

Les antalgiques

Véronique FOURNIER

Pharmacien

CHLVO

Membre du CLUD

Pourquoi ?

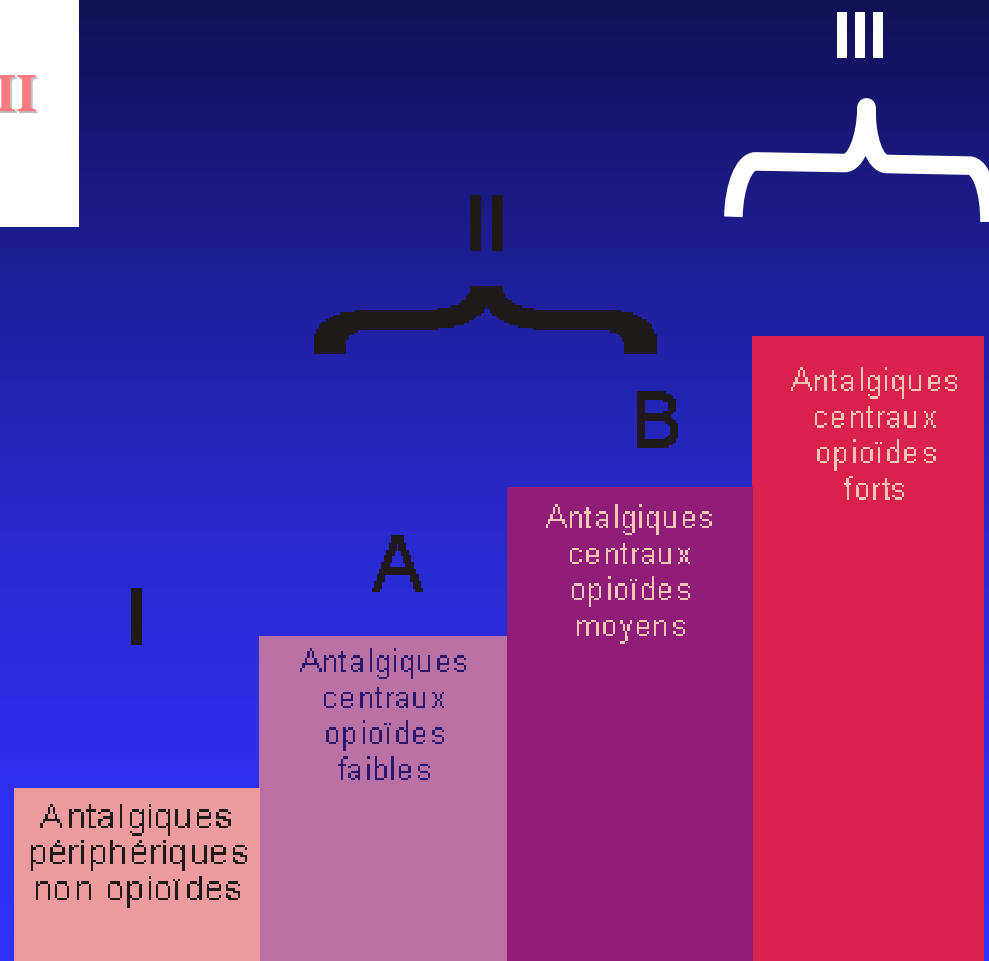
- **Connaître les antalgiques disponibles,**
- **Adapter la prescription à l'intensité douloureuse,**
- **Corriger des erreurs encore fréquentes,**
 - ◆ **Posologies insuffisantes,**
 - ◆ **Intervalles d'administration inadaptés,**
 - ◆ **Résistance aux opioïdes,**
 - ◆ **Associations peu logiques,**
 - ◆ **Méconnaissance des précautions d'emploi.**
- **Savoir reconnaître les effets indésirables/surdosage.**

Comment ? (1)

**III : Douleur forte à très forte
d'emblée ou après échec niveau II
EVA 7-10**

**II : Douleur modérée à
forte
EVA 4-6**

**I : Douleur légère à
modérée
EVA 1-3**



Comment ? (2)

Palier I : non opioïdes

Action centrale : paracétamol, néfopam

Action périphérique et centrale : AINS, aspirine

Palier II :

Opiïdes faibles : codéine, dextropropoxyphène, tramadol

Palier III : antalgiques centraux opioïdes forts

morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl.

Palier I : non opioïdes

Paracétamol (1)

Propriétés

- Effet antalgique et antipyrétique

Pharmacocinétique

- Administration toutes les 4 heures (IV de 15 minutes)
4-6 heures (PO),
- Métabolisme hépatique (toxicité potentielle),
- Élimination rénale (90%).

Posologie

- 0,5 à 3 g/jour et jusqu'à 4 g en cas de douleurs plus intenses.

Paracétamol (2)

Effets indésirables

Très rares aux doses thérapeutiques (réaction allergiques, hépatotoxicité)

Très bonne tolérance.

NB : Surdosage au paracétamol trop fréquent, vente libre, automédication.

- nausées, vomissements,
- anorexie,
- pâleur,
- douleurs abdominales,
- risque de cytolyse hépatique plus ou moins importante selon la quantité absorbée (risque augmenté >10 g).

Antidote: Fluimucil injectable (dose de 5 g) (mucolytique)

Antalgique de choix chez la femme enceinte et le jeune enfant.

Nombreuses spécialités, formes et association (codéine, dextropropoxyphène...)

Palier I : non opioïdes

AINS (1)

Propriétés

- Effet antalgique et antipyrétique à faibles doses,
- Effets anti-agrégants plaquettaires à faible dose (Kardégic®)
- Effets anti-inflammatoire à fortes doses,
- Action périphérique et centrale : inhibition des prostaglandines/thromboxane par inhibition des cyclooxygénases (COX)
(agrégation plaquettaire, inflammation, douleur, action sur les vaisseaux)



AINS (2)

Classification

Inhibiteurs mixtes de la Cyclo-oxygénase

Salicylés (Aspégic[®], Aspirine[®]) 1 à 4 g/j **Pyazolés** (Phénylbutazone[®])
Indoliques (indométacine INDOCID[®]) **Oxicams** (piroxicam FELDENE[®])
Propioniques (Ibuprofène BRUFEN[®], Kétoprofène PROFENID[®])
Fénamates (acide niflumique NIFLURIL[®])

Inhibiteurs spécifiques de la Cyclo-oxygénase 2

- **Célécoxib** CELEBREX[®] (rhumatologie)
- **Parécoxib** DYNASTAT[®] (douleur post-opératoire)

Posologie

1 à 4 g/jour pour les salicylés

autres classes : efficaces à des posologies plus faibles

AINS (3)

Effets indésirables

- Mineurs : troubles digestifs : nausées, vomissements, épigastralgies, diarrhées, constipation,
- Sévères : perforation, ulcère, saignement, syndrome de Lyell,
- Traitements prolongés : troubles hépatiques, IR, surdité...
- Lésions gastro-duodénales :

LIMITER LA DUREE DES TRAITEMENTS ET PRECRIRE DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

AINS (4)

Contre indications - Précautions d'emploi

- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif ou ATCD d'ulcération gastrique récidivante,
- Syndrome hémorragique,
- IR, HTA,
- ATCD allergiques,
- ATCD rectite hémorragique pour les suppositoires.

Interactions : nombreuses

- Anticoagulants (Héparine, AVK), antiagrégants,
- Méthotrexate (majoration de la toxicité hématologique du MTX),
- Lithium (diminution de l'excrétion rénale du Li),
- Anti-hypertenseurs et diurétiques (réduction de l'effet de ces thérapeutiques),
Corticoïdes et AINS entre eux.

**Produits à risque surtout utilisés dans les affections rhumatismales
(sujet âgé +++): IR, accidents gastro-duodénaux, allergie...)**

Attention à l'automédication

Palier I : non opioïdes

Nefopam ACUPAN®

- Action centrale, mécanisme d'action mal élucidé
- Effet antalgique seulement (douleur post-opératoire : AMM – non indiqué dans les douleurs chroniques) \approx 10 mg morphine
- Délai d'action, 15-30 minutes, durée d'action 4-6 heures, élimination urinaire
- Forme injectable (buvable)

Palier I : non opioïdes

CONCLUSION

- Douleurs faibles à modérées
- Évaluer le bénéfice / risque
- Peuvent être associés aux antalgiques de palier II

Palier IIa : opioïdes faibles

Dihydrocodéine et Codéine

- Action centrale
- Effet antalgique du à la transformation en morphine
- Effet antalgique environ 10 fois < morphine

En association avec le paracétamol (20 à 60 mg + 300 à 600 mg) :

ex : Efferalgan[®] codéiné 30/500 mg)...

1 à 2 cp/prise toutes les 4-6 h

Seule : Dicodin[®] (forme LP 60 mg)

1cp/prise toutes les 12 h

Dextropropoxyphène

- Dérivé de la méthadone
- Toujours en association avec le paracétamol (ex : 30/400 mg Diantalvic[®]).
- Effet antalgique < codéine

Palier IIa : opioïdes faibles

Codéine et Dextropropoxyphène

Effets indésirables :

- Nausées, vomissements, constipation, vertiges, euphorie, somnolence, troubles visuels mineurs
- Modérée aux doses thérapeutiques : dépression respiratoire (Codéine)
- Rarement : hypoglycémies sévères (Dextropropoxyphène)
- Risque de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement,
- Surdosage : tableau d'intoxication morphinique (troubles de la conscience, dépression respiratoire, myosis, risque de bronchospasme et de laryngospasme)

Palier IIb : opioïdes faibles

Tramadol

(Topalgic[®], Zamudol[®], Contramal[®])

- Action centrale
- Effet dépresseur respiratoire et toxicomanogène < morphine

Effets indésirables :

- Étourdissements, nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence, prurit, convulsions •
- Dépendance et syndrome de sevrage à l'arrêt
- Surdosage : tableau d'intoxication morphinique

Palier IIb: opioïdes faibles

CONCLUSION

- Douleurs modérées,
- Constipation prévenue systématiquement avec la codéine,
- Peuvent être associés aux antalgiques de palier I.

Palier III : Opioïdes forts

Les morphiniques

• Agonistes purs

Fentanyl DUROGESIC[®], ACTIQ[®]

Hydromorphone SOPHIDONE[®]

Méthadone

Morphine

Oxycodone OXYCOTIN[®]

• Agonistes-antagonistes

Buprénorphine TEMGESIC[®], SUBUTEX[®]

Nalbuphine



Effet plafond

Antagoniste vis-à-vis des morphiniques
purs

Palier III : Opioïdes forts

La morphine

- Opioïde de référence dans les douleurs par excès de nociception,
- Agoniste pur des récepteurs Mu, sans effet analgésique plafond.

Pharmacocinétique :

- Mauvaise biodisponibilité per os (20 - 40 %),
- Durée d'action courte 4h,
- Élimination urinaire (accumulation si IR).

Palier III : Opioïdes forts

La morphine (*per os*)

DCI	Spécialités	Forme galénique	Remarques
Morphine à libération immédiate	Ampoules COOPER	10 et 20 mg/amp	En 6 prises/24 heures espacées de 4 heures
	SEVREDOL	10 et 20 mg/cp	
	ACTISKENAN	5, 10, 20 et 30 mg/gel	
	ORAMORPH unidoses	10, 30 et 100 mg/unidose de 5 ml	
	ORAMORPH flacon	20 mg/ml (flacon de 20 ml) , 4 gttes = 5 mg	
	Sirop	5 mg/ml (Enfant > 6 mois)	
Morphine à libération prolongée	MOSCONTIN LP	10, 10, 30, 60, 100 et 200 mg/cp	En 2 prises/24 heures
	SKENAN LP	30, 60, 100 et 200 mg/gélule	En 2 prises/24 heures
	KAPANOL LP	20, 50 et 100 mg/cp	En 1 prise/24 heures

Avantage gélule/comprimé.

Forme LP : 1 à 2 prise/j.

Relais forme immédiate >>> LP : posologie quotidienne inchangée.

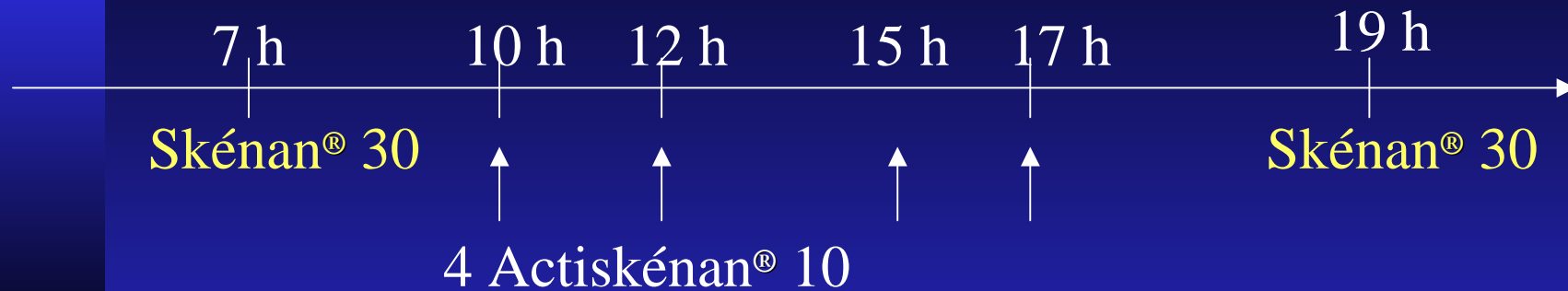
Palier III : Opioïdes forts

Titration morphinique orale

- Initiation ou en relais palier II : 60 mg/24 heures (30 mg si sujet âgé ou IR) soit 10 mg prise toutes les 4 heures.
- Si douleur, le malade peut prendre 1/6ème à 1/10ème de la dose totale quotidienne sans dépasser 4 prises successives en 4 heures.
- Si le malade prend régulièrement \geq de 3 interdoses, revoir le traitement de fond en intégrant ces interdoses dans la dose totale quotidienne.

Palier III : Opioïdes forts

Titration morphinique



Traitement de fond :

60 mg de morphine orale

Interdoses :

$10 \times 4 = 40$ mg

Réévaluation traitement de fond : $30 + 30 + 10 \times 4 = 100$ mg/j

Soit pour le lendemain : 50 mg matin et soir (Skénan® LP 10 et 30 mg)

Pas de limite supérieure tant que les EI sont contrôlés.

Palier III : Opioïdes forts

Puissance/morphine

DCI	Rapport de doses équianalgésiques
Morphine orale	1
Morphine IV	3
Morphine SC	2
Oxycodone	2
Hydromorphone	7,5
Buprénorphine	30
Fentanyl transdermique	100

10 mg morphine IV = 30 mg morphine orale

100 mg Skénan[®] = 50 mg Oxycontin[®]

Fentanyl transdermique (Durogesic[®] 12, 25, 50 et 100 µgh)

- **Début d'activité : 4 heures après la pose (interdose),**
- **Etat d'équilibre atteint en 24-72 h**
- **Ne pas se précipiter pour ↘ les doses (1 à 2 appl.de 72 h)**
- **Si changement d'opioïde, attendre 12 h après le retrait du patch**

Palier III : Opioïdes forts

Effets indésirables (1)

- Constipation : >>> laxatifs (le changement d'opioïde ne permet pas de réduire la constipation (DUROGESIC®)
- Nausées, vomissements >>> Primpéran®, Motilium® ...
- Prurit moindre avec l'oxycodone
- **Somnolence**
- Troubles neuropsychiatriques : conscience, orientation, mémoire, hallucinations, humeur...
- **Myoclonies, myosis** >>> Bz, changement opioïde
- Hyperalgésie >>> ↘ posologie, rotation opioïde, association kétamine
- **Dépression respiratoire**
- Rétention urinaire

Palier III : Opioïdes forts

Effets indésirables (2)

- Tolérance = accoutumance >>> Augmenter les doses pour maintien de l'effet analgésique.
- Dépendance physique liée à la prise chronique (syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du ttt)

SURDOSAGE :

Antidote : *Naloxone NARCAN[®] 0,4 mg/1 ml*

Palier III : Opioïdes forts

Hydromorphone

Sophidone[®] 4, 8, 16 et 24 mg

- Utilisation en seconde intention : douleur cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (rotation opioïde),
 - Meilleure tolérance que la morphine en cas d'IR,
 - Moins de nausées et d'hallucinations,
 - N'existe que sous forme LP (2 prises/j) >>> interdose de morphine (Actiskénan[®]).

Palier III : Opioïdes forts

Oxycodone

Oxycontin[®] 10, 20 40 et 80 mg (LP)

Oxynorm[®] 5, 10 et 20 mg (LI)

- Utilisation en première intention
(10 mg/12h en initiation).
- Moins de prurit et d'hallucinations
- Existe sous forme LP (2 prise/j) et sous forme à libération immédiate (interdose)

Co-analgésiques

- Corticoïdes : douleurs inflammatoires
- Antidépresseurs : névralgies post-zostériennes ou faciales, céphalées, douleur cancéreuses...

Anafranil[®], Laroxyl[®], Deroxat[®]

- Anxiolytiques
- Antispasmodiques **Débridat[®]**
- Anticonvulsivants : douleurs neuropathiques :
Rivotril[®], TégrétoL[®], Neurontin[®], Lyrica[®]

Mélange Equimolaire Oxygène + Protoxyde d'Azote **M.E.O.P.A.**

Kalinox[®], Medimix[®]

Gaz antalgique

- **Effet en 3 minutes**
- **Disparition de l'effet dans les minutes suivant l'arrêt de l'inhalation**
- **Actes douloureux : adulte et enfant (retrait de drain, pansements d'escarre, douleurs liées à l'accouchement...)**

CONCLUSION

- Éviter d'associer 2 AINS ou 2 opioïdes,
- Morphine : effet additif avec le paracétamol et synergique avec le néfopam et les AINS
- Penser à la co-analgésie,
- Respecter les horaires de prise,
- Anticiper les douleurs liées au soins,
- Repérer les effets indésirables (sujet âgé, traitement chronique)