

# Pharmacologie – Antalgiques centraux

## I. Classement OMS des antalgiques

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

- 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 aiguë :

- 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
	Clorzépatate 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	Buprenorphine <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	Flunitrazépan <sup>6</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 par voie orale	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale	Clorzépate dipotassique ≥ 20 mg par voie orale	Tianeptine par voie orale	Clonazépam par voie orale	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale
	Rohypnol®	Subutex® et génériques 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 réservée aux neurologues et aux pédiatres. Renouvellement par tout médecin	Tout médecin
<b>Ordonnance sécurisée</b>	Obligatoire					
<b>Rédaction de la posologie en toutes lettres</b>	Obligatoire					
<b>Mention systématique du nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine sur l'ordonnance</b>	Oui	Oui	-	-	-	-
<b>Durée maximale de prescription</b>	14 jours	28 jours	28 jours	28 jours	12 semaines	12 mois
<b>Prescription avec délivrance fractionnée</b>	Oui <sup>1</sup>	Oui <sup>1</sup>	-	-	-	-
<b>Mention sur l'ordonnance de la durée de traitement correspondant à chaque fraction<sup>1</sup></b>	7 jours au maximum <sup>1</sup>	7 jours au maximum <sup>1</sup>	-	-	-	-
<b>Renouvellement de la même prescription</b>	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 semaines	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 mois
<b>Chevauchement de prescription</b>	Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur					Chevauchement autorisé

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

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