéfice/risque, il ne serait pas préférable d'utiliser un morphinique dit mineur (buprénorphine, dextropropoxyphène). La noramidopyrine, trouvée par exemple dans la Viscéralgine Forte[®], est donc d'un emploi difficile et qui, en conséquence, devrait être limité.

- **Quelques données de pharmacocinétique**

Le 4-MAA est métabolisé dans le foie par acétylation dépendante du cytochrome P450. Puis, ce métabolite acétylé est glucorono-ou sulfo-conjugué avant d'être éliminé par voie urinaire. Son métabolisme et son élimination seront donc modifiés chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

- **Formes commerciales**

- Noramidopyrine seule : Pyrétthane®
- Noramidopyrine + antispasmodique : Avafortan®, Viscéralgine Forte®
- Noramidopyrine + autres : Céfaline-Pyrazolé®, Optalidon® à la noramidopyrine, Salgydal® à la noramidopyrine.

2.2. La floctafénine Idarac

- **Effets thérapeutiques**

La floctafénine est un analgésique strict puisque complètement dépourvu d'effets antipyrétiques ou anti-inflammatoires.

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables imputables à la floctafénine sont essentiellement de nature allergique et peuvent prendre toutes les formes jusqu'au choc anaphylactique.

2.3. Le néfopam Acuman® (i.m., i.v.)

- **Mode d'action et effets thérapeutiques**

Le néfopam est un antidépresseur possédant des effets analgésiques d'origine centrale non morphiniques. Sur le plan structural, il dérive de la famille des benzoxazocines. Son mécanisme d'action passerait par l'inhibition de la recapture de neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine, sans que l'on puisse clairement établir de relation de cause à effet entre ces actions cellulaires et les propriétés antalgiques. Il n'a pas d'action sur les récepteurs des opiacés et n'en possède donc pas les effets indésirables. Son efficacité antalgique est cependant notable puisque, à dose identique, il présente une efficacité de l'ordre de 20 % de celle de la morphine (sur des douleurs post-opératoires). Comparé à l'aspirine, le néfopam s'avère à peu près 10 fois plus actif. Son efficacité est augmentée lorsqu'il est administré par voie parentérale, intraveineuse ou intramusculaire. Ainsi, par voie intramusculaire il démontre un rapport d'efficacité de 0,6 par rapport à la morphine. Cependant, à partir d'une dose maximale quotidienne de 60 à 120 mg, son effet antalgique atteint un plateau à partir duquel toute augmentation de dose est inutile. La recherche d'un effet analgésique supérieur requiert alors l'utilisation d'un morphinique.

- **Métabolisme**

Le néfopam subit un métabolisme hépatique intense, ses métabolites étant, pour l'essentiel inactifs. Il est ensuite à près de 90 % dans les urines.

- **Effets indésirables**

Ils sont peu importants à type de nausées, sueurs, somnolences et quelques réactions de type atropiniques (ce produit étant faiblement antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine) : sécheresse buccale, tachycardie, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité. Son utilisation prolongée n'entraîne ni dépendance, ni accoutumance et son arrêt n'aboutit à aucun phénomène de sevrage.

- **Contre-indications**

Risque de rétention urinaire lié à des troubles prostatiques, risque de glaucome par fermeture de l'angle.