

# Pharmaco – Antalgiques centraux

## I. Classement OMS des antalgiques

| Palier 1                                       | Palier 2                                                                           | Palier 3                                                                                                         |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Douleur légère à modérée<br>EAV < 30           | Douleur modérée à sévère<br>Echec produit palier 1<br>EAV 30 à 70                  | Douleur sévère<br>Echec produit palier 2<br>EAV > 70                                                             |
| Antalgiques non opioïdes                       | Opioïdes faibles                                                                   | Opioïdes forts                                                                                                   |
| Acide acétylsalicylique<br>Paracétamol<br>AINS | Codéine<br>Paracétamo-codéine<br>Tramadol<br>Paracétamol-tramadol<br>Buprénorphine | Morphine (chlorhydrate ou sulfate)<br>Hydromorphone<br>Oxycodone<br>Péthidine, fentanyl<br>Sufentanil, méthadone |

## II. Analgésiques centraux

- Suppression de la douleur sans toucher les autres sensibilités
- Opiacés** : dérivés de l'opium  
**Opioïdes** : substances se liant à un récepteur des opiacés
- Agoniste plein : effet augmente avec dose, occupation des récepteurs  
Agoniste partiel : effet moindre que agoniste plein  
Antagoniste : pas d'effet

### Récepteurs :

- Métabotropes** transmembranaires couplés aux protéines G : ouverture canal K<sup>+</sup>, fermeture canal Ca<sup>2+</sup>
- Types de récepteurs :
  - $\mu$  : analgésie supra-spinale, dépression respiratoire, euphorie, dépendance physique, myosis
  - $\kappa$  : analgésie spinale, sédation, dysphorie, myosis, dépression respiratoire modérée
  - $\delta$  : analgésie spinale, dépression respiratoire ?
- Ligands endogènes : 3 groupes : endorphines, enképhalines, dynorphines

### Morphine :

- Agoniste  $\mu$
- Effets :
  - Analgésique** d'action centrale : empêche remontée de influx par action sur voies ascendantes de la douleur, diminution de la perception de la douleur, effet sur la prise de conscience de la douleur, euphorie, dysphorie
  - Effet physo-moteur : fonction des espèces, doses, voies d'administration
  - Effet **psycho-dysléptique** : euphorie, dysphorie, hallucinations
  - Substance toxicomanogène : euphorie, accoutumance, tolérance, dépendance **psychique, dépendance physique**
  - Effets respiratoires : effet central sur le bulbe (**dépression respiratoire, anti-tussif**) et effet périphérique sur les bronches (**broncho-constriction**)
  - Area postrema : effet fonction des doses (**émétisante** à faible dose, **anti-émétique** à forte dose)
  - Effet cardio-vasculaire : **vasodilatation** : HTO, syncope
  - Œil** : **myosis** (reflet d'une intoxication chronique), **mydriase** (reflet asphyxie => URGENCE)
  - Hypothalamus : **baisse de la température corporelle**
  - Effet neuro-endocrinien : **augmentation prolactine, diminution FSH, LH, CRF**

- Tube digestif : diminution des sécrétions intestinales, du péristaltisme avec augmentation du tonus et des contractions, augmentation du tonus anal = > **Constipation. Contraction du sphincter d'Oddi**
- Rein : **réduction diurèse, augmentation tonus uretère**
- Pharmacocinétique :
  - Voies d'administration : toutes les voies sont possibles
  - Voie orale : résorption irrégulière, destruction hépatique (1<sup>er</sup> passage hépatique important), biodisponibilité orale 25%, diffusion satisfaisante SNC/lait/placenta
- Indications :
  - Douleur :
    - 1) Après avoir essayé antalgiques périphériques et autres associations
    - 2) D'emblée
  - SC 1Cg, VO 3X + qu'en SC
  - Donner en préventif plutôt qu'en curatif
- Médicaments :

|                                 | Délai d'action | Durée d'effet          |
|---------------------------------|----------------|------------------------|
| Sulfate de morphine : per os    |                |                        |
| LI : Actineskenan               | 45min – 1h     | 4h                     |
| LP : Moscontin, skenan, kapanol | 2h             | 12h (24h pour kapanol) |
| Chlorhydrate de morphine        |                |                        |
| SC : 1mg = per os : 2 mg        | 30 min         | 4h                     |
| IV 1 mg = 3 mg per os           | 10 min         | 4h                     |

### Ligands des récepteurs opioïdiques

- A +, agoniste plein  $\mu$ 
  - Liste I : codeine, tramadol
  - Stupéfiant : fentanyl (anesthésie, patch), methadone (sevrage), morphine, pethidine, oxycodone, hydromorphone
- A partiel  $\mu$  à haute affinité
  - Liste I : buprénorphine (antalgique, sevrage)
- Agoniste/antagoniste :
  - Liste I : nalbuphine antagoniste des récepteurs  $\mu$  (revers les effets de la morphine, héroïne) et agoniste des récepteurs  $\kappa$  (analésie)
- Antagoniste de tous les récepteurs :
  - Naloxone narcan\* (overdose) antagoniste pur (dépourvu d'effets si administré seul)
  - Naltrexone nalorex\* (sevrage) (augmente PA, diminue température et FR)
- Particularités :
  - ❖ **Fentanyl** :
    - Durogesic® patch :
      - Pas de 1<sup>er</sup> passage hépatique
      - Effet antalgique non optimal avant 12-24h
      - Attention effet indésirable à 24h (respiratoire, bradycardie)
    - Actiq®
      - Comprimé avec applicateur buccal
      - Tt des accès douloureux (en plus d'un Tt de fond)
  - ❖ **Buprénorphine** :
    - 1/2 vie courte (3h) mais effet prolongé car forte affinité sur récepteur
    - Peut entraîner syndrome de sevrage si administrée chez héroïnomanes

- Effet moindre que morphine
- Temgésic® (antalgique)
- Subutex® (Tt de substitution)
- Délivrance quotidienne recommandée pendant période d'instauration du Tt

❖ **Tramadol :**

- Opioïde faible en terme d'effet analgésique
- Inhibition reuptake sérotonine et noradrénaline
- Si surdosage : manifestations type opioïde, syndrome sérotoninergique
- Affinité modérée pour  $\mu$ , métabolite a affinité x700
- Dose maximale : 400-600 mg/j

▪ Intoxication aigüe :

- Toxicité majoritairement **respiratoire** : dépression respiratoire, coma
- Ventilation : ne pas démarrer oxygénothérapie sans ventilation
- Injection antagoniste injectable (**naloxone**) : réverse de façon rapide la dépression respiratoire, induit un syndrome de sevrage chez le sujet dépendant

▪ Intoxication chronique :

- Tolérance pharmacologique (nécessité d'augmentation de dose pour maintien de l'effet), dépendance (syndrome de sevrage à l'arrêt)
  - Besoin impérieux, agitation, irritabilité, sensibilité accrue à la douleur, crampes
  - Sueurs, tachycardie, pilo-érection
- Méthadone supprime effet sevrage sans régler problème de dépendance
- Tt substitutif : méthadone, buprénorphine

### III. Prescription des stupéfiants :

- Sur **ordonnance sécurisée**, en toutes lettres
- A présenter au pharmacien dans les **3** jours pour avoir quantité totale
- Une nouvelle prescription de stupéfiants ne peut ni être établie ni être exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement, par une mention expressément portée sur l'ordonnance

| Durée de prescription                      | D.C.I.                                                                                               | Liste           | Formes pharmaceutiques                                           | Voie d'administration |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 30 jours prescription renouvelable         | Buprenorphine <sup>4</sup>                                                                           | Liste I         | Comprimé sublingual                                              | Orale                 |
| 28 jours                                   | Méthylphénidate <sup>1</sup>                                                                         | Stupéfiant/ PIH | Comprimé et comprimé à libération prolongée                      | Orale                 |
|                                            | Morphine <sup>1</sup> sous forme de préparations à libération prolongée                              | Stupéfiant      | Gélule à libération prolongée/ Comprimé à libération prolongée / | Orale                 |
|                                            |                                                                                                      |                 | Système actif pour perfusion                                     | Injectable            |
|                                            | Morphine <sup>7</sup> sous forme de préparations orales autres que les formes à libération prolongée | Stupéfiant      | Solution buvable / Comprimé/ Gélule /                            | Orale                 |
|                                            | Hydromorphone <sup>7</sup>                                                                           | Stupéfiant      | Gélule                                                           | Orale                 |
|                                            | Oxycodone <sup>10</sup>                                                                              | Stupéfiant      | Comprimé à libération prolongée / Gélule                         | Orale                 |
|                                            |                                                                                                      |                 | Système actif pour perfusion                                     | Injectable            |
|                                            | Clorazépate dipotassique <sup>11</sup>                                                               | Liste I         | Comprimé                                                         | Orale                 |
|                                            | Oxybate de sodium                                                                                    | Stupéfiant      | Solution buvable                                                 | Orale                 |
| 28 jours mais fractionnement pour 14 jours | Fentanyl <sup>9</sup>                                                                                | Stupéfiant      | Dispositif transdermique et transmuqueux                         | Transdermique         |
| 28 jours mais fractionnement pour 7 jours  | Buprénorphine <sup>3</sup>                                                                           | Liste I         | Comprimé                                                         | Orale                 |
|                                            | Fentanyl <sup>9</sup>                                                                                | Stupéfiant      | Dispositif transmuqueux                                          | Transmuqueux          |
| 14 jours mais fractionnement               | Méthadone <sup>5 et 6</sup>                                                                          | Stupéfiant      | Sirop                                                            | Orale                 |

|              |                                                                                                                                    |                 |                                                             |            |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|------------|
| pour 7 jours | Flunitrazépam <sup>8</sup>                                                                                                         | Liste I         | Comprimé                                                    | Orale      |
| 7 jours      | Alfentanyl <sup>2</sup>                                                                                                            | Stupéfiant / RH | Solution injectable (Ampoule)                               | Injectable |
|              |                                                                                                                                    |                 | Solution injectable (Ampoule / Réserve hospitalière)        |            |
|              | Morphine <sup>2</sup> sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion   | Stupéfiant      | Solution injectable (Ampoule)                               | Injectable |
|              | Pentazocine <sup>2</sup> sous forme de préparations injectables                                                                    | Stupéfiant      | Solution injectable (Ampoule)                               | Injectable |
|              | Péthidine <sup>2</sup>                                                                                                             | Stupéfiant      | Solution injectable (Ampoule)                               | Injectable |
|              | Phénopéridine <sup>2</sup>                                                                                                         | Stupéfiant / RH | Solution injectable (Ampoule)                               | Injectable |
|              | Oxycodone <sup>10</sup> sous forme de préparations par voie rectale                                                                | Stupéfiant      | Suppositoire                                                | Rectale    |
|              | Oxycodone <sup>10</sup> sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion | Stupéfiant      | Solution injectable (Ampoule)                               | Injectable |
|              | Rémifentanyl <sup>2</sup>                                                                                                          | Stupéfiant / RH | Lyophilisat pour solution injectable (réserve hospitalière) | Injectable |
|              | Sufentanyl <sup>2</sup>                                                                                                            | Stupéfiant / RH | Solution injectable (réserve hospitalière)                  | Injectable |

## Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants »

|                                                                                                               | Flunitrazépam<br>par voie orale                              | Buprénorphine<br>> 0,2 mg par voie orale | Clorazépate<br>dipotassique<br>≥ 20 mg par voie orale | Tianeptine<br>par voie orale | Clonazépam<br>par voie orale                                                                                          | Buprénorphine<br>≤ 0,2 mg<br>par voie orale                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                               | Rohypnol®                                                    | Subutex® et génériques<br>Suboxone®      | Tranxène 20 mg®                                       | Stablon®                     | Rivotril®                                                                                                             | Temgesic®                                                                                  |
| <b>Statut</b>                                                                                                 | Liste 1                                                      |                                          |                                                       |                              |                                                                                                                       |                                                                                            |
| <b>Conditions de prescription</b>                                                                             |                                                              |                                          |                                                       |                              |                                                                                                                       |                                                                                            |
| <b>Prescripteurs autorisés</b>                                                                                | Tout médecin                                                 | Tout médecin                             | Tout médecin                                          | Tout médecin                 | Prescription initiale annuelle<br>réservée aux neurologues<br>et aux pédiatres.<br>Renouvellement par tout<br>médecin | Tout médecin                                                                               |
| <b>Ordonnance sécurisée</b>                                                                                   | Obligatoire                                                  |                                          |                                                       |                              |                                                                                                                       |                                                                                            |
| <b>Rédaction de la posologie<br/>en toutes lettres</b>                                                        | Obligatoire                                                  |                                          |                                                       |                              |                                                                                                                       |                                                                                            |
| <b>Mention systématique<br/>du nom du pharmacien<br/>ou de la pharmacie d'officine<br/>sur l'ordonnance</b>   | Oui                                                          | Oui                                      | -                                                     | -                            | -                                                                                                                     | -                                                                                          |
| <b>Durée maximale<br/>de prescription</b>                                                                     | 14 jours                                                     | 28 jours                                 | 28 jours                                              | 28 jours                     | 12 semaines                                                                                                           | 12 mois                                                                                    |
| <b>Prescription avec délivrance<br/>fractionnée</b>                                                           | Oui <sup>1</sup>                                             | Oui <sup>1</sup>                         | -                                                     | -                            | -                                                                                                                     | -                                                                                          |
| <b>Mention sur l'ordonnance<br/>de la durée de traitement<br/>correspondant à chaque fraction<sup>1</sup></b> | 7 jours<br>au maximum <sup>1</sup>                           | 7 jours<br>au maximum <sup>1</sup>       | -                                                     | -                            | -                                                                                                                     | -                                                                                          |
| <b>Renouvellement<br/>de la même prescription</b>                                                             | Interdit                                                     | Interdit                                 | Interdit                                              | Interdit                     | Autorisé seulement<br>sur indication<br>du prescripteur<br>dans la limite<br>de 12 semaines                           | Autorisé<br>seulement sur<br>indication<br>du prescripteur<br>dans la limite<br>de 12 mois |
| <b>Chevauchement<br/>de prescription</b>                                                                      | Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur |                                          |                                                       |                              |                                                                                                                       | Chevauchement autorisé                                                                     |

## Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » (suite)

|                                                                                                                             | Flunitrazépam<br>par voie orale                                                                                                 | Buprénorphine<br>> 0,2 mg par voie orale                                                                                        | Clorazépate<br>dipotassique<br>≥ 20 mg par voie orale | Tianeptine<br>par voie orale | Clonazépam<br>par voie orale | Buprénorphine<br>≤ 0,2 mg<br>par voie orale |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                             | Rohypnol®                                                                                                                       | Subutex® et génériques<br>Suboxone®                                                                                             | Tranxène 20 mg®                                       | Stablon®                     | Rivotril®                    | Temgesic®                                   |
| <b>Conditions de délivrance</b>                                                                                             |                                                                                                                                 |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |
| <b>Délai de présentation<br/>de l'ordonnance<sup>2</sup></b>                                                                | Absence de délai de carence <sup>2</sup>                                                                                        |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |
| <b>Fractionnement de la délivrance</b>                                                                                      | Oui <sup>1</sup>                                                                                                                | Oui <sup>1</sup>                                                                                                                | -                                                     | -                            | -                            | -                                           |
| <b>Durée de traitement délivrable</b>                                                                                       | Délivrance<br>fractionnée de<br>7 jours maximum<br>sauf mention<br>expresse<br>du prescripteur<br>« Délivrance<br>en une fois » | Délivrance<br>fractionnée de<br>7 jours maximum<br>sauf mention<br>expresse du<br>prescripteur<br>« Délivrance<br>en une fois » | 28 jours                                              | 28 jours                     | 30 jours                     | 30 jours                                    |
| <b>Déconditionnement si besoin</b>                                                                                          | Non                                                                                                                             |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |
| <b>Enregistrement du nom<br/>et de l'adresse du porteur<br/>de l'ordonnance si ce n'est pas le<br/>patient</b>              | Obligatoire en plus de l'inscription du nom et de l'adresse du patient-                                                         |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |
| <b>Justificatif d'identité<br/>si le porteur d'ordonnance<br/>n'est pas connu du pharmacien</b>                             | Obligatoire                                                                                                                     |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |
| <b>Conservation de l'ordonnance<br/>pendant 3 ans</b>                                                                       | Obligatoire                                                                                                                     |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |
| <b>Enregistrement des entrées<br/>et sorties sur le registre<br/>des stupéfiants ou système<br/>informatique spécifique</b> | Non                                                                                                                             |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |
| <b>Conditions de stockage</b>                                                                                               |                                                                                                                                 |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |
| <b>Stockage sécurisé</b>                                                                                                    | Non                                                                                                                             |                                                                                                                                 |                                                       |                              |                              |                                             |