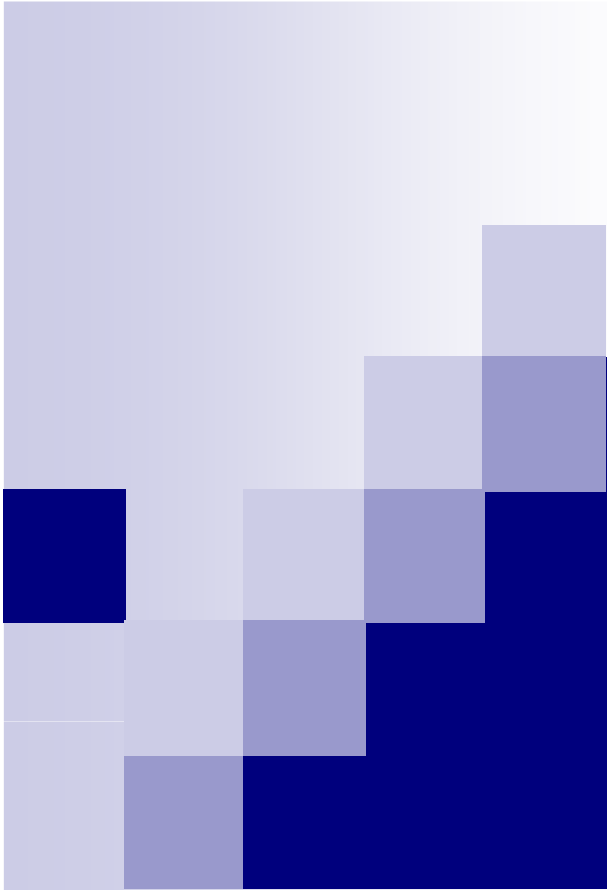




Les antalgiques- analgésiques

Cours IFSI, 2^{ème} année

Mardi 24 novembre 2009

Module rhumato-ortho

V. SERVANT, interne en pharmacie hospitalière



RAPPELS - 1

- Les 3 types de douleurs :
 - Par excès de nociception
 - Douleurs neuropathiques aiguës ou chroniques secondaires à une lésion ou à un dysfonctionnement du SNP ou du SNC
 - Douleurs psychogènes (troubles psycho-affectifs)
- Évaluation de la douleur :
 - importance de l'interrogatoire + examen clinique
 - EVA



RAPPELS - 2

- Les 3 paliers de l'OMS :
 - Palier I : douleurs d'intensité légère à modérée
 - Palier II : douleurs modérées à sévères et ne répondant pas, ou insuffisamment, aux antalgiques de palier I aux doses maximales tolérées
 - Palier III : antalgie insuffisante aux doses maximales autorisées d'antalgiques de palier II



Composition des paliers

- Palier I : paracétamol, aspirine, AINS, néfopam
- Palier II : agonistes opioïdes faibles (codéine, dextropropoxyphène, tramadol)
- Palier III : agonistes opioïdes forts (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone...)



Paracétamol (1)

■ MODE D'ACTION :

Antalgique appartenant au **palier I** de la classification de l'OMS. Son mode d'action est essentiellement **central**, au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. Il a une action **antalgique et antipyrétique et n'a pas d'action anti-inflammatoire**.

■ PHARMACOCINETIQUE :

Vitesse de résorption (t max):

PO : 30 mn avec la forme sirop, 1 à 2 h avec les comprimés,

Par voie rectale : 2 à 3 h.

Métabolisme hépatique (sulfo et glycuroconjugaison)

Demi-vie d'élimination : 2 à 3 h

Élimination urinaire des métabolites

■ INDICATIONS :

C'est un **antalgique de première intention**.

Il peut être administré seul ou en association avec d'autres antalgiques des paliers II ou III ou avec un AINS



Paracétamol (2)

- **CONTRE-INDICATIONS :**

- ☐ Insuffisance hépatique
- ☐ Allergie au paracétamol (rare)

- **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :** Aucune (ou presque...)

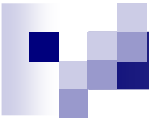
- **EFFETS INDESIRABLES :** très rares

- ☐ Réactions cutanées allergiques très rares, thrombopénies allergiques exceptionnelles ;
- ☐ Hépatotoxicité possible à doses supra-thérapeutiques en cas de jeûne, d'atteinte hépatique préalable, chez l'alcoolique ou en cas de déficit en glutathion synthétase.



Paracétamol (3)

- **SURDOSAGE AIGU** : dose $>120\text{mg/kg}$ chez l'adulte en une prise :
 - **cytolyse hépatique** apparaissant dans les 24 premières heures → lavage gastrique dans les 6 heures et administration d'acétylcystéine (Mucomyst®) PO ou IV.
- **Concentration plasmatique toxique** : $\geq 150 \mu\text{g/ml}$ à H4 ou $\geq 40 \mu\text{g/ml}$ à H12.
- **POSOLOGIE** : Paracétamol 1000mg toutes les 6 heures (posologie maximale chez l'adulte)



AINS (cf cours AI)

MODE D'ACTION :

Antalgiques périphériques appartenant au **palier I** de la classification de l'OMS. Leurs effets antipyrétique, anti-inflammatoire, antalgique et d'inhibition de l'agrégation plaquettaire sont liés à l'inhibition de la cyclo-oxygénase qui entraîne une diminution de la synthèse des prostaglandines.

PHARMACOCINETIQUE :

Résorption digestive rapide et quasi complète.

Pour le kétoprofène : vitesse de résorption (t max): PO : 1 à 2 h ; IM : 20 à 30 mn.

Leur forte liaison aux protéines plasmatiques explique de nombreuses interactions médicamenteuses.

Métabolisme hépatique. Pas ou peu de métabolites actifs.

Leur élimination est essentiellement rénale.

INDICATIONS :

Antalgique de première intention en post-opératoire.



AINS (cf cours AI)

CONTRE-INDICATIONS :

- ☐ Ulcère gastro-duodéal ou saignement digestif récent ;
- ☐ Insuffisances rénale ou hépatique sévères ;
- ☐ Hypertension portale ;
- ☐ Antécédent d'allergie aux AINS ou à l'aspirine ;
- ☐ Grossesse à partir du 6^{ème} mois
- ☐ Allaitement.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

- **Ils ne doivent être associés ni entre eux ni avec l'aspirine.**
- Les AINS augmentent la toxicité du **méthotrexate** (augmentation de la concentration), l'effet des **anticoagulants**, et l'action des **sulfamides** ;
- Ils réduisent l'activité des **antihypertenseurs**, des **diurétiques**, et peuvent inhiber l'action de l'**interféron alpha** ainsi que des **stérilets**.



ACUPAN

MODE D'ACTION :

Antalgique non morphinique d'action centrale appartenant au **palier I** de la classification de l'OMS.

Active les **voies monoaminergiques descendantes inhibitrices** de la douleur, principalement au niveau supra-spinal.

Propriétés **anticholinergiques faibles**, mais pas d'effet dépresseur respiratoire ou toxicomanogène et ne ralentit pas le transit intestinal.

PHARMACOCINETIQUE :

Efficace en **15 à 30 mn et pendant 3 à 6 h par voie IM**.

Son élimination est essentiellement rénale, en majeure partie sous forme de métabolites.

INDICATIONS :

L'utilisation en 1ère intention **d'ACUPAN permet de réduire de 30 % la dose de morphine des 24 premières heures post opératoires.**



ACUPAN (2)

CONTRE-INDICATIONS :

Enfants de moins de 15 ans

Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs ;

Troubles uréthro-prostatiques

Glaucome

Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

Utilisation déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante, en l'absence d'études cliniques.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Association à éviter : sympathomimétiques ou anticholinergiques (majoration des effets indésirables).



ACUPAN (3)

MODALITES D'ADMINISTRATION : ne pas dépasser 6 ampoules par jour

Administer toujours chez un sujet couché.

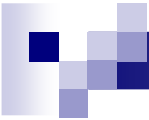
20 mg d'ACUPAN® ont une efficacité analgésique comparable à celle de 6 à 12 mg de morphine.

En IVL : ACUPAN® **1 ampoule dans 100 ml en 15 minutes MINIMUM** renouvelable **toutes les 4 à 6 heures** si nécessaire.

PSE : ACUPAN® **4 à 6 ampoules par 24 h dans 48 cc.**

EFFETS INDESIRABLES :

- Injection IM douloureuse ;
- Sueurs, somnolence, nausées avec ou sans vomissements
- Effets atropiniques : Sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité.



DEXTROPROPOXYPHENE

MODE D'ACTION :

Dérivé morphinique de synthèse (proche de la méthadone) appartenant au **palier II** de la classification de l'OMS. C'est un morphinique faible dont la puissance d'action antalgique est de l'ordre de 1/5^e à 1/10^e de celle de la morphine.

PHARMACOCINETIQUE :

Grande variabilité inter-individuelle.

Absorption rapide. Effet de premier passage hépatique avec extraction importante rendant la biodisponibilité faible. Action PO en 1 à 2 h et pendant 4 h. Demi-vie plasmatique variable de 3 à 16 heures selon les individus.

Elimination rénale.

INDICATIONS :

Douleur d'intensité moyenne. Le plus souvent prescrit en association avec le paracétamol (potentialisation des effets antalgiques).



DEXTROPROPOXYPHENE (2)

CONTRE-INDICATIONS :

- Allergie connue au dextropropoxyphène.
- Insuffisances hépatique ou rénale. En cas de risque suicidaire. Grossesse et allaitement.
- Celles du paracétamol si il est associé

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

- Augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et du phénobarbital par inhibition de leur métabolisme hépatique.
- Potentialisation des effets sédatifs de tous les dépresseurs du système nerveux central.
- **Associations contre-indiquées : agonistes-antagonistes morphiniques.**

EFFETS INDESIRABLES :

- Nausées, vomissements, constipation : rares. Allergie rare.
- Hypoglycémie exceptionnelle, en cas de jeûne. Jamais de dépression respiratoire aux doses usuelles. Pas de propriétés toxicomanogènes aux doses thérapeutiques.



DEXTROPROPOXYPHENE (3)

MODALITES D'ADMINISTRATION **Attention : Marge thérapeutique étroite.**

Dextropropoxyphène 30 mg + paracétamol 400 mg : **2 gélules trois fois par jour aux repas.**

SURDOSAGE :

A partir de **10 mg/kg**, il apparaît d'abord une **somnolence** et une **constipation**. En cas de surdosage important (tentative de suicide ou ingestion accidentelle) : **convulsions, hallucinations, confusion** mentale, **arrêt cardiaque** possible dès la quinzième minute, précédant la **dépression respiratoire** classique des morphiniques.

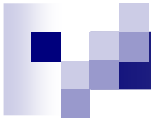
Dose létale : 15 mg/kg. Le métabolite (norpropoxyphène) a une demi-vie très longue et est cardiotoxique.

L'antidote est la Naloxone (Narcan®).

DI-ANTALVIC® DIALGIREX®

DEXTROPROPOXYPHENE-PARACETAMOL®

gélule 30 mg + 400 mg de paracétamol



TRAMADOL

MODE D'ACTION :

- Analgésique morphinique mineur appartenant au **palier II** de la classification de l'OMS. Action par fixation sur les récepteurs μ et par inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.
- Effets dépresseur respiratoire et toxicomanogène plus faibles que la morphine.

PHARMACOCINETIQUE :

- Pic sérique à 2 heures par voie orale.
- Métabolisme hépatique, élimination rénale, demi-vie de 5 à 7 h,
- Passage transplacentaire et dans le lait maternel.

INDICATIONS :

- Douleurs modérées à intenses de l'adulte.



TRAMADOL (2)

CONTRE-INDICATIONS :

- Hypersensibilité connue au Tramadol ou aux opiacés.
- Intoxication aiguë ou surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques).
Traitement simultané ou récent (arrêt inférieur à 15j) par les IMAO.
Epilepsie non contrôlée par un traitement.
- Insuffisance respiratoire sévère. Insuffisance hépato-cellulaire grave. Grossesse, allaitement.
- A utiliser avec précaution chez des malades présentant une hypertension intracrânienne.



TRAMADOL (3)

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Associations contre-indiquées: IMAO sélectifs ou non, morphiniques agonistes-antagonistes.

Associations déconseillées: médicaments abaissant le seuil épiléptogène (antidépresseurs, neuroleptiques, analgésiques centraux et locaux), carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques, alcool.

Associations à prendre en compte: autres dépresseurs du SNC ; AVK et digoxine (risque de surdosage de ces produits).

EFFETS INDESIRABLES :

- Réaction anaphylactique à type d'urticaire, oedème de Quincke, bronchospasme, choc anaphylactique.
- Convulsions chez des patients présentant un facteur de risque.
- Effets indésirables des opioïdes: nausées, vomissements, somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sécheresse buccale, constipation en cas de prise prolongée, plus rarement douleurs abdominales, rash, asthénie, euphorie, troubles mineurs de la vision, possibilité de dépression respiratoire chez des sujets à risque et notamment en cas de posologie quotidienne élevée (>400mg/j). Risque de dépendance si utilisation prolongée.



TRAMADOL (4)

MODALITES D'ADMINISTRATION :

Par voie intra-veineuse :

Bolus de 50 à 100 mg, **max 600 mg/j, préférer PSE**

Par voie orale : à privilégier dès qu'elle est possible

Tramadol 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 h puis,

Tramadol LP entre 100 et 200 mg toutes les 12 h

Ne pas dépasser 400mg par 24 heures.

Surveillance médicale étroite.

Chez le sujet âgé: augmenter l'intervalle entre les doses.

Chez l'insuffisant hépatique: réduire la dose unitaire de moitié ou
augmenter l'intervalle entre les doses à 12h.

Chez l'insuffisant rénale sévère (*clairance de la créatinine* < 30ml/mn):
augmenter l'intervalle entre les doses à 12h. A éviter si clairance de
la créatinine < 10ml/mn.

SURDOSAGE :

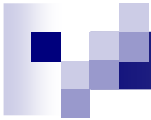
Signes cliniques: myosis, vomissements, collapsus cardio-vasculaire,
dépression respiratoire, coma et convulsions.

Naloxone = NARCAN® si dépression respiratoire



RAPPELS - 3

- Les récepteurs du système opiacé :
 - *Récepteurs μ* : effets morphinomimétiques
 - Analgésie
 - Dépression respiratoire
 - Euphorie
 - *Récepteurs Kappa* :
 - Analgésie
 - Sédation / Dysphorie / Hallucinations et Délires
 - *Récepteurs Delta*
 - *Récepteurs Sigma*



Antalgiques de palier III

- Opiacés, classés en 3 groupes
 - Agonistes purs μ : morphine
 - Agonistes partiels μ : buprénorphine
 - Agonistes $\kappa - A_T \mu$: pentazocine , nalbuphine
- **ATTENTION : ne jamais associer ces 2 derniers groupes d'opiacés avec un agoniste pur.**
- **TITRATION =**
 - Rechercher la posologie pour laquelle il y a un effet analgésique optimal avec le minimum d'EI



Morphine - 1

Actiskéнан[®] / Skenan LP[®]

- Agoniste opioïde pur des récepteurs μ
- Effet antalgique dose-dpt sans plafonnement de l'action antalgique
- Posologies :
 - Forme LI : instauration à 10 mg en 6 prises par 24h – espacées de 4h
 - Forme LP : 1 mg/kg/24h (réduction à 50% chez le sujet âgé et/ou IR)
 - Adaptation poso avec augmentation de 25 à 50% de la dose si inefficacité



Morphine - 2

Actiskénan[®] / Skenan LP[®]

- Gélules peuvent être ouvertes et microgranules mélangées aux aliments (ou passées dans sonde) mais ne pas les écraser !!!
- EI :
 - Constipation (par augmentation du tonus des sphincters musculaires lisses) [laxatif]
 - Nausées [Anti-émétique]
 - Dépression respiratoire
 - Dépression cardiovasculaire (HypoTA, Bradycardie)
 - Sédation, somnolence
 - Manifestations dysphoriques (pers. Âgées ++)
 - Confusion mentale
 - Rétention urinaire (±)



Morphine - 3

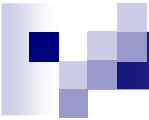
Actiskénan[®] / Skenan LP[®]

- CI :

- ☐ I. respiratoire décompensée
- ☐ HTIC
- ☐ IH
- ☐ HS

- IM

- ☐ Autres morphiniques et autres dépresseurs du SNC
- ☐ Naltrexone REVIA[®] (AT μ) = TTT de soutien dans le maintien de l'abstinence après sevrage de l'alcool chez patients alcoolodpts.



Morphine

- ATTENTION : Dépendance physique et psychique avec accoutumance
- PCA « Patient Controlled Analgesia »
 - Pompe de perfusion pour l'administration de morphine
 - Débit continu programmé + auto administration de doses sup.
 - IVD / SC / KT central
 - Cancéro / soins palliatifs
 - Formation spécifique (SFAP)



Morphine - Surdosage

- Signes cliniques :
 - ☐ Somnolence / baisse de la vigilance
 - ☐ Dépression respiratoire
 - ☐ Myosis
 - ☐ HypoTA
 - ☐ Hypothermie
 - ☐ COMA
- Prise en charge : Réa cardio-respi et antidote
= Naloxone (AT pur des récepteurs μ) –
IV/IM/SC – 30 à 180s de délai d'action

Les antalgiques de palier 3

	Spécialités concernées	Formes
MORPHINE	Morphine injectable (chlorhydrate de morphine) ampoules de : 10-20-50-100-200-400-500 mg	Ampoules injectables
	Morphine buvable (sulfate de morphine) - ampoules : 10-20 mg - Morphine sirop : 5mg/ml - ORAMORPH® : Flacon compte goutte : 20 mg/1 ml, Unidosc : 10-30-100 mg/5ml	
	Morphine orale cp ou gél (sulfate de morphine) ACTISKENAN® gél : 5-10-20-30 mg SEVREDOL®cp sécable : 10-20 mg	LI/4H
	MOSCONTIN® cp : 10-30-60-100-200 mg SKENAN LP® gél : 10-30-60-100-200mg	LP/12h
	KAPANOL® gél : 20-50-100 mg	LP/24h
OXYCODONE	OXYNORM® INJECTABLE (chlorhydrate d'oxycodone) ampoule de : 20 mg	Ampoules injectables
	OXYCONTIN® cp : 5-10-20-40-80 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	LP/12h
	OXYNORM® gél : 5-10-20 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	LI/4H
HYDROMORPHONE	SOPHIDONE® gél : 4-8-16-24 mg (chlorhydrate d'hydromorphone)	LP/12H
FENTANYL	Fentanyltransdermique DUROGESIC®, MATRIFEN®, FENTANYL RATIO PHARM® : 12-25-50-75-100 µg/h (fentanyl)	Patch transdermique /72H
	Citrate de fentanyl ACTIQ®, ABSTRAL®, EFFENTORA®:	comprimés



Analgésique	Equivalence posologique en <u>morphine orale (=étalon)</u>
Dextropropoxyphène	60 mg = 10 mg de morphine
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine
Morphine IV	1 mg = 3 mg de morphine
Morphine S/C	1 mg = 2 mg de morphine
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine
Oxycodone	10 mg = 20 mg de morphine
Fentanyl transdermique	25 µg/h = 60 mg/j de morphine