

UNITE D'ENSEIGNEMENT:

« PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUES »

IFSI Roubaix - Octobre 2011

Antoine LEFEBVRE

Interne CHRU Lille

PLAN

Thème 1:

LES ANTIBIOTIQUES

Thème 2:

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

Thème 3:

LES ANTALGIQUES

Thème 4:

LES ANTICOAGULANTS

Thème 5:

LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

Thème 6:

LES ANESTHESIQUES

Thème 7:

LES PSYCHOTROPES

Thème 3:

LES ANTALGIQUES

PLAN

INTRODUCTION: LA DOULEUR

I. DOULEURS NOCICEPTIVES

Palier I

Palier II

Palier III

II. DOULEURS NEUROGÈNES

La douleur

❖ Douleurs nociceptives = douleurs par excès de nociception (hyperstimulation des nocicepteurs)

Douleur aiguë (post-opératoire ou traumatique), douleur chronique (cancérologie, rhumatologie)



Les douleurs nociceptives sont SENSIBLES aux antalgiques

❖ Douleurs neurogènes = douleurs neuropathiques

Douleurs observées à la suite d'une lésion du SN d'origine traumatique, toxique (alcool), iatrogène (chimiothérapies), virale (zona), métabolique (diabète),...



Douleurs NON SENSIBLES aux antalgiques: utilisation de co-antalgiques: anti-dépresseurs, anti-convulsivants

❖ Douleurs psychogènes = Douleurs associées à une séméiologie psychiatrique avérée (exemple: dépression)

I. Douleurs nociceptives

Définition des 3 paliers de l'OMS → Hiérarchisation des antalgiques:

❖ Palier I: Douleurs légères à modérées ($D \leq 4/10$)

Antalgiques **non opioïdes** = non morphiniques

❖ Palier II: Douleur modérée ($4 \leq D \leq 7/10$)

Palier IIa: Antalgiques **opioïdes faibles**

Palier IIb: Antalgiques **opioïdes mixtes**

❖ Palier III: Douleur intense ($D \geq 7/10$)

Antalgiques **opioïdes forts**

Palier I: Antalgiques non opioïdes

a. Non opioïdes antalgiques purs: antalgiques, non antipyrétiques, non anti-inflammatoires

- Floctafénine IDARAC®

EI: réactions allergiques avec possibilité de choc anaphylactique

CI: association aux β -bloquants (réactions allergiques aggravées)

- Néfopam ACUPAN®

EI: effets anticholinergiques (sécheresse buccale, tachycardie, rétention urinaire, constipation, mydriase, irritabilité,...)

CI: glaucome, hypertrophie de la prostate

Palier I: Antalgiques non opioïdes

b. Non opioïdes antipyrétiques: antalgiques, antipyrétiques, non anti-inflammatoires

- Paracétamol

Posologie chez l'enfant: 60 mg/kg/24H en 4 ou 6 prises, soit 15 mg/kg/prise toutes les 6 heures ou 10 mg/kg/prise toutes les 4 heures

Posologie chez l'AD: 4 grammes/24H en 4 prises espacées de 6 heures



Toujours respecter un intervalle minimum de 4H entre 2 prises

Très bonne tolérance: traitt de 1^{ère} intention notamment chez l'enfant de moins de 16 ans dans les infections virales dont varicelle et syndromes grippaux, la femme enceinte ou qui allaite, en cas d'ucère gastro-duodéal,...

Palier I: Antalgiques non opioïdes

Fixation aux protéines plasmatiques **nulle**

Hépatotoxicité à doses supra-thérapeutiques

→ Surdosage aigu (dose ≥ 120 mg/kg/prise chez l'AD ou 150 mg/kg/prise chez l'enft): cytolyse hépatique

Antidote = acétylcystéine FLUIMUCIL®



Pour éviter le risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans d'autres médicaments

Palier I: Antalgiques non opioïdes

- c. Non opioïdes antipyrétiques et anti-inflammatoires: antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires

AINS

Palier II

- a. Palier II a : Antalgiques opioïdes faibles = agonistes purs des récepteurs morphiniques de puissance faible

Activation totale des récepteurs morphiniques centraux, effet dose-dépendant (l'effet augmente en proportion de la dose, avec pour seule limite l'occupation de tous les récepteurs).

Spécialités:

- Codéine CODENFAN®

Association synergique au paracétamol: CODOLIPRANE®, CLARADOL CODEINE®, KLIPAL CODEINE®, DAFALGAN CODEINE®,...

- Dextropropoxyphène (arrêt AMM 01/03/2011)

Association synergique au paracétamol: DI-ANTALVIC®

- Tramadol TOPALGIC®

Association synergique au paracétamol: IXPRIIM®, ZALDIAR®

Palier II

Effets indésirables:

Constipation, nausées, somnolence (attention conduite, travail), vertiges

Eviter toute utilisation prolongée à fortes doses (risque de dépendance et syndrome de sevrage à l'arrêt)

Contre-indications:

Grossesse, allaitement

Agonistes-antagonistes morphiniques

Palier II

b. Palier II b : Antalgiques opioïdes **mixtes**= agonistes / antagonistes morphiniques

L'effet antalgique d'un agoniste-antagoniste est moins puissant que celui d'un agoniste pur. L'occupation de tous les récepteurs induit un effet réel, mais moins important que celui des agonistes purs.

Si des agonistes-antagonistes sont ajoutés à un traitement par agonistes purs, et s'ils prennent leur place sur les récepteurs (affinité supérieure), ils diminuent l'effet antalgique!!

Spécialités:

- Buprénorphine TEMGESIC®
- Nalbuphine NUBAIN®

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

Agonistes purs des récepteurs morphiniques de puissance élevée

→ Action antalgique +++

❖ Morphine

× Effets indésirables = DOSE-DÉPENDANTS

- Somnolence et vertiges (attention conduite)
- Dépression des centres respiratoires et de la toux
- Constipation (signaler toute constipation éventuelle ou absence de gaz: risque d'occlusion intestinale) → prévenir **systématiquement** la constipation (laxatifs)
- Nausées, vomissements (traitement préventif: antiémétiques)
- Substance toxicomanogène mais **pas** lors de l'utilisation à titre antalgique

Palier III: Antalgiques opioïdes forts



Bien utilisés dans les contextes douloureux, les antalgiques morphiniques ne conduisent pas à des phénomènes de dépendance psychique.

Cependant, **dépendance physique** lors des traitements au **long cours** → l'interruption brutale du traitement entraîne l'apparition d'un **syndrome de sevrage** (ou de manque) avec sueurs, larmoiements, douleurs et contractures musculaires, troubles digestifs, anxiété, agressivité,... **DONC ARRET PROGRESSIF**

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

× Spécialités

- Chlorhydrate de morphine: formes liquides destinées à la voie orale et injectable:
- Chlorhydrate d'oxycodone: Oxynorm® injectable
- Sulfate de morphine: formes sèches destinées à la voie orale Actiskenan®, Sevredol®, Skenan LP®, Moscontin LP®,...

VO → IV: diviser la posologie par 3

VO → SC: diviser la posologie par 2

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

× Posologie:

- Posologie initiale: 1 mg/kg/24H chez l'AD et l'enfant
- Adaptation posologique: augmentation de 25-50% la dose par prise en cas d'inefficacité (appréciée après 2 demi-vies soit 8 heures) jusqu'à la posologie efficace qui est très variable selon les sujets.
- Pas de posologie maximale: pas de limite supérieure de dose tant que la tolérance est bonne
- Arrêt du traitement si EI > efficacité

« Rotation des opioïdes »: remplacement d'un opioïde agoniste pur par un autre, dans le cadre d'un traitement chronique, quand l'effet antalgique s'épuise ou que surviennent des EI rebelles.

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

× Intoxication:

Dépression respiratoire, myosis extrême, hypotension, hypothermie avec coma profond

Antidote = naloxone NARCAN® et réanimation cardio-respiratoire

× Interactions médicamenteuses

- Alcool (majoration sédation)
- Tous les médicaments sédatifs
- Tous les médicaments entraînant des troubles respiratoires

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

× Contre-indications

IR (élimination urinaire, risque d'accumulation en cas d'IR) → réduire les doses

Insuffisance respiratoire décompensée

Agonistes-antagonistes morphiniques

Naltrexone

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

❖ Autres opioïdes forts

- Fentanyl

DUROGÉSIC® dispositifs transdermiques: administration unique **tous les 3 jours**

ACTIQ® comprimé avec applicateur buccal

- Péthidine PETHIDINE®

- Oxycodone OXYCONTIN LP®

- Hydromorphone SOPHIDONE LP®

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

Le circuit des stupéfiants

(Rappel cours 1^{ère} année Législation pharmaceutique)

- 1) Le stockage des médicaments stupéfiants
 - **A la pharmacie (PUI):** médicaments stockés dans un coffre fort fermé à clef +/- avec alarme
 - **Dans les services de soins:** médicaments stockés dans un compartiment banalisé, fermé à clef (clef en possession de l'IDE de façon permanente) dans l'armoire à médicaments
 - **Moyen de transport entre pharmacie et services de soins:** caisses de transports (mini-coffre) sécurisés (clef ou code)

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

2) La prescription

- Ordonnance **sécurisée** (hôpital: signée par un médecin habilité à prescrire des médicaments stupéfiants)
- Posologie et voie d'administration rédigées en **toutes lettres**.
- Il est interdit de prescrire des médicaments stupéfiants pour un traitement d'une **durée supérieure à 28 jours**
- Cette durée peut être réduite à **14 ou 7 jours** pour certains médicaments

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

À l'hôpital, on distingue:

✓ La prescription nominative comportant 3 feuillets

1 feuillet de prescription

1 feuillet de relevé d'administration (date d'administration des médicaments et signature des IDE)

1 feuillet pour tracer la délivrance des médicaments (conservé à la pharmacie)

✓ La prescription de renouvellement de dotation du service de soins

Le médecin effectue la demande de renouvellement de la dotation en médicaments stupéfiants du service, en joignant la preuve de l'administration des médicaments à renouveler:

- relevé d'administration
- conditionnements vides pour les médicaments injectables (ampoules vides) et patchs transdermiques

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

3) La délivrance

- La délivrance s'effectue après vérification de la conformité de l'ordonnance.
- Les médicaments stupéfiants ne peuvent être délivrés pour une durée supérieure à 28 jours.
- Pour chaque produit délivré est reporté un numéro d'ordonnancier; cette traçabilité est conservée pendant 10 ans à la pharmacie.
- Un registre des stupéfiants est obligatoirement mis à jour (balance entrées et sorties).
- Renouvellement de dotation ou d'ordonnance nominative après vérification de la correspondance entre quantités demandées, relevé d'administration et conditionnements vides.

Palier III: Antalgiques opioïdes forts

4) L'administration

L'administration de produits stupéfiants est réalisée **uniquement par l'IDE**.

Toute administration doit être tracée: date, heure, nom/prénom du malade (étiquette patient), quantité administrée, nom prescripteur et nom et signature de l'IDE. Ces informations doivent figurer dans le dossier patient ainsi que sur le relevé d'administration retourné à la pharmacie.

Lors de l'administration de patchs et de formes injectables, il faut retourner les conditionnements vides à la pharmacie (enveloppes de patchs, ampoules vides).

Une infraction à la législation sur les stupéfiants met en jeu directement la responsabilité pénale.

II. Douleurs neurogènes

❖ Signes cliniques:

Symptomatologie vaste et variable en fonction des patients: sensations de décharges électriques, brûlures, froid douloureux, engourdissements, fourmillements,...

❖ Traitements:

1. Co-Antalgiques

Association antidépresseurs (fond douloureux) + antiépileptiques (décharges électriques) = Traitements longs

× ANTIDÉPRESSEURS

Amitriptyline LAROXYL®

Clomipramine ANAFRANIL®

Duloxétine CYMBALTA®

II. Douleurs neurogènes

- × ANTIÉPILEPTIQUES

Carbamazépine TEGRETOL®

Gabapentine NEURONTIN®

Prégabaline LYRICA®

2. Autres possibilités thérapeutiques (2^{ème} intention)

- × Anesthésiques: voie locale (diminuer la sensibilité périphérique)

Lidocaïne- prilocaïne LIDOCAÏNE PRILOCAÏNE® crème

3. Traitements non médicamenteux

- × Stimulation médullaire (TNS)

- × Neurochirurgie d'interruption des voie nociceptives