

Les analgésiques sont des médicaments qui diminuent la perception douloureuse sans abolir la cause, ils n'entraînent pas de perte de connaissance et ne suppriment pas les sensibilités tactiles et thermiques.

Sommaire

- [1 Classification](#)
- [2 Paracétamol](#)
 - [2.1 Mécanisme d'action](#)
 - [2.2 Toxicité](#)
- [3 Salicylés](#)
 - [3.1 Mécanisme d'action](#)
 - [3.2 Toxicité](#)
- [4 Toxicologie analytique](#)

Classification

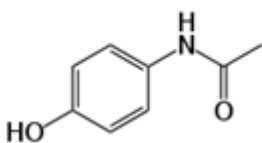
L'OMS a classé les différentes substances en trois paliers, selon leur activité.

Palier I : Antalgiques non morphiniques : Paracétamol, Aspirine.

Palier II : Antalgiques opioïdes faibles : Tramadol.

Palier III : Antalgiques opioïdes forts : Morphine, Buprénorphine.

Paracétamol



N-acétyl-para-aminophénol est un Acétanilide dérivé de l'Aniline.

Cinétique : L'absorption rapide et totale au niveau de l'intestin grêle, le pic plasmatique est atteint après 15 minutes avec une biodisponibilité de 80%.

La phase de distribution est caractérisée par une faible liaison aux protéines plasmatiques ne dépassant pas les 20%, passage à travers la barrière placentaire, au lait maternel, et la barrière HE, avec des concentrations dans le LCR voisines à celles dans le plasma.

Métabolisme : dans le foie, la majeure partie du paracétamol est oxydée puis sulfo- et glucuroconjugée, une faible fraction est oxydée en NAPQI par le Cyt P450, qui sera éliminé par conjugaison au glutathion réduit à dose thérapeutique. A dose toxique, le glutathion réduit est déficitaire, Le NAPQI déclenche un stress oxydatif responsable d'une nécrose centro-lobulaire hépatique.

Élimination : le temps de demi-vie moyen est de 2 heures, le métabolite éliminé (24H) par les reins représente plus de 90% de la dose ingérée le reste est éliminé sous forme inchangée.

Mécanisme d'action

Le paracétamol inhibe la production des prostaglandines impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre par blocage de la prostaglandine H₂ synthase (PGHS) en se fixant sur le site actif hydrophobe de la peroxydase (POX) de l'enzyme.

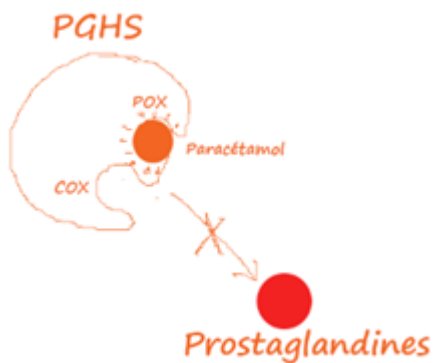


Fig. mécanisme d'action du paracétamol

Toxicité

A dose toxique, le NAPQI entraîne la création d'adduits fixés aux protéines hépatiques, dégrade les lipides membranaires, perturbe l'homéostasie calcique, provoquant ainsi une nécrose et une hépatite cytolytique dès le 2^{ème} jour ; La destruction des cellules hépatiques entraîne une augmentation des taux enzymatiques des ASAT, ALAT au-dessus de 1000 UI/l.

Les formes graves d'intoxication évoluent rapidement dès le 3^{ème} jour vers une hépatite fulminante avec un tableau d'ictère et des troubles hémodynamiques sévères dont le pronostic est réservé (50% taux de mortalité).

Traitement. Le traitement est d'abord évacuateur : lavage gastrique (charbon activé). Le traitement antidote : consiste à une administration de N-acétylcystéine :

- Per OS : dose de charge 140 mg/kg 15mn puis la moitié (70 mg/kg) toutes les 4 heures pendant 3 jours.
- IV : dose de charge 150 mg/kg dans 250 cc de sérum glucosé à 50% 15 mn puis le tiers (50 mg/kg) dans le double (500 cc) du sérum glucosé 4 heures, puis chaque 16 heures.

Analyse. CCM, HPLC, CPG/SM, Diazocopulation.

Salicylés

Le terme salicylé se dit d'un médicament qui contient de l'acide salicylique ou des dérivés de l'acide salicylique.

L'absorption digestive des salicylés est rapide et complète, le pic plasmatique est atteint dans les 2 H, mais peut aller jusqu'à 24 H. Pour les formes en suppositoires, l'absorption rectale est très lente et variable. Le métabolisme des salicylés est hépatique, l'élimination est rénale :

- 80% acide salicylique (salicyl phénol glucuronide)
- 20% acide gentisique (salicyl acétyl glucuronide)

Mécanisme d'action

A dose élevée (>3g) : inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la COX par : Un mécanisme compétitif réversible avec l'acide arachidonique sur le même site hydrosoluble de la COX.

- Un mécanisme compétitif irréversible par acétylation de l'acide arachidonique

A dose modérée (0.5-3g) : inhibition de la voie des leucotriènes et la génération des ERO par inhibition des leucotriènes (AS, AAS).

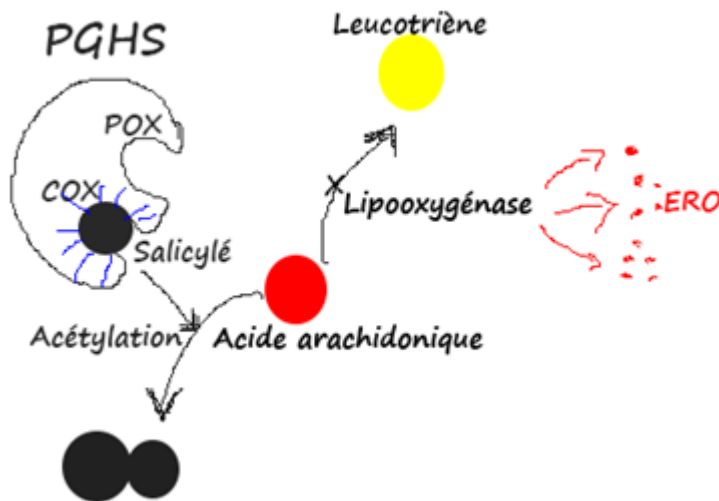


Fig. Mécanisme d'action des salicylés

Découplage de la phosphorylation oxydative : processus nécessaire à la génération d'énergie et la migration des PNN et monocytes.

Stabilisation des membranes lysosomiales : inhibition de la libération d'enzymes hydrolytiques : phospholipases acides et β -glucuronidases.

A dose modérée (0.5-3 g): Action analgésique (COX-)

A dose faible (350 -500 mg) Action antiagrégant plaquettaire : Inhibe la synthèse de la thromboxane A2 responsable de l'agrégation des plaquettes et le rétrécissement vasculaire.

Action uricosurique

- A faible dose 1-2 g/j; (-) de la sécrétion de l'acide urique par le TP à Effet uricosurique.
- A forte dose 4 à 6 g/j; (-) de la réabsorption de l'acide urique par TP à Crise de colique néphrétique par lithiase urique.

Toxicité

Intoxication aiguë

Action sur la muqueuse digestive : diminuent la synthèse du mucus gastrique et augmentent la perméabilité de la muqueuse gastrique provoquant ainsi des gastrites hémorragiques.

Ils réduisent la production de PGI₂, inhibiteurs de la sécrétion acide.

Effets métaboliques

Découplage de la phosphorylation oxydative, entrave la synthèse de l'ATP et entraînant :

Une inhibition de l'incorporation des A-A dans les protéines: aminoacidurie.

Une inhibition de l'incorporation du glucose :

1^{er} temps: une hyperglycémie et une glucosurie avec baisse des réserves glucidiques (glycogène hépatique et musculaire).

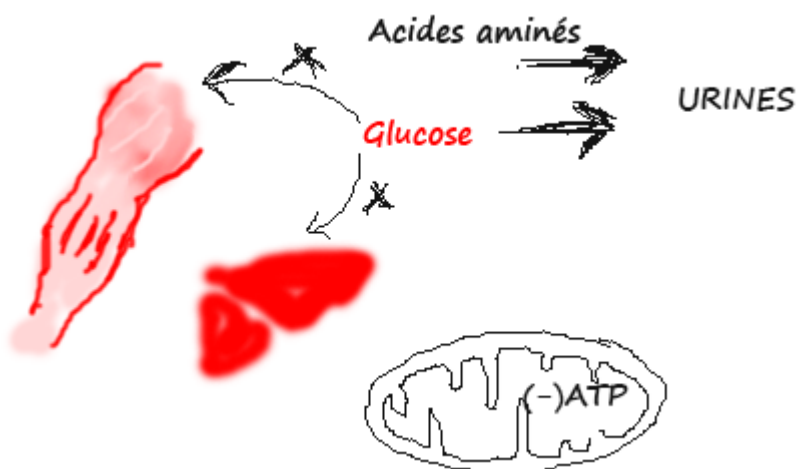


Fig. Inhibition de l'incorporation du glucose

2^{ème} temps: hypoglycémie par augmentation de l'utilisation périphérique du glucose et diminution de la néoglycogénèse. Hyperthermie et Acidose métabolique : production massive d'acides pyruvique, lactique et acétoacétique.

Action sur le SNC : effet excitant puis dépresseur sur le SNC.

Action sur les centres respiratoires : Troubles de la respiration :

1er stade : stimulation des centres Respiratoires et hyperpnée suite à la production exagérée de CO_2 , favorisant la polypnée et une hyperventilation, ces derniers sont responsables du développement d'une alcalose respiratoire avec augmentation du pH sanguin (7.60), et diminution de la PCO_2 (10 mmHg)

2eme stade : dépression des Centre Respiratoire et épuisement de la ventilation et une augmentation de l'excrétion pulmonaire de CO_2 d'où une acidose respiratoire à laquelle s'ajoute une acidose métabolique précédente, ce qui conduit une acidose mixte à néphropathie suite à l'élimination des acides forts.

Intoxication chronique

Hépatique : nécrose hépatocellulaire, infiltrats inflammatoire periportaux, dégénérescence graisseuse de l'hépatocyte.

Rénale : Néphrites interstitielles.

Digestive : Érosions gastriques, ulcères gastriques avec hémorragie digestive.

Traitement

Traitement évacuateur : Lavage Gastrique efficace jusqu'à 10 h. Charbon activé: 1g/ Kg, puis toutes les 4 heures à 0.5g/Kg.

Traitement épurateur : Diurèse alcaline, Epuration extra rénale.

Traitement symptomatique par Ventilation artificielle : pour les troubles de la conscience ou l'hypoxémie.

Correction des troubles hydro électrolytiques, des troubles glycémiques, de l'acidose métabolique et des troubles de la coagulation.

Toxicologie analytique

Réaction de coloration

L'AS + réactif de TRINDER → Coloration bleu violet (Interférence avec les phénothiazines (NOZINAN))

CCM : extraction acide à (RF : AAS=0.5, AS=0.37, Ac gentisique=0.4).

Dosage sanguin : Les salicylés peuvent aussi être dosés par Fluorimétrie, Polarisation de fluorescence, CPG, HPLC.

Partager