

Thérapeutiques antalgiques

Insérer les T1

Objectifs pédagogiques

ENC

Argumenter la stratégie de prise en charge globale d'une douleur aiguë ou chronique chez l'adulte.

Prescrire les thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

Évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique.

COFER

Argumenter la stratégie de prise en charge globale d'une douleur aiguë ou chronique chez l'adulte (connaître les critères de choix d'un traitement antalgique en particulier le schéma des indications croissantes d'antalgiques).

Savoir prescrire et surveiller les principaux antalgiques de niveau I, II et III et connaître les effets secondaires, les contre indications et les précautions d'emploi des différents médicaments antalgiques.

Connaître les différentes classes pharmacologiques et leurs modes d'action.

Connaître le principe de la co-analgésie (antidépresseurs, psychotropes, agents physiques, différentes classes) et connaître les possibilités et les contre-indications de ces associations.

Connaître les indications des principales thérapeutiques antalgiques non médicamenteuses validées.

INTRODUCTION

L'évaluation (analyse quantitative) de la douleur est une démarche indispensable et préalable à toute prescription d'antalgique. L'évaluation n'est pas faite par le médecin mais par le patient : c'est en effet lui et lui seul qui est l'« expert de sa douleur ». Le médecin n'interprète pas l'évaluation faite par le patient mais l'utilise, de concert avec d'autres arguments cliniques ou paracliniques, pour la prise de décision et le suivi thérapeutiques.

Très schématiquement, face à une douleur aiguë, l'outil d'auto-évaluation est une échelle unidimensionnelle (échelle visuelle analogique EVA, échelle numérique ou échelle verbale simple) ; face à une douleur chronique, le recours aux échelles multidimensionnelles est de règle (selon les recommandations de l'ANAES).

L'évaluation de la douleur permet une approche globale de ce symptôme, dans ses composantes sensitivo-discriminative, affectivo-émotionnelle et comportementale et débouche ainsi sur une prise en charge globale dans laquelle la prescription d'antalgiques est une étape indispensable mais non exclusive. De plus, la prise en charge psychologique et socioprofessionnelle du patient douloureux est tout aussi importante mais ne sera pas décrite ici.

Il est habituel de mettre en parallèle l'intensité de la douleur et le niveau de l'antalgique requis :

- une douleur qualifiée de faible à modérée (EVA inférieure à 40 mm) : recours à un antalgique de niveau I ;
- une douleur modérée à sévère (40 à 70 mm à l'EVA) : antalgique de niveau II ;
- une douleur très intense (EVA supérieure à 70 mm) : antalgique de niveau III ;

Cette règle est contestable et souvent mise en défaut mais elle reste utile pour guider les prescriptions d'antalgiques en pratique quotidienne. La classification des antalgiques selon l'OMS est décrite dans le **tableau 10.1**. Le choix du médicament dépend de multiples facteurs : intensité de la douleur, échec des traitements antérieurs, évaluation de l'efficacité thérapeutique par analyse de la variation des auto-évaluations répétées de la douleur du patient, co-prescriptions et interactions médicamenteuses potentielles, le terrain, les contre-indications, etc.

Tableau 10.1. Classification OMS des antalgiques.

NIVEAU III	
<i>Douleur intense et/ou échec des antalgiques du niveau II</i>	
<i>Opioïdes forts</i>	
<i>Agonistes partiels*</i>	<i>Agonistes purs</i>
Buprénorphine	Morphine
<i>Agonistes-antagonistes*</i>	– chlorhydrate
	– sulfate
Nalbuphine	Hydromorphone

	Pentazocine	Oxycodone Fentanyl
<p>NIVEAU II <i>Douleur modérée à sévère et/ou échec des antalgiques du niveau I</i> <i>Opioïdes faibles</i> Codéine ou Dextropropoxyphène ou Tramadol ± Paracétamol ± AINS</p>		
<p>NIVEAU I <i>Douleur légère à modérée</i> <i>Antalgiques</i> « périphériques » Aspirine Paracétamol AINS</p>		

* Les agonistes partiels et les agonistes-antagonistes peuvent être situés à un niveau II fort.

ANTALGIQUES DE NIVEAU I (PARACETAMOL)

Les AINS et l'aspirine faisant l'objet d'un autre chapitre, seul le paracétamol est ici abordé.

Le paracétamol est commercialisé sous de nombreuses spécialités et différentes formes galéniques (comprimé, comprimé effervescent, sachet, gélule, lyophilisat oral, suppositoire, forme injectable IM ou IV). La majorité des dosages sont à 500 mg ou 1 g. Le paracétamol est un analgésique antipyrétique dont l'excellent rapport efficacité/tolérance en fait un antalgique de première intention dans la grande majorité des douleurs ne requérant pas un antalgique opioïde (faible ou fort ; exemple recommandé dans le traitement des douleurs arthrosiques en première intention).

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 3 à 4 grammes par 24 heures en respectant un intervalle minimum de 4 heures entre chaque prise. Il est habituel de donner un gramme par prise.

Le pic plasmatique étant obtenu entre 30 et 60 minutes après l'absorption *per os*, le délai d'action est le plus souvent de 1 heure.

La tolérance est excellente : de rares cas d'accidents allergiques (rash avec érythème ou urticaire) et de thrombopénie ont été observés. Il est possible de le prescrire chez une femme enceinte.

Le paracétamol est potentiellement toxique pour le foie : un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise, provoque une cytolyse hépatique pouvant conduire au coma et à la mort (l'antidote étant la N acétyl-cystéine). En dehors des cas de surdosage, même aux doses thérapeutiques le paracétamol peut être

hépatotoxique, essentiellement en cas de dénutrition, d'hépatopathie préexistante ou d'insuffisance rénale.

Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance inférieure à 10 ml/min) la posologie est de moitié et l'intervalle entre 2 prises est de 8 heures.

En cas de régime désodé ou hyposodé les comprimés effervescents sont déconseillés.

Pour la forme injectable IM ou IV (paracétamol) la posologie est de 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 4 g par jour. Le délai d'action reste important, de l'ordre de 30 à 60 minutes.

ANTALGIQUES DE NIVEAU II

Placés entre le paracétamol et les opioïdes forts, jugés d'efficacité intermédiaire, les antalgiques de niveau II sont représentés par des médicaments associant du paracétamol et un antalgique central (opioïde faible : dextropropoxyphène ou codéine) ou par le tramadol, le néfopam, la dihydrocodéine et les associations de principes actifs (3 ou plus).

Mis à part le néfopam qui est un antalgique central non opiacé, la majorité des antalgiques de niveau II ont une action centrale opioïde faible : ils induisent donc de ce fait des effets indésirables similaires aux opioïdes forts mais d'intensité nettement plus faible.

Associations paracétamol – codéine

De nombreuses associations contenant du paracétamol et de la codéine sont commercialisées. Les dosages de paracétamol sont usuellement de 500 mg par comprimé mais vont de 300 mg à 600 mg ; pour la codéine ils vont de 8 à 50 mg. Cette diversité d'association ne permet aucune comparaison d'efficacité entre ces médicaments. L'action antalgique de la codéine s'associe à celle du paracétamol. La durée d'action de la codéine est d'environ 4 heures.

Pour la plupart des spécialités, il est recommandé de donner 1 à 2 cps (le plus souvent 2 cps) à chaque prise et de renouveler la prise toutes les 8 heures.

Ce schéma conduit habituellement à la prescription d'environ 3 g/jour de paracétamol et 150 à 180 mg/jour de codéine.

La codéine est faiblement dépresseur respiratoire. Elle n'est pas toxicomanogène aux doses thérapeutiques mais son usage peut être détourné par les toxicomanes.

La codéine est souvent responsable de troubles digestifs (constipation, nausées et vomissements qu'il faut savoir prévenir et traiter) et de troubles neurosensoriels (sommolence, vertiges, céphalées).

Il ne faut pas associer la codéine à un opioïde fort et ses principales contre-indications sont l'allergie à la codéine, l'asthme, l'insuffisance respiratoire ou hépatique, la grossesse et allaitement.

Associations paracétamol – dextropropoxyphène

Le dextropropoxyphène est un opioïde faible dérivé de la méthadone. Il est associé au paracétamol dans plusieurs spécialités dont une contient en plus de la caféine. L'effet antalgique de niveau II obtenu est lié à la conjonction des effets du paracétamol et du dextropropoxyphène. La durée d'action du dextropropoxyphène est de 4 heures. Il est recommandé de donner 1 à 2 cps (le plus souvent 2 cps) à chaque prise et de renouveler la prise toutes les 8 heures.

Il est responsable d'effets secondaires mineurs aux doses thérapeutiques (sommolence, nausées, vomissements, plus ou moins constipation) et peut induire des hypoglycémies et des hépatites mixtes. En cas d'intoxication aiguë, il existe un risque de dépression respiratoire et de cardiotoxicité.

Il n'est pas logique de l'associer à un opioïde fort et ses principales contre-indications sont l'hypersensibilité au principe actif, l'insuffisance rénale sévère, la grossesse et l'allaitement.

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol est un antalgique de niveau II ayant un effet opioïde faible et un effet monoaminergique (inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine).

Il est commercialisé sous plusieurs noms de spécialité avec des formes à libération immédiate dosées à 50 mg et des formes à libération prolongée dosées de 50 à 200 mg. Les formes immédiates sont données à la posologie de 1 à 2 gélules toutes les 4 à 6 heures. Les formes LP sont données 2 fois par jour. La dose maximale est de 400 mg par jour. Il existe des ampoules injectables à 100 mg (dose maximale quotidienne : 600 mg) réservées à l'usage hospitalier.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vomissements ; la somnolence, les céphalées et les vertiges ; la sécheresse buccale et l'hypersudation.

Il n'est pas logique de l'associer aux opioïdes forts. Ses principales contre-indications sont l'insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique sévère, l'épilepsie non contrôlée, la grossesse et l'allaitement, l'association aux IMAO et aux antidépresseurs sérotoninergiques.

Il existe des associations paracétamol – tramadol à doses fixes contenant 37,5 mg de tramadol et 325 g de paracétamol. Il est recommandé de donner en début de traitement 1 comprimé par prise puis ensuite donner 1 à 2 comprimés 3 à 4 fois par jour.

ANTALGIQUES DE NIVEAU III

C'est grâce à leur action sur les récepteurs opioïdes que les antalgiques de niveau III, ou opioïdes forts, permettent le soulagement des douleurs intenses. Cette action sur les récepteurs est aussi responsable des effets indésirables des opioïdes forts.

Classiquement les opioïdes forts sont classés en agonistes purs (morphine, hydromorphone, fentanyl et dérivés), agonistes partiels (buprenorphine), et agonistes antagonistes (nalbuphine).

Les différents médicaments et leurs présentations sont résumés dans le **tableau 10.II** volontairement non exhaustif.

Il faut distinguer les formes injectables, transdermiques et orales, et parmi ces dernières, les formes à libération prolongée et à libération immédiate. Très schématiquement, les opioïdes forts ont tous un potentiel d'efficacité comparable, si l'on tient compte de la table de conversion équianalgésique des opiacés (**tableau 10.III**).

Pour simplifier, ils ont tous le même potentiel d'effets indésirables, les mêmes précautions d'emploi et nécessitent la même surveillance. Il existe néanmoins des spécificités pour chacune des spécialités.

Tableau 10.II. Principaux antalgiques de niveau III.

	Opioides forts	Forme galénique	Règles et durées de prescription
<i>Morphine</i>	Morphine orale à libération prolongée	Comprimés LP : <i>Moscontin</i> Gélules LP : <i>Skenan LP</i> Gélules LP : <i>Kapanol LP</i>	Ordonnance sécurisée : 28 jours
	Morphine orale à libération « immédiate »	Comprimés : <i>Actiskenan</i> , <i>Sevredol</i>	Ordonnance sécurisée : 14 jours
	Morphine injectable	Différentes concentrations sont disponibles allant de 1 mg/mL à 400 mg/10 mL.	Ordonnance sécurisée : 7 jours (ou 28 jours dans systèmes actifs pour perfusions)
<i>Autres opioïdes forts</i>	Fentanyl	Dispositif transdermique : <i>Durogésic</i>	Ordonnance sécurisée : 28 jours Délivrance pour 14 jours Possibilité d'inscrire sur l'ordonnance : « Délivrance en une seule fois »
	Hydromorphone Oxycodone	Gélules LP : <i>Sophidone LP</i> Comprimé LP : <i>Oxycontin LP</i>	Ordonnance sécurisée : – 14 jours – 28 jours

Tableau 10.III. Posologie correspondant à 60 mg de sulfate de morphine *per os* LP (*Moscontin* ou *Skénan LP*).

Morphine <i>per os</i>	60 mg
Morphine IM ou IV	20 mg
Hydromorphone <i>per os</i>	8 mg
Fentanyl transdermique	25 µg/24 h

Oxycodone <i>per os</i>	30 mg
Nalbuphine IM	20 mg

Morphine

Chlorydrate de morphine

Le chlorydrate de morphine peut être utilisé *per os* sous forme de préparations mais est surtout prescrit en parentéral, soit en discontinu (voie IV ou sous cutanée, voie péridurale et intrathécale), soit en continu (voie intraveineuse à la seringue électrique, avec un perfuseur portable ou une pompe programmable : technique d'analgésie contrôlée par le patient [PCA]).

Sulfate de morphine

À LIBERATION PROLONGEE

Il existe deux spécialités (*Skenan* et *Moscontin*) ayant des dosages de 10 à 200 mg et se prescrivant en 2 prises par jour et une spécialité à une prise par jour (*Kapanol LP*). La forme *per os* LP sur 12 heures représente certainement la forme la plus prescrite dans les douleurs chroniques ou dans les douleurs aiguës, en relais d'une forme à libération immédiate.

À LIBERATION IMMEDIATE

L'*Actiskénan* (5 ou 10 mg) ou le *Sevredol* (10 ou 20 mg) sont des formes à libération immédiate très utiles pour réaliser une titration *per os* de morphine ou pour permettre des interdoses lors des traitements stables avec une forme LP.

Hydromorphone

Commercialisée sous le nom de *Sophidone* (gélules à 4, 8, 16 ou 24 mg), l'hydromorphone est une alternative à la morphine orale pouvant s'inscrire dans le concept de la rotation des opioïdes (cf. « **Quelques conseils pratiques** ») : 4 mg matin et soir sont équivalents à 30 mg matin et soir de sulfate de morphine LP.

Fentanyl transdermique

Les patches de *Durogesic* sont à 25, 50, 75 ou 100 µg. Ils sont indiqués dans les douleurs chroniques stables d'origine cancéreuse et s'intègrent dans le concept de la rotation des opioïdes. Le patch doit être posé selon des recommandations rigoureuses : sur une peau saine et sèche, sans poils ni plis ; il doit être changé toutes les 72 heures (noter sur la boîte et sur le patch la date et heure de pose) ; se méfier de la fièvre qui augmente le passage du fentanyl.

Il faut savoir qu'il faut en moyenne 48 heures pour que l'efficacité commence à apparaître : de ce fait, ce médicament est plutôt utilisé en relais d'un traitement *per os* qu'en début de traitement. Il faut utiliser la table spécifique d'équivalence de dose et savoir recourir à une forme immédiate de morphine en complément antalgique si nécessaire.

Principaux effets indésirables et contre-indications des opioïdes forts

Troubles digestifs

Il s'agit des nausées, vomissements, et constipation. Il faut systématiquement, et dès le début du traitement, prévenir la constipation grâce aux conseils hygiéno-diététiques (fibres alimentaires, hydratation) et à la co-prescription de un, et mieux deux, accélérateurs du transit (exemple : *Duphalac* et *Lansoÿl*). La prévention des nausées et vomissements fait appel à la dompéridone (*Motilium* ou *Péridys*), au métoclopramide (*Primperan*), au métopimazine (*Vogalène*) et très exceptionnellement aux antagonistes des récepteurs 5 H T 3 de la sérotonine.

Dépression respiratoire

Théoriquement, elle ne survient pas si les opioïdes sont prescrits correctement sans dose de charge, en augmentant progressivement les doses et s'il n'y a pas de surdosage (toujours être très prudent chez des sujets âgés), ni de contre-indication.

Il faut systématiquement surveiller la fréquence respiratoire (au moins 3 fois/jour et même toutes les heures lors d'une titration) chez les patients recevant un opioïde fort. Si la fréquence respiratoire est inférieure à 6 cycles/minute il faut immédiatement injecter 1/4 d'ampoule de *Narcan* à répéter jusqu'à une fréquence respiratoire de 10 cycles/minutes. Un médecin doit systématiquement être appelé.

Autres effets indésirables

La sédation, la somnolence sont fréquentes : il faut en avertir le patient.

Une confusion mentale et une dysphorie peuvent apparaître : elles sont fréquentes chez le sujet âgé.

La rétention d'urine est possible et la diurèse doit être surveillée. La sécheresse buccale et le prurit sont possibles.

Contre-indications

- Insuffisance respiratoire ou hépatique.

- État dépressif.
- Traumatisme et hypertension crâniens.
- Intoxication alcoolique et *delirium tremens*.
- Syndrome abdominal aigu d'étiologie inconnue.
- Enfant de moins de 30 mois en théorie
- Allaitement.

Quelques conseils pratiques

Accoutumance et dépendance

La tolérance ou accoutumance est la nécessité d'augmenter les doses pour maintenir l'effet thérapeutique. Elle peut être prévenue par la rotation des opioïdes.

La dépendance psychique (conduite toxicomaniaque) est exceptionnelle lorsque la prescription médicale est correcte, surtout pour les douleurs cancéreuses ou aiguës. Pour les douleurs chroniques non cancéreuses, le risque est certainement plus élevé, d'où la nécessité de suivre des règles rigoureuses de prescription (recommandations de Limoges).

La dépendance physique explique la nécessité systématique de diminution progressive des doses pour éviter le syndrome de sevrage.

Posologie

Face à une douleur aiguë, pour obtenir une analgésie rapidement, il est utile de recourir à une technique de titration par voie orale avec les formes à libération immédiate ou par voie parentérale avec la technique de PCA ou analgésie contrôlée par le patient.

La posologie à atteindre est celle nécessaire au soulagement du patient, dans le respect des règles de prescription et la limite de la tolérance du traitement.

Pour les douleurs chroniques, se référer aux recommandations de Limoges.

Recommandations de Limoges

Ces recommandations guident le rhumatologue dans la prescription de la morphine.

PREALABLE

Le but n'est pas d'inciter à une utilisation imprudente de la morphine mais d'aider le clinicien à son bon usage quand il a décidé d'y recourir.

La morphine n'est qu'une des possibilités, mais est une possibilité, du traitement de la douleur non cancéreuse en rhumatologie.

SELECTION DES PATIENTS ET EVALUATION INITIALE

Pourront être traités par la morphine : les patients douloureux chroniques non ou insuffisamment soulagés par les thérapeutiques usuelles de la pathologie antérieurement définie (dégénérative, inflammatoire, etc.).

L'évaluation initiale comprendra :

- la synthèse de l'histoire de la maladie et des thérapeutiques entreprises ;
- un avis psychiatrique spécialisé dans le cas de pathologies mal définies, de sujet très jeune, d'abus médicamenteux, de suspicion de troubles psychiatriques ;
- une évaluation de la douleur et de son retentissement (échelles et indices appropriés).

Ne seront pas traités par la morphine : les patients dont les symptômes ne sont pas médicalement expliqués (troubles idiopathiques) ou les patients atteints de troubles caractériels sévères ou psychosociaux prédominants.

MISE EN ROUTE PRATIQUE D'UN TRAITEMENT

Une information sera donnée au patient et à ses autres médecins sur les buts, les modalités et les effets indésirables potentiels du traitement.

Les buts du traitement seront définis conjointement par le patient et son médecin, qui prendra la responsabilité de la prescription de morphine.

La dose initiale préconisée se situera entre 10 à 30 mg de sulfate de morphine à libération prolongée, administrée par voie orale deux fois par jour à horaire fixe, en tenant compte du terrain. Les posologies faibles seront instituées chez les sujets âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques.

Un ajustement posologique se fera par paliers (lors de chaque consultation prévue) en augmentant au plus de 50 % la dose journalière.

Une surveillance rapprochée, au minimum à J14 et J28, sera instituée pour apprécier les effets indésirables et l'efficacité de la morphine jusqu'à obtention d'une posologie optimale.

Un complément antalgique sera prescrit dans le cas de douleurs fluctuantes (paracétamol, morphine à libération immédiate, etc.).

Une prévention de la constipation sera réalisée systématiquement à l'instauration du traitement (mesures hygiénodététiques et laxatifs).

ÉVALUATION ET SUIVI DU TRAITEMENT

À chaque visite, on recherchera des signes orientant vers un mésusage, un abus ou une dépendance psychique. Toute augmentation trop rapide des doses doit faire reconsidérer l'indication du traitement. En cas de décision d'arrêt, on diminuera progressivement et on recherchera les signes de sevrage.

CO-ANALGESIQUES

Les co-analgésiques sont des médicaments ayant une action antalgique mais non initialement proposés comme antalgiques. Les AINS et les corticoïdes sont de puissants co-analgésiques. Les antidépresseurs sont aussi des co-analgésiques. Ils sont surtout utiles pour lutter contre les douleurs neuropathiques.

Il est habituel de recourir en première intention aux antidépresseurs tricycliques et, en cas d'échec ou d'intolérance de ces derniers, d'essayer un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Les antiépileptiques sont aussi des co-analgésiques dédiés aux douleurs neuropathiques.

Points clés

- L'évaluation globale de la douleur est le pré-requis indispensable à la prise en charge de la douleur
- L'objectif thérapeutique est d'adapter le niveau et la dose de l'antalgique à la douleur pour offrir une antalgie rapidement optimale
- Il faut réévaluer régulièrement la douleur pour adapter l'antalgique ou arrêter le traitement lorsque la symptomatologie le permet.