

# Partie VII

## Pathologie neurologique et psychiatrique

Coordinateur : C. Fernandez

### PLAN DE LA PARTIE

31	Traitement de la douleur .....	539
32	Traitement de la migraine.....	567
33	Traitement des épilepsies .....	587
34	Traitement de la maladie de Parkinson .....	611
35	Traitement de la maladie d'Alzheimer.....	627
36	Traitement de l'insomnie .....	637
37	Traitement de l'anxiété .....	647
38	Traitement de la dépression (unipolaire).....	665
39	Traitement des troubles bipolaires.....	693
40	Traitement de la sclérose en plaques .....	715
41	Traitement de l'accident vasculaire cérébral .....	735



## Traitement de la douleur

Jeremy Jost, Pascale Vergne-Salle, Philippe Bertin, Voa Ratsimbazafy<sup>1</sup>

### PLAN DU CHAPITRE

Généralités . . . . .	539	Conseils au patient et éducation thérapeutique . . . . .	563
Critères de choix thérapeutique . . . . .	548		
Optimisation thérapeutique . . . . .	552		

### POINTS CLÉS

- Avant l'instauration du traitement antalgique, évaluer l'intensité de la douleur par l'échelle choisie pour un patient donné (EVA, EN ou EVS, algoplus pour le sujet âgé non communiquant).
- Répéter l'évaluation de façon rapprochée pour adapter le traitement.
- Privilégier la voie orale.
- Administrer à heures fixes (en dehors des interdoses).
- Prévoir des interdoses pour les accès douloureux.
- Tenir compte de la pharmacocinétique des antalgiques.
- Adapter les posologies au terrain (âge, fonction rénale, hépatique, respiratoire, etc.).
- Prévenir et rechercher les effets indésirables.
- Tenir compte de la potentialisation des effets indésirables avec les autres traitements.
- Éduquer le patient et, si besoin, son entourage, pour éviter un mésusage.

L'Association internationale de l'étude de la douleur a proposé la définition suivante de la douleur : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion ».

Cette définition paraît la plus satisfaisante car elle intègre la dimension affective et émotionnelle à la dimension sensorielle et rend compte de l'ensemble des mécanismes générateurs de la douleur qui peuvent être d'origine physique ou psychologique.

Ainsi, un même stimulus douloureux est ressenti différemment selon les individus et, chez le même individu, selon le contexte de survenue.

La douleur peut être aiguë, chronique ou chronique émaillée d'accès paroxystiques douloureux et peut avoir diverses

origines : somatiques, viscérales, neuropathiques et/ou psychogènes. La douleur est propre à chaque individu, exprimée de manière variable. Il n'y a pas de corrélation entre les lésions et la sévérité de la douleur. Elle est la principale cause de morbidité dans le monde, avec une prévalence estimée à 79 % en Europe. La douleur chronique affecte entre 19 et 50 % des Européens, et cette prévalence augmente avec l'âge. Selon les pronostics, la prévalence de la douleur chronique va augmenter davantage en raison du vieillissement de la population et de la fréquence croissante d'affections comorbides telles que le diabète, les troubles musculosquelettiques et l'obésité.

### Généralités

La littérature rapporte de nombreuses classifications relatives aux douleurs et aux traitements antalgiques, avec généralement trois paliers (de I à III, de la plus faible à la plus forte) pour la classification des douleurs, et trois niveaux (de 1 à 3, du plus faible au plus fort) pour la classification des antalgiques, sans que la concordance soit parfaite entre lesdits paliers. Aussi est-il important, lorsqu'on parle de classification, de préciser s'il s'agit de celle des douleurs ou de celle des antalgiques.

### Classification temporelle

#### Douleur aiguë

Elle est définie comme récente, transitoire, provoquée par une agression aiguë, par exemple une brûlure. Elle est due à un excès de nociception et met en jeu le réflexe de sauvegarde de l'individu, afin qu'il réagisse, par exemple, par un mouvement de retrait. La douleur aiguë déclenche les mécanismes de stress. On la rencontre surtout en traumatologie et en situations postopératoires.

#### Douleur chronique

La douleur aiguë peut se prolonger et devenir un syndrome. On parle de douleur chronique lorsqu'elle se prolonge

<sup>1</sup> Chapitre rédigé par Michel Luyckx, dans l'édition précédente.

plusieurs semaines (à partir de 3 mois). Elle perd alors sa fonction d'alerte. Elle est anxieuse, associée à des troubles de l'appétit et des pertes de sommeil, devient la préoccupation dominante du patient et entraîne, à la longue, une dépression.

## Classification selon le type de douleurs

### Douleurs nociceptives

Elles proviennent de la stimulation excessive des récepteurs périphériques de la douleur, appelés nocicepteurs, et font suite à :

- des lésions tissulaires (traumatisme, brûlure, etc.);
- une inflammation;
- une ischémie.

### Douleurs neuropathiques

Elles sont induites par des lésions du système nerveux :

- périphérique (douleur des amputés, neuropathie périphérique du diabétique et de l'alcoolique, douleurs post-zostériennes, etc.);
- central (accident vasculaire thalamique, paraplégie, compression, etc.).

### Douleurs dysfonctionnelles

Elles ne relèvent ni d'excès de nociception, ni de lésions du système nerveux et ne peuvent être classées.

## Physiopathologie

La transmission douloureuse se fait sur 3 étages, depuis la périphérie vers le cerveau. L'élaboration de l'influx nerveux se fait au niveau du nocicepteur périphérique, il chemine ensuite par les fibres afférentes jusqu'au niveau médullaire où son relais et sa modulation sont assurés. L'influx arrivant ainsi au niveau cérébral est intégré comme une douleur après avoir subi des mécanismes de régulation qui mettent en jeu certains phénomènes amplificateurs et d'autres, freinateurs.

### Mécanismes périphériques

Des nocicepteurs peuvent être activés ou sensibilisés par des stimuli mécaniques (pression), thermiques (chaleur, froid) ou chimiques (substances algogènes). Ces nocicepteurs sont situés en périphérie dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans la paroi des viscères.

Les nocicepteurs activés vont générer des messages qui seront véhiculés par deux types de fibres : les fibres A $\delta$  (douleur aiguë de type pincement, piqûre), peu myélinisées, et C (douleur diffuse), non myélinisées. Ces nocicepteurs qui sont en général des chémorécepteurs vont être activés ou sensibilisés par des médiateurs libérés à leur proximité. Les lésions tissulaires peuvent entraîner la libération d'ions H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et activer les nocicepteurs. L'inflammation, par libération de prostaglandines (PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub>), de leucotriènes (LTB<sub>4</sub>) et de bradykinine, peut sensibiliser des nocicepteurs aux ions H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>. Les nocicepteurs peuvent également libérer la substance P qui autoentretient leur activation. Ils peuvent enfin entraîner une dégranulation mastocytaire, libérant ainsi histamine et sérotonine qui pourront, à leur tour, activer les nocicepteurs.

### Mécanismes médullaires

Les fibres afférentes A $\delta$  et C vont atteindre le SNC dans la substance grise de la moelle épinière, au niveau des racines rachidiennes postérieures. Le relais est alors pris par des neurones spinaux (médullaires) qui transmettent les messages nociceptifs vers les centres supérieurs : le faisceau spinothalamique se projette vers les régions latérales et médianes du thalamus, le faisceau spinoréticulaire vers la formation réticulée au niveau bulbaire, et le faisceau spino-ponto-mésencéphalique vers le mésencéphale.

Les enképhalines (ligands endogènes) se fixent sur les récepteurs opioïdes situés au niveau présynaptique des fibres afférentes A $\delta$  et C et bloquent la libération de substance P, empêchant ainsi la transmission du message nociceptif à l'étage médullaire.

D'autres médiateurs, comme la somatostatine, le *Vaso-Intestinal Peptid* (VIP), les acides aminés excitateurs (glutamate) peuvent aussi jouer le rôle de neuromédiateurs au niveau médullaire.

### Mécanismes supraspinaux

Les messages nociceptifs arrivant au niveau des centres supérieurs provoquent par les relais :

- bulbaires, des réactions motrices et d'éveil;
- mésencéphaliques, des réactions émotionnelles;
- thalamiques, des réactions motrices et émotionnelles, la sensation d'intensité et de localisation de la douleur.

### Systèmes de contrôle

La douleur survient lorsqu'il y a rupture de l'équilibre entre les messages nociceptifs excitateurs et inhibiteurs, le message excitateur prenant alors le dessus.

Plusieurs types de contrôles peuvent être distingués :

- *le contrôle segmentaire* : les afférences cutanées de type A $\alpha$  et A $\beta$  (grosses fibres) qui sont à l'origine des sensations tactiles légères peuvent inhiber au niveau médullaire la transmission des influx nociceptifs (d'où l'utilisation des techniques de neurostimulation de faible intensité et de fréquence élevée pour combattre la douleur);
- *le contrôle d'origine supraspinale* : à partir du tronc cérébral (mésencéphale, bulbe) se projettent des voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrénergiques qui permettent la libération d'endorphines.

## Médicaments utilisés

Sur le plan sémantique, on peut retenir que les antalgiques (*antidouleur*) combattent la douleur tandis que les analgésiques (compte tenu du « a » privatif) suppriment la douleur. De fait, on pourrait utiliser ce dernier terme pour les principes actifs les plus puissants et notamment les opioïdes forts.

### Classification des antalgiques

Les différents médicaments utilisés dans le traitement de la douleur (et actuellement commercialisés en France) sont présentés dans les tableaux 31.1 à 31.4 et la figure 31.1.

Tableau 31.1 Antalgiques non opioïdes non associés.

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage	
<b>Antalgiques purs</b>				
Floctafénine	Idarac®	Comprimés	200 mg	
Néfopam	Acupan®	Solution injectable IM/IV	20 mg/2 mL	
<b>Antalgique antipyrétique</b>				
Paracétamol	Claradol caféine®	Comprimés	500 mg	
		Dafalgan®	Gélules, comprimés	500 et 1 000 mg
	Doliprane®	Sachets	80, 150 et 250 mg	
		Solution buvable	3 %	
		Suppositoires	80, 150, 300 et 600 mg	
		Dolko®	Sachets	100, 150, 200 et 300 mg
	Comprimés		500 et 1 000 mg	
	Suppositoires		80, 150, 200, 300 et 1 000 mg	
	Suspension buvable (sans sucre)		2,4 %	
	Efferalgan®	Comprimés effervescents	500 et 1 000 mg	
		Sachets	80, 150 et 250 mg	
		Solution buvable	3 %	
	Expandox®	Géluprane®	Suppositoires	80, 150 et 300 mg
			Comprimés	500 mg
	Géluprane®	Paralyoc®	Gélules, sachets	500 mg
Lyophilisats oraux			250 et 500 mg	
Perfalgan®		Solution pour perfusion	500 et 1 000 mg (10 mg/mL)	
<b>Antalgiques antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>				
Acide acétylsalicylique	Aspégic®	Sachets	100, 250, 500 et 1 000 mg	
		Solution injectable IM/IV	500 et 1 000 mg	
	Aspirine UPSA®	Comprimés effervescents	500 et 1 000 mg	
		Gélules	325 mg	
	Aspirisucré®	Comprimés	400 mg	
	Catalgine®	Sachets	100 et 250 mg	
Claragine®	Comprimés effervescents	1 000 mg		
Fénoprophène	Nalgésic®	Comprimés	300 mg	
Ibuprofène	Advil®	Comprimés	100 et 200 mg	
		Suspension buvable	20 mg/mL	
	Advilcaps®	Capsules	200 et 400 mg	
	Antarène®	Comprimés	100, 200 et 400 mg	
		Suspension buvable	20 mg/mL	
	Expanfen®	Comprimés	200 mg	
	Gelufen®	Gélules	200 mg	
	Nureflex®	Comprimés	200 mg	
		Gélules LP	300 mg	
		Suspension buvable	20 mg/mL	
	Nurofen®, Nurofentabs®, Nurofenflash		Comprimés orodispersibles, capsules	200 et 400 mg
Spifen®			Comprimés	200 mg
Upfen®			Comprimés, comprimés effervescents	200 mg
Kétoprophène	Toprec®	Comprimés	25 mg	
		Sirop	1 mg/mL	
Diclofénac	Voltarendolo®	Comprimés	12,5 mg	
Acide méfénamique	Ponstyl®	Gélules	250 mg	
Naproxène	Alève®	Comprimés	220 mg	

(Suite)

Tableau 31.1 Suite.

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
<b>Antalgique anti-inflammatoire inhibiteur préférentiel de COX 2</b>			
Nimésulide	Nexen®	Comprimés, sachets	100 mg
<b>Antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs sélectifs de COX 2</b>			
Célécoxib	Celebrex®	Comprimés, granules	100 et 200 mg
	Onsenal®	Gélules	400 mg
Étoricoxib	Arcoxia®	Gélules	30 et 60 mg
Parécoxib	Dynastat®	Solution injectable IV/IM	20 et 40 mg

Tableau 31.2 Antalgiques opioïdes faibles.

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
<b>Codéine et dérivés</b>			
Dihydrocodéine	Dicodin LP®	Comprimés	60 mg
Codéine	Codenfan®	Sirop	1 mg/mL
Codéine associée	Antarène Codéine®	Comprimés	30 mg + ibuprofène 200 mg 60 mg + ibuprofène 400 mg
	Aspégic Codéine®	Sachets	25 mg + aspirine 500 mg
	Claradol Codéine®	Comprimés	20 mg + paracétamol 500 mg
	Codoliprane®	Comprimés	20 mg + paracétamol 400 mg
	Dafalgan Codéine®	Comprimés	30 mg + paracétamol 500 mg
	Efferalgan Codéine®, Paracétamol Codéine®	Comprimés effervescents	30 mg + paracétamol 500 mg
	Klipal Codéine®	Comprimés	25 mg + paracétamol 300 mg 50 mg + paracétamol 600 mg
	Lindilane®	Comprimés	25 mg + paracétamol 400 mg
	Prontalgine®	Comprimés	20 mg + caféine 50 mg + paracétamol 400 mg
<b>Tramadol</b>			
Tramadol	Biodalgic®	Comprimés effervescents	50 mg
	Contramal®	Gélules	50 mg
		Solution buvable	100 mg/mL
		Solution injectable IV	100 mg/2 mL
	Contramal LP®	Comprimés LP	100, 150 et 200 mg
	Monoalgic LP®	Comprimés	100, 200 et 300 mg
	Monocrixo LP®	Gélules	100, 150 et 200 mg
	Monotramal LP®	Comprimés	100, 200 et 300 mg
	Orozamudol®	Comprimés orodispersibles	50 mg
	Topalgic®	Gélules	50 mg
		Solution buvable	100 mg/mL
		Solution injectable IV	100 mg/2 mL
	Topalgic LP®	Comprimés	100, 150 et 200 mg
	Zamudol®	Gélules	50 mg
Zamudol LP®	Gélules LP	100, 150 et 200 mg	
Zumalgic®	Comprimés effervescents	50 et 100 mg	
Tramadol associé	Ixprim®, Zaldiar®	Comprimés	37,5 mg + paracétamol 325 mg

Tableau 31.3 Antalgiques opioïdes forts.

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
<b>Agonistes purs</b>			
Fentanyl	Durogesic®, Matrifen®	Dispositifs transdermiques matriciels LP	12, 25, 50, 75 et 100 µg/h
	Actiq®	Comprimés à libération transmuqueuse gingivofugale (application active)	200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 et 1600 µg
	Abstral®	Comprimés sublinguaux	100, 200, 300, 400, 600 et 800 µg
	Effentora®	Comprimés à libération transmuqueuse gingivofugale (application passive)	100, 200, 400, 600 et 800 µg
	Instanyl®	Solution transmuqueuse nasale	50, 100 et 200 µg
	Fentanyl®	IV (anesthésiologie), péridurale	100 et 500 µg
Hydromorphone	Sophidone LP®	Gélules à microgranules LP	4, 8, 16 et 24 mg
Morphine orale	Actiskenan®	Gélules LI	5, 10, 20 et 30 mg
	Morphine Cooper®	Solution buvable	10 et 20 mg
	Moscontin LP®	Comprimés matriciels LP	10, 30, 60, 100 et 200 mg
	Oramorph®	Solution buvable	20 mg/mL
	Sevredol®	Comprimés LI	10 et 20 mg
	Skenan LP®	Gélules à microgranules LP	10, 30, 60, 100 et 200 mg
Morphine injectable	Morphine®	Solution injectable SC/IV	0,5 mg/5 mL, 1 mg/1 mL, 10 mg/1 mL, 20 mg/1 mL, 50 mg/5 mL, 100 mg/10 mL, 200 mg/10 mL, 400 mg/10 mL et 500 mg/10 mL
Opium + paracétamol	Lamaline®	Gélules, suppositoires	
Péthidine	Péthidine Renaudin®	Solution injectable IM/IV	100 mg/2 mL
Oxycodone	Oxynorm®, Oxynormo®	Gélules LI, comprimés orodispersibles	5, 10 et 20 mg
	OxicontinLP®	Comprimés matriciels LP	10, 20, 40, 80 et 120 mg
<b>Agonistes partiels</b>			
Buprénorphine	Temgésic®	Comprimés sublinguaux	0,2 mg
		Solution injectable	0,3 mg/mL
Nalbuphine	Nubain® et génériques	Solution injectable SC/IM/IV	20 mg/2 mL

Tableau 31.4 Protoxyde d'azote.

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Oxygène 50 % + protoxyde d'azote 50 %	Kalinox®, Medimix®	Inhalation	2, 5, 15 et 20 L

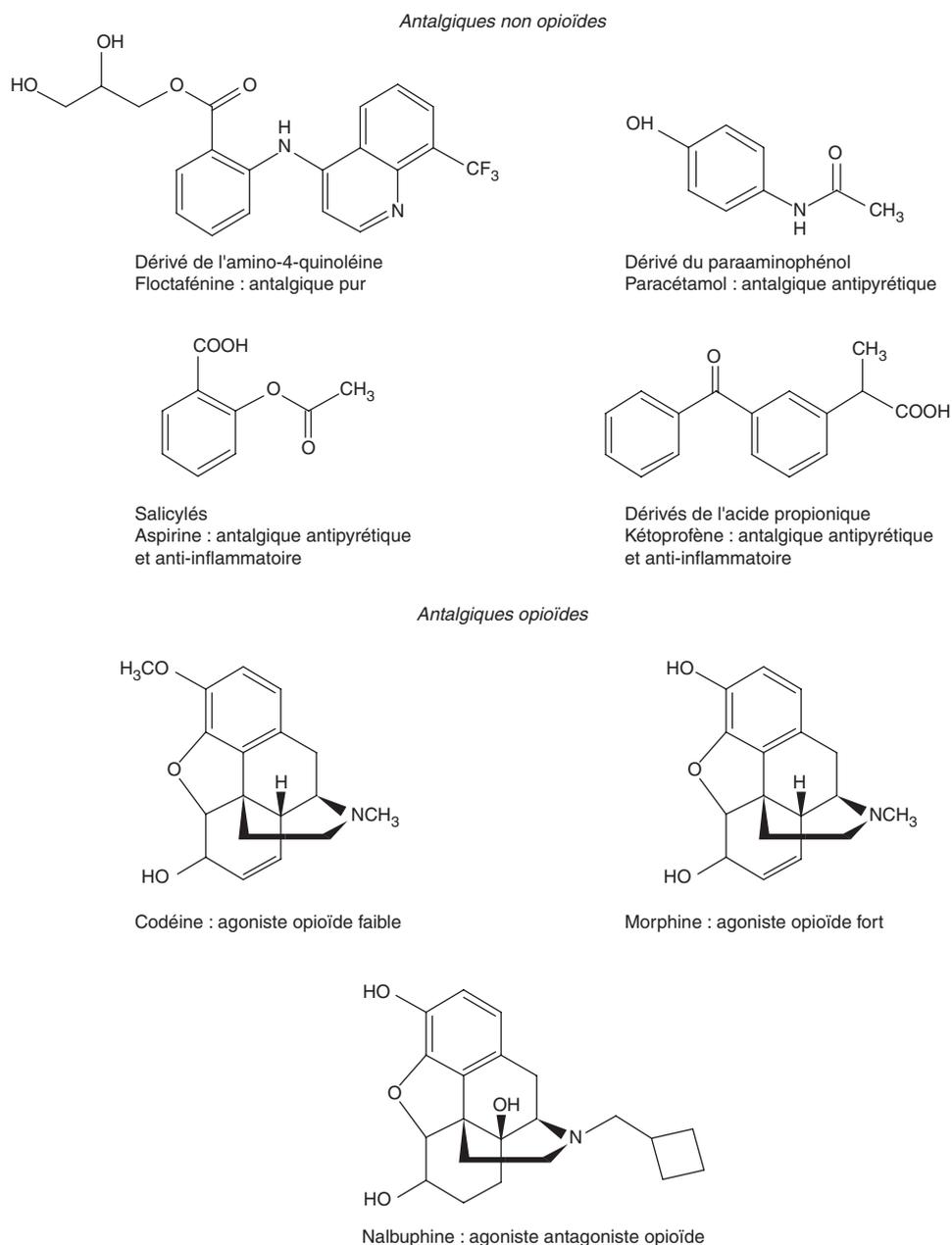
**Mécanismes d'action**  
Antalgiques non opioïdes

Dans une classification antérieure, le palier 1 des antalgiques comprenait les antalgiques « périphériques », leur

action se situant principalement au niveau des lésions tissulaires. L'action centrale d'un antalgique majeur de ce palier, le paracétamol, a été mise en évidence.

Le paracétamol se différencie des autres antalgiques non opioïdes par une meilleure pénétration dans le cerveau, d'où un effet central prédominant :

- inhibition des cyclo-oxygénases (COX) cérébrales;
- probable stimulation de la voie sérotoninergique descendante inhibitrice (stimulation des récepteurs sérotoninergiques des interneurons inhibiteurs de la corne dorsale de la moelle);
- l'un de ses métabolites serait un activateur du TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid-1*), récepteur-canal



**Fig. 31.1** Structure des antalgiques.

cationique dont l'activation prolongée conduirait à une désensibilisation et à un effet antalgique.

Aussi, la classification selon la parenté structurale ou non des antalgiques à la morphine est plus appropriée que celle reposant sur les sites d'action.

La plupart des antalgiques non opioïdes agit en inhibant les cyclo-oxygénases et donc la synthèse des prostaglandines. Il en résulte une diminution de la sensibilisation des fibres Aδ et C aux médiateurs algogènes (histamine, sérotonine, bradykinine, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, etc.).

Ces dérivés ont une action antalgique limitée par un effet plafond. Certains d'entre eux possèdent également des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Parmi les antalgiques non opioïdes, on distingue :

- les antalgiques non opioïdes purs : floctafénine et néfopam ;
- les antalgiques antipyrétiques : paracétamol ;
- les antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires non stéroïdiens ; salicylés (aspirine), dérivés arylcarboxyliques (fénoprofène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac), fénamates (acide méfénamique) ;
- les antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs préférentiels de COX 2 : nimésulide ;
- les antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs sélectifs de COX 2 : célécoxib, étoricoxib, parécoxib.

### Antalgiques opioïdes

Ils ont une action centrale :

- action spinale : ils agissent en se fixant sur les récepteurs opioïdes au niveau médullaire et freinent la transmission du message nociceptif en inhibant la libération de substance P ;
- action supraspinale : en se fixant sur les récepteurs opioïdes au niveau du SNC, ils augmentent le contrôle inhibiteur exercé par les structures supraspinales sur la totalité des neurones nociceptifs.

Ces antalgiques possèdent également une action périphérique. C'est la raison pour laquelle le terme d'antalgique opioïde est préférable à celui d'antalgique central. Ces antalgiques opioïdes se fixent tous sur les récepteurs opiacés, mais avec des affinités variables selon les produits et les types de récepteurs.

Les récepteurs  $\mu$  seraient responsables de l'analgésie spinale et supraspinale, de l'euphorie, de la constipation de la dépression respiratoire et des phénomènes de dépendance physique. Les récepteurs  $\kappa$  seraient responsables de l'analgésie spinale, de la sédation et du myosis. Les récepteurs  $\delta$  seraient responsables de l'analgésie en modulant les effets du récepteur  $\mu$ , et seraient responsables des dysphories et des hallucinations.

Les ligands opioïdes peuvent être séparés en :

- agonistes. Ils activent les récepteurs  $\mu$  et ont un effet dose-dépendant :
  - agonistes purs de faible activité : codéine, dihydrocodéine, tramadol (tous les opioïdes du palier 2) ;
  - agonistes purs de forte activité : morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone, péthidine ;
- agonistes antagonistes et agonistes partiels de forte activité : respectivement nalbuphine et buprénorphine. Ils se fixent sur les récepteurs opioïdes et entraînent une activité antalgique, mais ayant une affinité plus forte que celle de la morphine pour ces récepteurs, ils déplacent cet agoniste et diminuent son action. L'activité antalgique de ces produits est caractérisée par un effet plafond ;
- antagonistes : naloxone, naltrexone. Ils permettent de diminuer ou supprimer l'action des agonistes.

Des travaux sur les récepteurs ont récemment été conduits en vue d'optimiser l'effet thérapeutique des opioïdes, en jouant notamment sur les interactions les plus favorables entre les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ , mais pas exclusivement. C'est ainsi qu'un triple agoniste, le DPI-125, est en développement.

### Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) : effet analgésique majeur

Le protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) est un gaz anesthésique inhalé possédant des propriétés analgésiques à faible concentration. Le MEOPA induit une sédation consciente par inhalation, facilitant les procédures diagnostiques (ponctions chez l'enfant, ponctions sternales, injections particulièrement douloureuses) et les traitements locaux algogènes (pansements d'escarres, soins du pied diabétique, extractions dentaires, etc). Il est largement utilisé dans les services d'anesthésie, d'obstétrique, d'urgences pédiatriques d'hématologie, d'odontologie, etc. Le MEOPA est facile à administrer, au lit du patient, à l'aide d'un masque facial ou simplement nasal si l'accès à la bouche est nécessaire (odontologie). Le contrôle

de l'analgésie par un professionnel de santé est rapide, les effets disparaissant en quelques secondes après le retrait du masque. La conscience est maintenue intacte et permet un échange de contrôle entre le patient et le soignant.

### Médicaments n'appartenant pas strictement à la classe des antalgiques mais utilisés dans les douleurs neurogènes (ou neuropathiques ou de désafférentation)

Ces médicaments peuvent, seuls ou associés, diminuer la douleur. Il s'agit principalement des antidépresseurs tricycliques ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, d'anticonvulsivants.

Les antidépresseurs, par leur action sérotoninergique, permettent la stimulation par la sérotonine des fibres  $A\alpha$  et  $A\beta$  inhibitrices des voies de la douleur.

Les anticonvulsivants, par leur action gabaergique, permettent de diminuer le message exciteur nociceptif transmis par les fibres C et  $A\delta$ .

Le tiapride, neuroleptique, est également utilisé dans le traitement des algies intenses et rebelles.

Certains de ces médicaments possèdent une AMM pour leurs propriétés antalgiques et figurent dans le tableau 31.5.

### Pharmacocinétique

#### Antalgiques non opioïdes

##### Paracétamol

**Résorption** *Per os* et par voie rectale, la résorption est rapide (pic obtenu entre 30 et 90 minutes après la prise) et forte (biodisponibilité > 80 %). Elle est diminuée par la prise d'aliments et par la position allongée. Le paracétamol est également utilisé par voie injectable (*Perfalgan*<sup>®</sup>).

**Distribution** Très faible liaison protéique plasmatique expliquant la faible interférence pharmacocinétique avec les molécules se liant fortement à l'albumine plasmatique, à la différence des salicylés. Volume de distribution relativement faible, de 0,9 L/kg.

**Métabolisation** Forte biotransformation hépatique en dérivés glyco- et sulfoconjugués inactifs. En cas d'intoxication, la N-acétyl para-benzoquinone-imine (NAPBQI), métabolite toxique, est formée en grande quantité et sature les capacités de fixation du glutathion réduit. Ce métabolite se fixe alors sur les macromolécules de la cellule hépatique et entraîne une nécrose hépatique. L'antidote est la N-acétylcystéine (Fluimucil<sup>®</sup>).

Le métabolite NAPBQI, exerçant un effet inhibiteur sur des enzymes du cycle de la vitamine K (la gammacarboxylase vitamine K-dépendante en particulier), est à l'origine de la potentialisation de l'effet des AVK et nécessite une surveillance de l'INR à partir de 4 jours de traitement dès 2 g/j de paracétamol. Cette augmentation de l'INR a été objectivée par un essai clinique chez une quarantaine de patients stables sous warfarine.

**Élimination** 90 % d'élimination sous forme de métabolites inactifs en 24 heures et temps de demi-vie plasmatique court (2 à 4 heures) qui augmente en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

**Tableau 31.5 Médicaments n'appartenant à la classe des antalgiques mais utilisés dans les douleurs neurogènes.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
<b>Antidépresseurs</b>			
Amitriptyline	Laroxyl®	Comprimés	25 et 50 mg
		Solution buvable	40 mg/mL
		Solution injectable IM/IV	50 mg/2 mL
Imipramine	Tofranil®	Comprimés	25 mg
<b>Anticonvulsivants</b>			
Carbamazépine	Tégrétol®	Comprimés	200 mg
		Comprimés LP	200 et 400 mg
		Suspension buvable	20 mg/mL
Phénytoïne	Dihydan®	Comprimés	100 mg
Gabapentine	Neurontin®	Comprimés	600 et 800 mg
		Gélules	100, 300 et 400 mg
<b>Neuroleptique</b>			
Tiapride	Tiapridal®	Comprimés	100 mg

### Aspirine

**Résorption** La résorption par voie orale a lieu dans l'estomac et dans la partie terminale de l'intestin grêle. Sa vitesse varie selon la forme galénique :

- forme soluble (acétylsalicylate de lysine) administrée sous forme liquide : pic plasmatique en 15 minutes ;
- forme orale effervescente : pic plasmatique en 20 minutes ;
- forme comprimé : pic plasmatique en 2 à 4 heures.

**Distribution** Fixation importante (80 à 95 %) sur les protéines plasmatiques entraînant de nombreuses interactions médicamenteuses. Volume de distribution très faible (0,16 L/kg).

**Métabolisation** Les estérases plasmatiques hépatiques et érythrocytaires hydrolysent rapidement l'aspirine en acide salicylique actif.

**Élimination** Principalement urinaire sous forme de métabolites conjugués. Le temps de demi-vie plasmatique est compris entre 3 et 5 heures pour l'acide salicylique. Il est compris entre 15 et 30 minutes pour l'aspirine. La clairance plasmatique totale augmente avec le pH urinaire.

### Dérivés arylcarboxyliques

Ce sont des acides faibles lipophiles qui possèdent le même profil pharmacocinétique (sauf pour l'élimination).

**Résorption** Biodisponibilité importante.

**Distribution** Forte liaison protéique plasmatique (60 à 95 %) et faible volume de distribution (0,1 L/kg).

**Métabolisation** Hépatique.

**Élimination** Rénale, la rapidité est variable selon les produits.

### Coxibs

**Résorption** Forte biodisponibilité par voie orale.

**Distribution** Forte liaison aux protéines plasmatiques (85–97 %).

**Métabolisation** Hépatique.

**Élimination** Rénale, demi-vie comprise entre 12 et 17 heures.

### Antalgiques opioïdes faibles

#### Codéine

**Résorption** Par voie orale, 70 % de résorption au niveau intestinal. Cette résorption est rapide, le pic plasmatique est obtenu après une heure.

**Distribution** Faible fixation aux protéines plasmatiques.

**Métabolisation** Rapide au niveau hépatique en dérivés glycuronoconjugués et en morphine. La codéine, qui a une très faible activité sur les récepteurs  $\mu$ , doit ses propriétés antalgiques à sa transformation en morphine. Cependant, cette voie métabolique est perturbée chez 10 % des sujets, expliquant des variations interindividuelles.

**Élimination** La demi-vie plasmatique varie entre 2,5 et 3 heures ; sa durée d'action antalgique est de 4 à 6 heures.

#### Tramadol

**Résorption** Importante (90 %) avec un pic plasmatique à 2 heures par voie orale.

**Distribution** Faible liaison protéique plasmatique.

**Métabolisation** Hépatique par déméthylation. Il existe de grandes variations interindividuelles dans la formation du O-desméthyltramadol, métabolite plus puissant que la molécule mère.

**Élimination** Urinaire, à 70 % sous forme métabolisée. Le temps de demi-vie du tramadol et du O-desméthyltramadol est de 8 heures. Il existe des formes à libération prolongée permettant 2 prises/j (Contramal LP®) ou 1 seule prise/j (Monocrixo LP®).

## Antalgiques opioïdes forts (analgésiques)

### Fentanyl

**Résorption** Par voie transdermique (Durogesic®), avec la première forme galénique ayant permis l'usage de cette molécule 100 fois plus puissante que la morphine dans le traitement de la douleur. Le très important effet de premier passage hépatique, rendant impossible le traitement antalgique par voie orale, est shunté avec le système transdermique. La libération prolongée du principe actif sur 72 heures permet l'utilisation d'un (ou plusieurs) dispositif(s) tous les 3 jours. Par cette voie, le *lag time* est égal à 2 heures et la concentration plasmatique maximale est obtenue après 24 heures, ce qui nécessite le recours à un antalgique d'action rapide lors de l'initiation du traitement. L'intensité de résorption cutanée est très variable ( $\pm 50\%$ ), selon l'épaisseur de la peau, sa température, les conditions de pose (peau sèche ou humide, rasée ou non, etc.).

Par voie transmuqueuse gingivofugale après administration active (Actiq®), la durée de la dissolution totale du comprimé est de 15 minutes, l'action antalgique apparaît après 5 minutes.

Par voie transmuqueuse nasale (Instanyl®), la grande biodisponibilité permet un soulagement rapide des accès douloureux paroxystiques chez le patient cancéreux. Cette rapidité d'action fait craindre un détournement de son utilisation.

**Métabolisation** Elle est hépatique et diminue beaucoup chez l'insuffisant hépatique et chez le sujet âgé.

**Élimination** Le temps de demi-vie apparent d'élimination plasmatique après retrait du dispositif transdermique est de 12 heures, limitant l'apparition d'un syndrome de sevrage. Par voie IV, la demi-vie d'élimination plasmatique varie entre 3 et 4 heures.

Par voie transmuqueuse (Actiq®), l'élimination est rapide avec une durée d'action antalgique de 2 à 4 heures.

### Hydromorphone

**Résorption** Par voie orale, résorption au niveau gastro-intestinal avec une élimination présystémique résultant en une biodisponibilité de l'ordre de 36 %.

**Distribution** Liaison aux protéines plasmatiques très faible, de l'ordre de 8 %.

**Métabolisme** Métabolisme hépatique en hydromorphone-3-glucuronide, dihydro-isomorphine et dihydromorphine.

**Élimination** Dans les urines, principalement en hydromorphone-3-glucuronide. Sa demi-vie d'élimination est de 2,5 heures; sa durée d'action antalgique est de 8 à 12 heures sous forme LP.

### Morphine

**Résorption** Par voie orale, sa biodisponibilité est très variable (de 10 à 50 %), en raison d'un fort métabolisme par premier passage hépatique. Les formes à libération prolongée à base de sulfate de morphine entraînent un pic variable obtenu au bout de 2 à 8 heures, selon les spécialités commer-

cialisées. La libération prolongée de la morphine se fait sur 12 heures (Moscontin LP®, Skenan LP®), ce qui permet une administration biquotidienne.

Par voie sous-cutanée, la résorption est complète.

**Distribution** La liaison aux protéines plasmatiques varie de 30 à 40 %.

**Métabolisation** La morphine est fortement métabolisée au niveau hépatique en morphine-3-glucuronide inactif, et en morphine-6-glucuronide et normorphine actifs.

**Élimination** Le morphine-6-glucuronide peut s'accumuler chez l'insuffisant rénal et entraîner une dépression respiratoire. Chez l'insuffisant hépatique, il convient également de diminuer les doses, en raison du déficit du catabolisme de la morphine.

Les formes orales à libération immédiate (Actiskenan®, Sevredol®) ou avec de la morphine immédiatement disponible pour la résorption (solution buvable) ont une demi-vie d'élimination courte de 4 heures correspondant à leur durée d'action antalgique.

Le temps de demi-vie plasmatique de la morphine, par voies IV et sous-cutanée, varie de 2 à 6 heures, imposant des administrations répétées (4 à 6/j) ou l'utilisation d'administration continue en pousse seringue électrique ou par un dispositif d'analgésie contrôlée par le patient (PCA).

### Oxycodone

**Résorption** Elle est rapide (30 à 60 minutes) pour la forme à libération immédiate (Oxynorm®) et plus lente (2 à 3 heures) pour la forme LP (Oxycontin LP®).

**Élimination** La durée d'action antalgique est de 3 à 5 heures pour Oxynorm®, et de 12 heures pour Oxycontin LP®.

## Agoniste antagoniste de forte activité

### Buprénorphine

**Résorption** Par voie orale, la buprénorphine n'est pratiquement pas résorbée, en raison d'un fort effet de premier passage hépatique. Il faut donc l'utiliser exclusivement par voie sublinguale. La biodisponibilité est alors de 50 à 70 %, avec un pic plasmatique obtenu après 2 à 3 heures. Par voie IM, le pic est atteint en 1 à 1,5 heure.

**Distribution** La fixation aux protéines plasmatiques est importante (96 %).

**Métabolisation** Forte métabolisation hépatique.

**Élimination** Elle est presque entièrement biliaire, 70 % de la dose est éliminée dans les selles. La durée d'action est de 6 à 8 heures pour la voie IM/IV, et de 8 à 12 heures pour la voie sublinguale.

## Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote

**Résorption** Très rapide, l'effet analgésique apparaît après 3 minutes.

**Élimination** Très rapide, l'effet disparaît dans les minutes qui suivent l'inhalation, le mélange est éliminé sous forme inchangée par voie pulmonaire.

### Critères de choix thérapeutique

Le choix d'un antalgique se fait principalement en fonction du type et de l'intensité de la douleur, mais en tenant compte de la population cible (pédiatrique, âgée) et du siège de la douleur à traiter (fig. 31.2). Le contexte de la prise en charge du patient (soins primaires, milieu hospitalier) et le lieu de cette prise en charge (service d'urgence, unités de soins intensifs) sont également à prendre en considération.

À tout moment, pour un patient donné, le poids d'un critère dans le processus décisionnel peut changer.

### Type de douleur comme critère de choix

#### Douleurs neuropathiques

Elles ne répondent pas ou peu aux antalgiques non opioïdes (AINS, paracétamol). Certains opioïdes tels que le tramadol

ou l'oxycodone peuvent avoir une efficacité sur les douleurs neuropathiques périphériques, notamment diabétiques ou post-zostériennes.

- Les douleurs neurogènes sont principalement traitées par :
- les antidépresseurs tricycliques pour les douleurs permanentes (amitriptyline, clomipramine, imipramine), à dose inférieure à la posologie antidépressive;
  - les anticonvulsivants (carbamazépine pour les douleurs fulgurantes, gabapentine pour les douleurs fulgurantes et permanentes), la prégabaline se révèle particulièrement polyvalente dans le traitement des douleurs neuropathiques;
  - les neuroleptiques (tiapride);
  - la neurostimulation;
  - les anesthésiques locaux comme la capsaïcine (Qutenza patch®) qui, dans la pratique clinique européenne, apporte un soulagement, soutenu, des douleurs avec une qualité

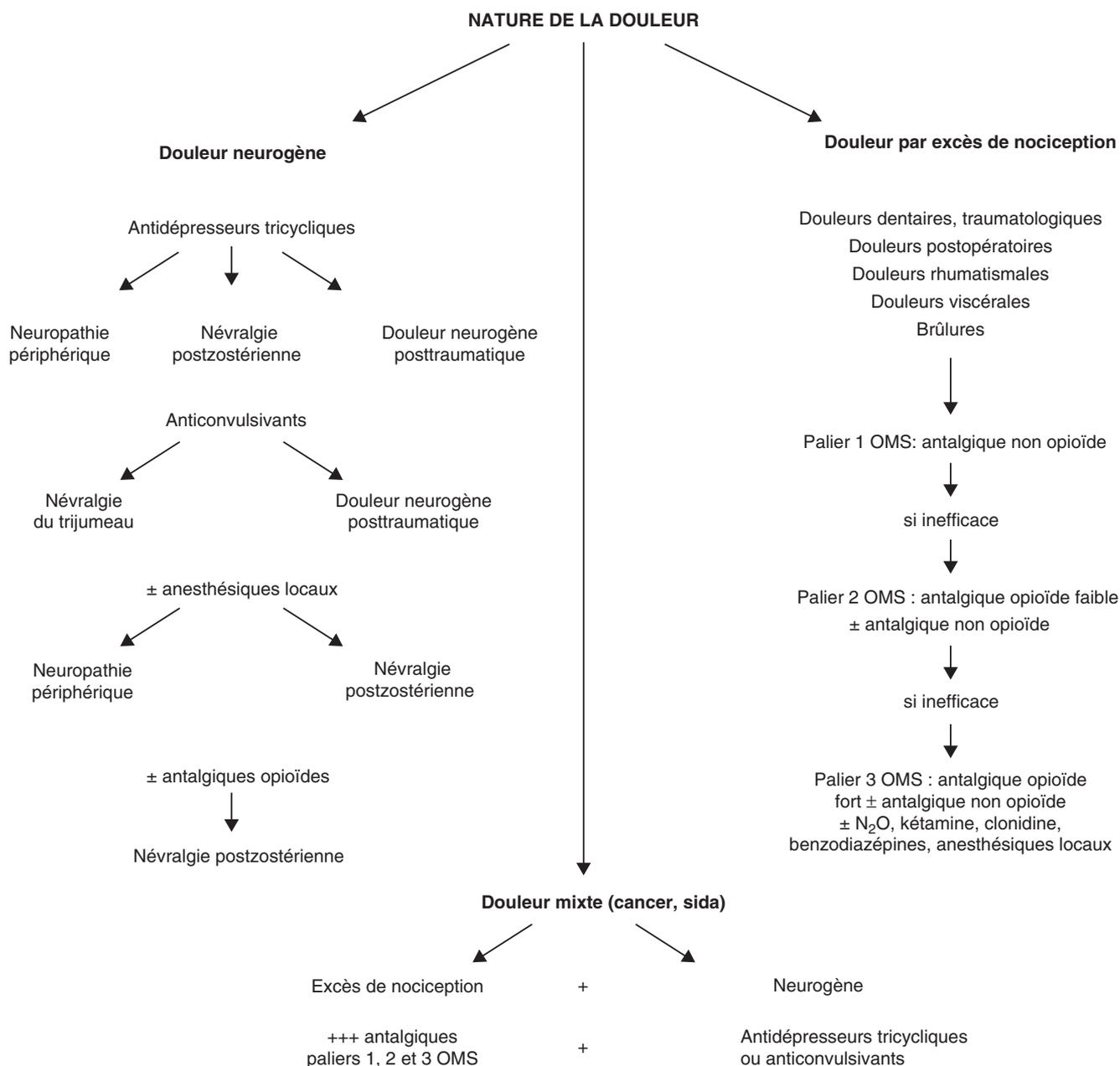


Fig. 31.2 Critères de choix thérapeutique dans le traitement de la douleur en fonction de la pathologie.

de vie et un état de santé global améliorés. Cette modalité thérapeutique limite les interactions médicamenteuses et les besoins d'adaptation posologique chez les personnes âgées et chez les insuffisants rénaux ou hépatiques ;

- le patch de capsaïcine à 8 % qui a réduit la douleur par rapport au placebo chez des patients souffrant de neuropathies d'origine diverse (post-herpétiques, douleurs neuropathiques associées au VIH, associées au diabète) et a été généralement bien toléré dans cette population hétérogène.

### Dans les neuropathies périphériques du diabétique

Un tiers à la moitié des patients atteints de diabète sont susceptibles de développer des neuropathies périphériques diabétiques associant souvent douleurs, engourdissements et paresthésies.

Une récente revue de la littérature rapporte l'efficacité supérieure à celle du placebo des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine et venlafaxine), anticonvulsivants (prégabaline et oxcarbazépine), antidépresseurs tricycliques et opioïdes atypiques ainsi que la toxine botulique pour réduire la douleur neuropathique. Toutefois, les niveaux de preuve sont jugés faibles. Par ailleurs, toutes les études étaient à court terme (< 6 mois) et les médicaments efficaces à l'origine de 9 % d'abandon pour effets indésirables.

Aussi, des études à plus long terme sont nécessaires, ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie des patients avec des méthodes d'évaluation standardisées.

Une étude publiée par Jaiswal en 2017 sur les facteurs de risque (FdR) de neuropathie diabétique chez des jeunes âgés de  $18 \pm 4$  ans atteints de diabète de type 1, et âgés  $22 \pm 3,5$  ans atteints de type 2 a révélé des FdR communs : l'âge élevé, une longue durée du diabète, le tabagisme, une baisse du HDL-cholestérol.

Les facteurs de risque de neuropathie périphérique spécifiques au diabète de type 1 sont les suivants :

- augmentation de la pression artérielle diastolique ;
- obésité ;
- augmentation du cholestérol LDL et des triglycérides.

Le facteur de risque propre au diabète de type 2 est l'appartenance au sexe masculin.

Cette étude a également montré que le contrôle glycémique était moins satisfaisant chez les patients souffrant de neuropathies par rapport aux patients indemnes.

Des études menées chez des souris, dans un modèle de neuropathie diabétique, suggérant une genèse de la douleur neuropathique liée à la réduction des neurostéroïdes, font percevoir un effet antalgique des neurostéroïdes via une restauration de la composante inhibitrice GABAergique physiologique.

D'autres expérimentations animales (souris diabétiques) ont révélé la réduction de l'hyperalgésie induite par la diosgénine, une saponine stéroïdienne active sur le stress oxydatif et l'inflammation, facteur déterminant dans le développement des neuropathies diabétiques.

De même, un traitement chronique par la fisétine (flavonoïde doté d'effet antidépresseur) peut retarder ou corriger l'hyperalgésie neuropathique et l'allodynie chez la souris atteinte de diabète de type 1, probablement grâce à son activité antioxydante avec, comme cible en aval, les récepteurs GABA-A médullaires.

Par ailleurs, des médicaments d'autres classes thérapeutiques peuvent interagir favorablement avec les antalgiques utilisés dans les neuropathies périphériques, pour améliorer

l'efficacité, à ce stade chez l'animal. C'est le cas de la minocycline, dans un rapport molaire 1 : 1 avec la gabapentine chez des souris modèles de neuropathie diabétique.

Enfin, si les résultats de la *Look AHEAD study* explorant les effets d'un programme d'intervention intensive sur le mode de vie pour atteindre et maintenir la perte de poids sur la neuropathie périphérique diabétique se confirment, la recherche et le maintien d'un poids adapté seront contributifs au traitement de cette complication du diabète.

### Dans les névralgies post-zostériennes

Les antidépresseurs tricycliques sont encore efficaces. La gabapentine possède une AMM dans le traitement des douleurs zostériennes. La lidocaïne peut aussi être utilisée. En revanche, les antalgiques non opioïdes ne sont pas efficaces à long terme.

Un traitement topique par capsaïcine est également envisageable.

Pour les douleurs plus sévères, les opioïdes et les anticonvulsivants ont un effet en phase aiguë du zona. Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline et désipramine), opioïdes (tramadol, oxycodone) et anticonvulsivants (gabapentine et prégabaline) ont montré leur efficacité dans le traitement des douleurs post-zostériennes.

Par ailleurs, les douleurs post-zostériennes étant une complication du zona, la prise en charge du patient débute bien avant ces douleurs. Un diagnostic et un traitement précoces (dans les 72 heures) du zona permettent de réduire les symptômes de la phase aiguë. Les antiviraux et les corticoïdes permettent de raccourcir la phase d'état. Chez les patients à haut risque de développer des douleurs post-zostériennes, un traitement précoce par gabapentine ou amitriptyline est indiqué.

La mise en évidence récente de l'influence de divers facteurs psychophysiologiques (troubles du sommeil, troubles psychologiques et dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénal) dans la gravité des douleurs chroniques conduira probablement à l'avenir à compléter les stratégies thérapeutiques actuelles.

### Dans la névralgie du trijumeau

La névralgie du trijumeau est réputée être une pathologie particulièrement douloureuse. Son incidence est estimée à 4,3 pour 100 000 habitants/an en Europe, avec une incidence légèrement plus élevée chez la femme (5,9 pour 100 000) que chez l'homme (3,4 pour 100 000). La majorité des névralgies du trijumeau sont idiopathiques mais elles peuvent être dues à des tumeurs ou à une sclérose en plaques. Dans de nombreux cas, il y a une compression vasculaire de la zone d'entrée de la racine nerveuse du trijumeau, entraînant une démyélinisation focale et des décharges nerveuses aberrantes. Des antiépileptiques, carbamazépine (grade A) ou oxcarbazépine (grade B), constituent le traitement de 1<sup>re</sup> intention. Un autre antiépileptique, la lamotrigine, ainsi qu'un spasmodolytique, le baclofène, peuvent être des alternatives.

En cas de diminution d'efficacité ou de tolérance des médicaments, la chirurgie doit être envisagée. Un avis neurochirurgical doit alors être sollicité précocement. Il existe plusieurs procédures ablatives et destructrices qui peuvent être réalisées au niveau du ganglion de Gasser ou dans la fosse postérieure. La seule procédure non destructrice est la décompression microvasculaire.

Les procédures chirurgicales améliorent la qualité de vie. Les associations de patients fournissent des informations et un soutien, précieux pour la prise en charge des patients.

### Douleurs par excès de nociception

Elles répondent bien aux antalgiques non opioïdes et/ou aux opioïdes. Les anesthésiques locaux, le protoxyde d'azote peuvent être utilisés notamment dans les douleurs aiguës. Dans ce type de douleur, selon l'intensité de la douleur, la stratégie suivra les paliers proposés par l'OMS (tableau 31.6).

### Dans les douleurs postopératoires

Lors d'une analgésie par voie générale, l'administration systématique suivant un protocole pré-établi est préférée à une administration à la demande.

Les antalgiques non opioïdes sont recommandés chez les patients subissant une chirurgie de surface peu douloureuse ou lorsqu'une autre technique ne peut être réalisée. Le paracétamol est efficace sur les douleurs d'intensité faible à moyenne. Les AINS sont recommandés après chirurgie à forte composante inflammatoire (chirurgie de surface, dentaire, ORL, orthopédique). L'aspirine ne doit pas être utilisée dans le cadre de la douleur postopératoire en raison des risques hémorragiques.

Concernant les antalgiques morphiniques, la morphine reste l'antalgique opioïde de référence pour l'analgésie postopératoire chez l'adulte et en pédiatrie. La codéine est souvent utilisée en association avec le paracétamol pour contrôler les douleurs postopératoires modérées. L'utilisation ainsi que le bénéfice des agonistes partiels ou agonistes antagonistes de type nalbuphine ou buprénorphine par rapport à la morphine ne sont pas documentés dans le cadre de la douleur postopératoire.

### Dans les soins de pansement et dans les situations où la sensation de douleur est de courte durée

Le protoxyde d'azote utilisé en mélange 50/50 avec l'oxygène (MEOPA) procure un effet antalgique rapide et réversible dès l'arrêt de son administration.

### Dans les douleurs chez le brûlé

On utilise préférentiellement les opioïdes pour les douleurs continues, le fentanyl injectable si besoin. Pour les douleurs dues aux actes thérapeutiques, un traitement anesthésique pendant la phase de débridement et de pansement peut être utilisé (protoxyde d'azote avec ou sans kétamine).

### Douleurs mixtes neurogènes et par excès de nociception

Dans certaines pathologies (cancer), les deux types de douleurs surviennent simultanément ou successivement, ce qui rend les traitements difficiles.

Dans le cas d'une douleur par excès de nociception, un traitement antalgique est mis en place en appliquant les recommandations en matière de stratégie thérapeutique. Dans le cadre de douleurs par désafférentation, les psychotropes et les corticoïdes sont utilisés. L'amitriptyline et l'imipramine possèdent une indication officielle dans les algies sévères ou rebelles en cancérologie. Les neuroleptiques (lévo-

**Tableau 31.6 Stratégies thérapeutiques selon l'intensité de la douleur.**

Palier	Intensité	Critères de choix thérapeutiques
I	Faible	Antalgique non opioïde de niveau 1 (paracétamol, salicylés, AINS, floctafénine) associé éventuellement à des adjuvants non antalgiques
II	Faible à moyenne	Antalgique opioïde d'action faible (niveau 2 : codéine, dihydrocodéine, tramadol) avec antalgique non opioïde de niveau 1 et éventuellement des adjuvants
II bis	Moyenne	Opioïdes agonistes antagonistes (buprénorphine, nalbuphine) avec antalgique non opioïde de niveau 1 ou néfopam avec, éventuellement, un autre antalgique de niveau 1 ± des adjuvants
III	Forte	Antalgique opioïde fort par voie orale éventuellement associé à des antalgiques non opioïdes de niveau 1 et à des adjuvants
III bis	Forte	Morphine ou oxycodone par voie SC ou IV éventuellement associée à des antalgiques non opioïdes de niveau 1 et à des adjuvants
III ter	Forte	Morphine par voie périurale, intrathécale, intracérébro-ventriculaire éventuellement associée à des antalgiques non opioïdes de niveau 1 et à des adjuvants

Chaque palier comporte un (ou deux) antalgique(s) de niveaux différents, si besoin, et éventuellement des adjuvants.

mépromazine, halopéridol, tiapride) sont également utiles. L'efficacité des bisphosphonates dans la réduction des douleurs osseuses liées aux métastases osseuses et aux compressions médullaires a été démontrée lors d'études cliniques.

Cependant, la conclusion d'une publication en 2017 du panorama des revues Cochrane sur l'utilisation des opioïdes dans le cancer fait part d'« une décevante quantité et qualité des preuves concernant l'utilisation d'opioïdes dans les douleurs cancéreuses. En effet, des résultats d'essais montrent qu'environ 19 personnes sur 20 souffrant de douleurs modérées à sévères reçoivent des opioïdes et peuvent les tolérer mais l'atteinte d'un niveau de douleur faible à pas de douleur se fait dans les 14 jours. La plupart des patients connaîtra des effets indésirables et une aide peut être nécessaire pour gérer les effets les plus courants tels que la constipation et la nausée. Une ou 2 personnes sur 10 traitées avec des opioïdes considérera que ces effets indésirables sont intolérables, entraînant une modification du traitement. »

En France, parmi les recommandations disponibles, on peut citer les SOR (standards, options, recommandations) publiées sur le site de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Des SOR sur la morphine, dans le cadre du changement d'opioïde ou de voie d'administration chez l'adulte avec une douleur due au cancer, ont été publiés en 2017.

### Population cible comme critère de choix En pédiatrie

Après une phase bruyante (pleurs et cris), les douleurs d'un enfant peuvent se manifester par une lenteur psychomotrice (l'enfant devient calme, triste et apathique).

Les outils d'évaluation varient selon l'âge de l'enfant. Les méthodes d'hétéroévaluation, basées sur les manifestations comportementales des enfants, sont disponibles pour les enfants de moins de 2 ans, pour les enfants de 2 à 4 ans et pour les enfants handicapés (3 outils). Des méthodes d'autoévaluation sont disponibles pour les enfants de 4 à 6 ans, et les enfants de plus de 6 ans.

Chez le nourrisson, la succion de solutions sucrées, en particulier de saccharose et de glucose (avec ou sans nutriments), a montré une efficacité antalgique. Une revue Cochrane de 2010 basée sur trois études (220 nourrissons), a conclu que des solutions saccharose de 12–50 % administrées à des doses de 0,5 à 2 mL, environ 2 minutes avant une piqûre du talon à la lance simple étaient sans danger et efficaces pour soulager les petits patients (les scores de douleur ont été considérablement réduits chez les nourrissons ayant reçu du saccharose). Bien que le mécanisme d'action ne soit pas entièrement élucidé, l'effet ne peut être ignoré.

Le MEOPA a également toute sa place dans les procédures diagnostiques douloureuses en pédiatrie.

### En gériatrie

L'utilisation d'un opioïde fort particulier mérite considération, notamment dans sa forme transdermique : la buprénorphine. En effet, au sein de ce palier d'antalgiques, elle présente un avantage qui la distingue : celui d'améliorer des symptômes de la douleur neuropathique, probablement en raison de son profil pharmacologique particulier. Un autre intérêt réside dans sa meilleure tolérance :

- l'insuffisance rénale fonctionnelle étant fréquente chez la personne âgée, la buprénorphine est le seul principe actif qui ne s'accumule pas. La demi-vie de la molécule active et de ses métabolites actifs n'augmente pas en cas d'insuffisance de cet émonctoïre ;
- les effets des agonistes purs, antalgiques comme indésirables, augmentent de façon linéaire avec les doses. La dépression respiratoire que la buprénorphine peut induire est, contrairement à celle des autres agonistes forts, limitée par un effet plafond. La fréquence plus importante des troubles respiratoires, insuffisance respiratoire en particulier, chez la personne âgée, peut donc être une indication à préférer cet antagoniste partiel ;
- l'absence de pic au cours de la résorption du principe actif permet de réduire l'incidence des effets indésirables typiques tels que nausées et vomissements. La libération progressive à partir des dispositifs transdermiques évite ces pics plasmatiques et améliore la tolérance de cet antalgique ;
- la pertinence des effets immunosuppresseurs des opioïdes chez la personne âgée n'est pas complètement comprise et la douleur elle-même peut induire une immunosuppression. L'évaluation de l'effet réel des opioïdes dans ce domaine manque mais la buprénorphine semble être l'un des opioïdes aux plus faibles effets immunosuppresseurs. Par ailleurs, l'apparition d'effets immunosuppresseurs avec l'augmentation des doses est évoquée. Si ces données précliniques et cliniques, limitées, se confirment, la buprénorphine, avec cette modalité particulière d'utilisation, aurait peut-être un intérêt supplémentaire chez la personne âgée.

Cette forme n'est pour l'heure pas autorisée en France où le mésusage mais aussi le risque d'utilisation détournée sont craints.

### Lieu de prise en charge comme critère de choix

Les critères ne sont associés au type de services de soins que parce que ce dernier reflète un état particulier de la santé du patient, par exemple les unités de soins intensifs.

Les évaluations de la douleur sont inexactes jusqu'à 40 % des cas et sous-estiment souvent la douleur, d'autant plus que les scores de douleur sont élevés. L'évaluation par les membres de la famille ou des proches du patient sous-estime l'intensité de la douleur dans près de 50 % des cas. Des outils d'évaluation validés existent pour quantifier objectivement et qualifier la douleur des patients en situation médicale critique : l'échelle de douleur comportementale et l'outil d'observation des douleurs en soins intensifs (CPOT) ont la plus grande fiabilité et validité. Chez le patient gravement malade, la ventilation mécanique, l'instabilité hémodynamique, la communication réduite, l'asthénie, la dépression et l'état mental altéré compliquent la prise en charge du patient tant dans l'évaluation de la douleur que dans celle des effets du traitement antalgique. L'analgésie réussie exige une appréciation globale des étiologies de la douleur, une évaluation attentive de la douleur ainsi qu'une personnalisation thérapeutique. Des approches multimodales et consultations d'experts peuvent permettre d'éviter les séquelles à long terme. La gestion de la douleur est différente de celle de la sédation et devrait être évaluée et gérée comme un objectif distinct de soins. Près de 50 % des patients interrogés après leur séjour en unité de soins intensifs évaluent l'intensité de leur douleur de modérée à sévère, tant au repos que pendant les interventions fréquemment effectuées. La prévalence de la douleur chez les patients en soins intensifs médicaux et chirurgicaux est identique. Les effets de la sédation peuvent empêcher l'expression verbale, comportementale ou physique de la douleur. En outre, les patients peuvent penser que la douleur devrait être tolérée, estiment que les demandes de médicaments contre la douleur sont malvenues ou sont physiquement éprouvés par la communication. La douleur non traitée affecte négativement les fonctions physiologiques et psychologiques à court et long termes. Elle active le système nerveux autonome, augmente les catécholamines circulantes et les hormones du stress, accroissant les besoins en oxygène du myocarde. La douleur provoque également une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, troublant différents métabolismes, perturbe l'immunité et augmente le catabolisme et la coagulabilité.

Un traitement antalgique inadapté peut interférer avec l'évolution globale de l'état du patient. Le blocage neuro-médullaire réduit le taux d'oxydation des acides aminés et le catabolisme post-chirurgical, induisant un effet épargnant des protéines avec réduction des dépenses énergétiques et préservation de la masse maigre corporelle. Au total, on observe un état métaboliquement favorable à la récupération. Le traitement de la douleur diminue aussi le taux de cortisol, réduisant l'hyperglycémie et améliorant en postopératoire la réponse immunitaire cellulaire. Des études réalisées dans des unités de soins chirurgicales, traumatiques

et médicales montrent qu'une approche basée sur un protocole d'évaluation et de prise en charge de la triade douleur/agitation/hallucinations est associée à des résultats améliorés à court et long termes, objectivés par une réduction de la ventilation mécanique, du taux d'infections, de la durée de séjour, du coût des soins et de la mortalité à 30 jours. Ces constats ont largement été attribués à une réduction de l'administration de médicaments hypnotiques, consécutive à une administration d'analgésiques utilisés dans le cadre de douleurs reconnues, évaluées, traitées prioritairement et de manière adaptée.

Le socle de la gestion complète et individualisée de la douleur est l'analgésie multimodale. Il s'agit de combiner différents agents pharmacologiques et techniques analgésiques à plusieurs niveaux le long des voies nociceptives, par action sur les récepteurs, au niveau du tissu périphérique, dans la moelle épinière et à différents niveaux dans le cerveau. Ces conditions fournissent une analgésie synergique puissante tout en minimisant les effets néfastes d'un antalgique particulier. La thérapie multimodale englobe une large gamme de médicaments, y compris opioïdes, AINS, paracétamol, antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), agonistes 2-adrénergiques, antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques et des techniques telles que les blocs nerveux périphériques. La thérapie multimodale précise également le moment optimal pour ces interventions. Bien que l'analgésie préventive (l'initiation du traitement avant exposition au stimulus douloureux) ne soit pas applicable en cas de traumatisme et dans de nombreuses autres formes de maladies graves, elle est souvent possible en soins intensifs et permet de réduire la douleur prolongée. Elle serait intéressante sur les douleurs aiguës et chroniques en réduisant à la fois la sensibilisation périphérique due aux lésions et le développement ultérieur de la sensibilisation centrale.

Bien que les avantages potentiels de l'analgésie multimodale soient clairement établis, la littérature indique que les analgésiques non opioïdes sont moins utilisés dans les soins intensifs par rapport à d'autres services de soins. L'utilisation d'analgésiques non opioïdes pourrait être particulièrement bénéfique dans les cas où les opioïdes sont moins efficaces, comme chez le patient tolérant aux opioïdes ou présentant une douleur neuropathique.

Malgré ces avantages, de nombreux analgésiques non opioïdes ont des toxicités potentielles ou des interactions médicamenteuses qui peuvent être exacerbées chez des patients polymédiqués ou gravement malades, avec une fonction organique altérée. Aussi, lorsque les analgésiques non opioïdes sont utilisés dans le cadre de la thérapie multimodale, les évaluations individuelles du rapport bénéfices/risques doivent être effectuées et réitérées régulièrement. La contribution des mécanismes centraux au contrôle de certains types de douleur chronique est également appréciable. Les antidépresseurs et les antiépileptiques gabapentinoïdes, qui visent des voies de la douleur à médiation centrale, peuvent améliorer la gestion de la douleur aiguë pendant le séjour en soins intensifs et réduire le développement de la douleur chronique. Le néfopam, antalgique non opioïde de classe des benzoxazocines, en agissant de manière centralisée, améliore la douleur des patients en situation médicale critique et est largement utilisé en Europe. Les procédures

régionales de traitement la douleur peuvent s'accompagner d'iatrogénie en lien avec le positionnement du patient et le placement des blocs, des paresthésies ou des blessures anatomiques, une toxicité anesthésique locale en raison de la diminution du métabolisme. Une bactériémie ou une septicémie augmente le risque d'infection du site de procédure, la coagulopathie peut également majorer le risque de formation d'hématome. Les interventions non pharmacologiques peuvent aussi faire partie de l'approche multimodale de l'analgésie : interventions modulatrices de la douleur telles que l'application de chaleur ou de froid, massages, acupuncture, etc.

## Optimisation thérapeutique

### Optimisation posologique

#### Posologies et plan de prises

Les règles suivantes doivent être respectées :

- la douleur chronique sera anticipée par un traitement régulier et préventif. L'utilisation d'un traitement à la demande (interdoses) sera utile en cas de réapparition de la douleur. Il faudra dans ce cas revoir la posologie du traitement de fond ;
- pour la douleur aiguë, le rythme d'administration pourra se faire en fonction des besoins. Mais en cas de douleur prévisible, par exemple en cas d'examen douloureux, il sera préférable d'agir de manière préventive, avec un ajout éventuel de médicaments antalgiques (par exemple avec une morphine d'action rapide) si la douleur n'est pas suffisamment maîtrisée ;
- l'augmentation des doses sera faite de façon à maintenir la conscience du patient, tout en recherchant un état indolore.

#### Antalgiques non opioïdes

Le rythme d'administration dépend de la pharmacocinétique des produits. Pour la plupart des antalgiques non opioïdes, il est de 4 à 6 prises/j à horaire fixe (aspirine, paracétamol, ibuprofène, kétoprofène, diclofénac). Pour certains d'entre eux (ex. naproxène), qui possèdent une durée d'action plus longue, le rythme d'administration peut être de 2 prises/j. Dans ce dernier cas, on peut être amené à doubler la dose de la 1<sup>re</sup> prise pour obtenir plus rapidement l'état d'équilibre.

#### Aspirine

Par voie orale, la dose par prise est comprise entre 500 et 1 000 mg chez l'adulte, avec une dose journalière maximale de 3 000 mg par exemple en cas d'affection rhumatismale. La dose sera réduite de 50 % chez le sujet âgé, de même pour les AINS. Les hémorragies digestives, ulcères, perforations peuvent apparaître sans antécédent et sans signe avant-coureur. Les AINS seront pris de préférence au cours du repas pour limiter la toxicité digestive.

L'aspirine est administrée *per os* chez l'enfant de plus de 1 mois à la posologie de 25 à 50 mg/kg/j à répartir en 3 à 4 prises.

Chez l'enfant de moins de 1 mois, la posologie orale de l'aspirine est comprise entre 5 et 25 mg/kg/j. Par voie

injectable IV ou IM, l'aspirine peut être utilisée à partir de l'âge de 6 ans à une dose journalière comprise entre 10 et 25 mg/kg.

#### Paracétamol

Par voie orale, la dose par prise est comprise entre 500 et 1 000 mg chez l'adulte, avec une dose journalière maximale de 4 000 mg. Les doses de paracétamol et d'aspirine sont équianalgésiques. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, il faudra espacer les prises.

Chez l'enfant, le paracétamol est l'antalgique non opioïde le plus sûr. Il est utilisable à la posologie de 60 mg/kg/j, à répartir en 4 prises orales ou rectales.

#### Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils sont utilisés dans les douleurs à localisation osseuse. Il faut cependant tenir compte d'un effet plafond au-dessus duquel une augmentation de la dose n'entraîne pas plus d'effet mais une augmentation des effets indésirables. Le paracétamol, ne possédant pas d'effets anti-inflammatoires, ne doit pas être utilisé en 1<sup>re</sup> intention dans les douleurs osseuses. La réponse antalgique après administration des AINS est très variable d'un patient à un autre. Il est donc parfois nécessaire de substituer un AINS par un autre en cas d'inefficacité.

Les AINS utilisables chez l'enfant sont principalement :

- le morniflumate (Nifluril®) sous forme de suppositoire à la posologie de ½ suppositoire 2 fois/j dès 6 mois;
- l'acide tiaprofénique, PO à la posologie de 10 mg/kg/j en 3 prises chez l'enfant de plus de 20 kg;
- le diclofénac, PO, à la posologie de 2 à 3 mg/kg/j en 2 à 3 prises chez l'enfant de plus de 17 kg;
- l'ibuprofène, PO, à la posologie de 20 à 30 mg/kg/j dès 3 mois.

#### Antalgiques opioïdes dans la douleur aiguë

Chez l'adulte, la dose de charge de morphine en cas de douleur aiguë postopératoire est de 0,15 mg/kg en SC et IV. La dose d'entretien est comprise entre 0,1 et 0,2 mg/kg toutes les 3 ou 4 heures en SC. Par voie IV, la dose d'entretien en postopératoire est en général comprise entre 0,01 et 0,04 mg/kg/h. Cependant, ces doses antalgiques pour la morphine sont très variables d'un patient à l'autre pour le même type de douleurs postopératoires (intervention chirurgicale de même nature, par exemple). La PCA, qui repose sur la participation du sujet à son propre traitement, permet à celui-ci, tout en recevant un protocole standard d'administration de morphine ou d'oxycodone généralement à débit constant (débit de base), de s'auto-administrer des bolus de morphine ou d'oxycodone dans une limite autorisée par le médecin en nombre de bolus journaliers et en termes d'intervalle minimal à respecter entre 2 bolus (« période réfractaire »).

La morphine est utilisée par voie péridurale à la dose de 2 à 6 mg toutes les 12 ou 24 heures et par voie intrathécale à la dose de 0,1 à 0,2 mg toutes les 12 ou 24 heures. Par voie péridurale, des anesthésiques locaux comme la bupivacaïne entraînent une synergie d'effet antalgique par blocage des sensations nociceptives au niveau axonal et médullaire. Cette association permet de soulager les douleurs qui répondent mal aux opioïdes utilisés seuls.

L'anesthésie locorégionale utilise également des anesthésiques locaux en association avec des opioïdes en période peropératoire. Cette méthodologie prolonge l'effet antalgique au-delà de la période opératoire, ce qui permet de prendre le relais du traitement antalgique directement par la voie orale. On utilise ce type de traitement locorégional lorsque la douleur est localisée à un territoire peu étendu, lorsque l'antalgique opioïde est insuffisant par voie systémique ou encore si les effets indésirables de l'antalgique sont trop importants. La dose maximale par prise varie de 3,5 mg/kg pour la bupivacaïne à 7 mg/kg pour la lidocaïne pour les solutions adrénalinées. Si la solution ne contient pas d'adrénaline, le risque de diffusion vasculaire est plus grand (avec risque de toxicité neurologique et cardiovasculaire), il faut alors réduire les posologies d'anesthésique local de 50 %. Les posologies de morphine doivent être réduites de 50 % chez le sujet âgé.

#### Antalgiques opioïdes dans la douleur chronique

##### Opioïdes faibles

La codéine est utilisée à la posologie de 20 à 30 mg toutes les 4 à 6 heures par voie orale ou rectale, souvent en association avec le paracétamol (400 à 500 mg). La dose maximale théorique de codéine est de 120 mg/j, mais en réalité la posologie limitante est celle du paracétamol qui lui est associé. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale (Clcr < 30 mL/min), la présence du paracétamol impose d'espacer les prises de 8 heures.

Trente à 60 mg de codéine correspondent à l'activité analgésique de 650 mg de paracétamol.

La dihydrocodéine est prescrite à la posologie de 60 mg toutes les 12 heures par voie orale. La dihydrocodéine sous forme LP doit être administrée 2 fois/j.

Le tramadol doit être utilisé à la posologie de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 400 mg/j.

##### Opioïdes agonistes antagonistes

La buprénorphine est administrée par voie sublinguale exclusive chez l'adulte à des posologies variant de 0,2 à 0,4 mg toutes les 8 heures. Chez l'enfant de 7 à 15 ans, la dose journalière par voie sublinguale est de 6 µg/kg. Cet agoniste antagoniste peut être administré par voie injectable (IM, IV, SC) à des posologies de 0,3 à 0,6 mg toutes les 6 à 12 heures chez l'adulte. Chez le sujet âgé, les doses sont réduites de 50 %. Comme pour tous les agonistes antagonistes, il existe un effet plafond pour l'activité analgésique, au-delà duquel l'augmentation de posologie n'entraîne plus d'effet antalgique supplémentaire. Pour la buprénorphine, cet effet plafond apparaît à la dose de 1 mg.

La nalbuphine est utilisée par voie SC, IM ou IV chez l'adulte à la dose 10 à 20 mg toutes les 3 à 6 heures. Chez l'enfant de plus de 18 mois, on administre des doses de 0,2 mg/kg toutes les 4 à 6 heures. L'administration par voie rectale de la solution injectable, hors AMM, peut être rencontrée en pédiatrie.

##### Opioïdes forts chez l'adulte

###### Morphine

Chez l'adulte, les voies injectables peuvent être employées pour traiter la douleur chronique.

Par voie sous-cutanée ou IV, la dose initiale de morphine est égale à 0,5 mg/kg/j.

Par voie péridurale, la dose de morphine est de 0,1 mg/kg/j et par voie intrathécale, elle est de 5 µg/kg/j, mais ces deux voies d'administration sont peu utilisées dans le traitement de la douleur chronique.

La voie orale est préférée en raison de la facilité d'administration. Elle permet également au patient d'être autonome vis-à-vis de son traitement.

La solution buvable de morphine a comme intérêt d'avoir un délai d'action très court car le principe actif, à l'état dissous, est immédiatement disponible pour la résorption. En revanche, sa faible durée d'action nécessite 6 administrations/j. Pour débiter un traitement, notamment chez la personne âgée, la possibilité de fractionner la dose est aussi très intéressante avec la forme solution buvable. Enfin, elle permet d'adapter rapidement la posologie.

La dose de départ est de 5 mg de morphine buvable toutes les 4 heures chez la personne âgée. Elle est de 10 mg toutes les 4 heures chez l'adulte.

Le passage de la morphine buvable à la morphine sous forme sèche, en gélules LP (Skenan®) ou en comprimés LP (Moscontin®), se fait à doses équianalgésiques : 10 mg de morphine buvable toutes les 4 heures correspondent à 30 mg morphine en forme solide à libération prolongée toutes les 12 heures.

Les formes LP de morphine permettent une plus grande indépendance du patient vis-à-vis de son traitement (2 administrations/j pour la forme LP, contre 6 administrations/j pour la solution buvable ou les formes sèches à LI).

La solution buvable de morphine peut, au même titre que des formes sèches à LI, compléter un traitement par morphine LP en cas de douleur instable. À l'instauration du traitement, son intérêt est supérieur, en raison de son délai d'action plus court. En effet, les formes sèches à LI ont un plus long délai d'action, la morphine devant être libérée de la forme administrée. Comme déjà évoqué plus haut, avec la solution buvable, le principe actif, dissous, est immédiatement disponible pour la résorption.

Lors du passage de la voie orale à la voie parentérale (sous-cutanée, IV), il est nécessaire de diviser au moins par 2 ou 3 (en SC) ou par 3 ou 4 (en IV) la dose orale journalière.

Il n'existe pas de posologie maximale pour la morphine, tant qu'elle est bien tolérée. Cependant, les très fortes posologies ne sont atteintes que progressivement.

#### Fentanyl

Il peut être utilisé par voie transdermique (Durogesic®). Cette voie d'administration permet d'allonger sa durée d'action (72 heures) et limite l'effet de premier passage hépatique. Cinq dosages existent de 12 à 100 µg/h. L'adaptation posologique peut se faire par ajout d'un antalgique morphinique agoniste pur (fentanyl ou morphine, voire oxycodone le cas échéant) sous toute forme galénique d'action rapide.

Si après 72 heures, la dose de morphine sous-cutanée ajoutée est supérieure à 60 mg/j, il sera nécessaire d'augmenter la posologie de Durogesic® de 25 µg/h. Si le sujet est naïf en morphine, la dose de départ est de 25 µg/h. Si le sujet était déjà sous traitement par morphine orale, la dose journalière de Durogesic® est calculée en divisant la dose journalière de morphine orale par 150.

Les formes transmuqueuses, gingivojugales ou nasales, et sublinguales sont particulièrement adaptées au traitement des accès douloureux paroxystiques. Elles agissent en quelques minutes mais ont une très courte durée d'action. Il faut absolument respecter la voie d'administration et ne pas avaler directement le fentanyl, sous peine de voir son effet complètement anéanti par le 1<sup>er</sup> passage hépatique.

#### Hydromorphone

Elle n'est disponible en France que sous forme de gélules à LP. Une dose de 4 mg d'hydromorphone présente une activité antalgique approximativement équivalente à 30 mg de sulfate de morphine *per os*.

En raison d'un nombre d'études cliniques insuffisant, l'hydromorphone ne doit être utilisée chez l'enfant de 7 à 15 ans que très exceptionnellement et sous surveillance médicale stricte.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique, les doses doivent être réduites selon les besoins du patient.

En cas d'inefficacité de la dose prescrite, il ne faut pas s'attarder plus de 24-48 heures avec cette posologie. Une augmentation des doses est alors possible tant que les effets indésirables sont contrôlés.

#### Oxycodone

L'oxycodone sous forme LP peut être utilisée en traitement de fond en 1 ou 2 prises/j ; 15 mg d'oxycodone correspondent à 30 mg de morphine par voie orale.

Les interdoses sont réalisées avec la forme orale à libération immédiate (Oxynorm® gélule ou comprimé dispersible).

#### Opioides forts chez l'enfant

Chez l'enfant, la morphine est l'opioïde de référence. La morphine buvable est utilisée à une dose de départ comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/j à fractionner en 6 prises/j. Si les douleurs sont très intenses, la dose totale peut être augmentée jusqu'à 15 mg/kg/j en surveillant les effets indésirables. Par voie sous-cutanée, la dose de charge est de 0,2 mg/kg/j. On prend ensuite le relais par une perfusion continue de 0,5 mg/kg/j. Cependant, il existe des grandes variations interindividuelles de l'activité de la morphine chez l'enfant. Les doses sont donc adaptées à chaque cas en fonction de la réponse analgésique et des effets indésirables.

Pendant longtemps, la nalbuphine a été le seul opioïde utilisé chez le nourrisson, avec une administration rectale de la solution injectable. Chez le nouveau-né en particulier, le temps de demi-vie d'élimination plasmatique est très long. Les posologies injectables (IV) sont donc très faibles à raison de 0,02 mg/kg/h.

En cas de contre-indication à la morphine (occlusion, transit ralenti), la péthidine peut être utilisée (5 à 10 mg/kg/j chez l'enfant de plus de 30 mois).

#### Autres produits

##### Antidépresseurs tricycliques

Dans les douleurs neuropathiques, la dose journalière de départ chez l'adulte est de 25 mg pour l'amitriptyline. Elle est réduite à 10 mg/j chez les sujets âgés. La posologie est augmentée toutes les semaines en fonction des effets

indésirables et de l'efficacité antalgique. Quatre semaines sont nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement. Le suivi des concentrations plasmatiques n'a pas d'intérêt dans le traitement à visée antalgique. Des posologies allant jusqu'à 150 mg/j sont parfois nécessaires. En règle générale, la prise des antidépresseurs tricycliques dans le cadre du traitement antalgique est faite au coucher.

Chez l'enfant, l'amitriptyline est utilisée à une posologie initiale de 0,1 mg/kg/j. Cette posologie peut être augmentée à 0,2 mg/kg/j en une seule prise le soir.

#### Anticonvulsivants

Chez l'adulte, la carbamazépine est active dans la névralgie du trijumeau. La posologie initiale est de 100 mg/j. Elle peut être augmentée de 100 mg/j tous les 2 jours jusqu'à la disparition de la douleur ou apparition des effets indésirables. La dose d'entretien varie de 600 à 800 mg/j à repartir en 2 ou 3 prises. Chez l'enfant, la carbamazépine est administrée à la posologie de 10 mg/kg/j.

Le baclofène est actif dans les douleurs associées aux contractions spastiques d'origine médullaire (20 à 75 mg/j).

#### Corticoïdes

Dans les douleurs neuropathiques, la dexaméthasone est proposée à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j. La méthylprednisolone, utilisée à la posologie de 1 mg/kg 2 à 3 fois/j, peut s'avérer efficace dans les douleurs osseuses et les céphalées métastatiques.

#### Adaptation posologique

L'adaptation posologique par la mesure des concentrations plasmatiques n'a pas d'utilité pour les antalgiques. L'ajustement des doses se fait en fonction de l'efficacité antalgique et de l'apparition clinique des effets indésirables.

#### Méthodes d'évaluation de la douleur chez l'adulte

Il existe deux types d'évaluation :

- évaluation quantitative, basée sur l'intensité de la douleur ;
- évaluation qualitative, basée sur les différentes composantes de la douleur (somatique, psychique, sociale, culturelle, etc.).

Il existe de nombreuses méthodes d'évaluation qui se complètent mutuellement.

#### Évaluation qualitative

Expression verbale de la douleur par le patient

Elle permet de décrire la connotation affective par les adjectifs « gênant », « insupportable », « pénible ». Cette connotation affective permet d'évaluer l'impact psychique de la douleur sur le patient. La connotation sensorielle est décrite par les mots « brûlures », « décharges électriques », « raideur ». Cette connotation sensorielle permet de connaître la cause de la douleur. Les mots « coup de poignard », « pesanteur » donnent des renseignements sur l'intensité de la douleur.

Différents questionnaires (*McGill Pain Questionnaire*, MPQ et Questionnaire douleur Saint-Antoine, QDSA) ont été élaborés et permettent au patient d'attribuer différents qualificatifs et substantifs à sa douleur. Le clinicien

pourra donc juger cette douleur et orienter le traitement médicamenteux.

Expression comportementale de la douleur par l'observation du patient douloureux

Elle permet d'évaluer la sévérité de la douleur. La standardisation de l'observation du comportement peut être réalisée par différents critères :

- envahissement du langage par la plainte ;
- réduction des activités spontanées ;
- demande d'antalgiques.

#### Évaluation quantitative

Différentes échelles existent.

#### Échelle verbale simple (EVS)

Elle est très simple et comprend cinq niveaux :

- 0 : absence de douleur ;
- 1 : douleur faible ;
- 2 : douleur modérée ;
- 3 : douleur intense ;
- 4 : douleur extrêmement intense.

Elle a l'avantage d'être très bien comprise par le patient, mais elle est peu sensible car elle comporte peu de catégories.

#### Échelle visuelle analogique (EVA)

Il s'agit d'une règle munie d'un curseur que le patient peut déplacer entre un seuil bas (pas de douleur) et un seuil haut (douleur maximale imaginable). Cette échelle est présentée au patient comme une sorte de « thermomètre de la douleur ». Au verso, le clinicien peut mesurer le « poids » de la douleur du patient grâce à une échelle graduée de 0 à 100 mm. Cette méthode permet de mesurer l'intensité de la douleur et d'estimer la réponse du patient au traitement antalgique choisi. L'EVA peut être utilisée pour la douleur au moment présent, pour la douleur habituelle depuis les 8 dernières heures et pour la douleur la plus intense depuis les 8 dernières heures, ce qui permet de réévaluer le traitement de fond, les interdoses et la gestion des accès paroxystiques.

#### Échelle numérique

Le patient entoure la note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de sa douleur (0 : pas de douleur et 10 : douleur maximale imaginable).

#### Méthodes d'évaluation de la douleur chez l'enfant

La douleur chez l'enfant a longtemps été ignorée, mal comprise et sous-traitée. Le nouveau-né notamment a été considéré sur le plan de la douleur comme un être immature incapable de ressentir la douleur. Il est maintenant établi que le très jeune enfant est certainement plus vulnérable à la douleur que l'adulte car les messages inhibiteurs sérotoninergiques sont déficients. En effet, il ne comprend pas pourquoi il souffre et il ignore quand sa douleur va s'arrêter. Il est incapable d'exprimer verbalement sa douleur. Les pleurs et les cris ne sont d'ailleurs pas toujours présents. Il est ainsi très difficile d'évaluer la douleur chez le très jeune enfant et donc de juger de l'efficacité du traitement. Chez l'enfant de moins de 6 ans, l'évaluation repose uniquement sur l'observation clinique par le soignant.

**Avant 6 ans****Par les signes cliniques**

L'augmentation de la pression artérielle, du rythme cardiaque due à l'élévation des catécholamines accompagne la douleur aiguë. Mais la colère, la faim peuvent également entraîner le même genre de manifestations.

**Par les échelles spécifiques**

La grille DEGR (Douleur enfant Gustave-Roussy) se compose de différents items classés en trois catégories qui sont :

- les signes directs de la douleur (ex. une réaction à l'examen des zones douloureuses) ;
- les signes d'expression volontaire de la douleur ;
- les signes d'atonie psychomotrice (manque d'expressivité, désintérêt pour le monde extérieur, lenteur et rareté des mouvements).

**À partir de 6 ans**

L'enfant est capable d'exprimer lui même ses sensations. L'EVA est donc utilisable comme chez l'adulte. Le coloriage sur un dessin de la localisation de la douleur est également possible. À partir de 10 ans, le QDSA est utilisable comme chez l'adulte.

**Méthodes de titration pour la douleur aiguë****Titration par la morphine par voie intraveineuse**

La dose maximale recommandée pour la période de titration est de 0,05 à 0,15 mg/kg, la dilution est de 1 mg/1 mL, la titration se fait par administration réitérée de morphine (1 à 2 mg) toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à cessation de la douleur.

Un antiémétique est utilisé et les effets indésirables de la morphine sont surveillés (nausées, conscience, myosis, fréquence respiratoire et cardiaque, rétention urinaire, prurit).

**Titration faite uniquement par le clinicien**

La dose antalgique est calculée par le clinicien après administration de très faibles doses d'opioïdes par voie IV à intervalles réguliers de très courte durée. Entre chaque administration, le patient évalue l'intensité de sa douleur grâce à une EVA. Le médecin va donc obtenir rapidement la dose de charge nécessaire pour obtenir 50 % de réduction sur l'EVA, tout en évitant la sédation et la dépression respiratoire. Une perfusion continue par seringue autopulsée à un rythme équivalent à la moitié de la dose de charge administrée toutes les demi-vies plasmatiques sera réalisée. Si la douleur réapparaît, un bolus IV représentant la quantité perfusée en 1 heure peut être administré. Si la douleur réapparaît malgré ce bolus IV, il est nécessaire d'augmenter le rythme de perfusion en fonction de la réponse antalgique du patient.

**Titration faite conjointement par le patient et le clinicien : PCA**

Une dose antalgique est également déterminée par le médecin dès le départ afin d'obtenir un bon degré d'analgésie. Le clinicien, en fonction de son patient (âge, état physiopathologique) et du type de douleur (type d'intervention chirurgicale par exemple), détermine la dose en bolus IV que peut s'auto-injecter le patient (en pratique de 0,5 à 2,5 mg pour la morphine IV) pour soulager immédiatement sa douleur

dès la première demande. Un intervalle de sécurité est programmé, qui correspond au temps minimum devant séparer 2 bolus IV (en général 5 à 10 minutes pour la morphine).

Durant cet intervalle de sécurité, toute demande de morphine par le patient est vaine. La dose maximale de morphine que le patient peut utiliser pendant un intervalle de temps déterminé est également programmée. L'intérêt de cette méthode est de réaliser la titration par le patient sous le contrôle du clinicien. Le patient gère donc sa douleur. La dose totale d'antalgique utilisée est en général inférieure de 30 % à celle utilisée en administration traditionnelle. Le patient utilise des doses suffisantes pour supporter sa douleur, tout en conservant toutes ses perceptions. La variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique est supprimée par cette adaptation individuelle de posologie. Cette méthode n'est pas utilisable en cas d'état confusionnel ou chez l'enfant de moins de 8 ans.

**Titration par la morphine orale pour les douleurs aiguës**

La dose initiale est de 10 mg de morphine à libération immédiate toutes les 4 heures.

Si la douleur est mal soulagée (EVA > 30 mm), l'intervalle entre 2 prises peut être raccourci à 1 heure, sans dépasser 4 prises successives.

Si la douleur aiguë n'est pas soulagée, une augmentation des posologies peut être faite sous surveillance médicale stricte.

**Adaptation posologique pour les douleurs chroniques**

Elle se fait en fonction de l'effet clinique antalgique et de l'apparition des effets indésirables.

La morphine LP est utilisée : 30 mg toutes les 12 heures, des interdoses de morphine à LI sont utilisées à la demande toutes les 4 heures. Les interdoses doivent rester comprises entre le 1/6<sup>e</sup> et le 1/10<sup>e</sup> de la dose journalière de morphine LP. Ainsi, pour la morphine par voie orale, si la dose initiale ne suffit pas à calmer la douleur au bout de 24 heures, cette dose initiale est augmentée par paliers de 30 à 50 %. Au contraire, si la dose de morphine suffisante pour calmer la douleur provoque des effets indésirables tels que somnolence et dysphorie, il faut diminuer la dose par paliers de 25 à 50 %.

Il n'y a pas de limite supérieure à la dose de morphine tant que les effets indésirables sont maîtrisés. Chez l'enfant, l'adaptation posologique est faite en 24 à 36 heures, en augmentant la posologie de morphine de 50 % toutes les 2 demi-vies plasmatiques. L'augmentation de posologie est arrêtée dès l'obtention d'une analgésie correcte.

Pour les antidépresseurs tricycliques, l'adaptation posologique se fait aussi en fonction de l'apparition des effets indésirables. La fourchette thérapeutique est comprise entre 5 et 10 mg/L de plasma pour la carbamazépine. Il faut tenir compte pour ce composé du phénomène d'auto-induction du métabolisme lors de l'augmentation des doses. Une limitation de l'activité, avec phénomène de tolérance, peut apparaître.

**Choix de la voie d'administration**

La voie orale doit être privilégiée. Elle est efficace, commode et permet l'autonomie du patient. Cependant, elle est parfois

impossible (dysphagie, vomissement, etc.). La voie injectable sera alors utilisée.

### Antalgiques non opioïdes

La voie parentérale est utilisée dans les douleurs aiguës ou en urgence. La voie orale sera utilisée en relais de la voie parentérale pour éviter des administrations répétées et contraignantes.

### Antalgiques opioïdes

#### Voie parentérale

La voie parentérale (SC, IV) est utilisée pour la morphine dans les douleurs aiguës de forte intensité. La voie S peut entraîner des variations d'activité du fait de l'inconstance de la résorption, notamment chez les sujets obèses. Les voies parentérales sont intéressantes en cas de vomissements ou s'il existe une tumeur gastro-intestinale ou ORL. La voie parentérale par des injections ponctuelles permet également de traiter les douleurs instables qui réapparaissent entre 2 prises de morphine orale. En cas de traitement prolongé de morphine parentérale par seringue autopulsée (SAP) ou PCA, la voie IV est préférée à la voie sous-cutanée.

#### Voie orale

Elle est préférable à la voie IV, dès qu'elle est utilisable. Les effets indésirables sont atténués. Le chlorhydrate de morphine peut être préparé sous forme de sirop. Il est intéressant pour adapter finement la posologie notamment chez la personne âgée et chez l'enfant. Le volume d'administration de la solution de morphine *per os* ne doit pas dépasser 2 mL chez le nourrisson et 5 mL chez l'enfant.

Le sulfate de morphine est administré par voie orale. Les microgranules de Skenan® peuvent être administrés en mélange avec les aliments ou par sonde nasogastrique si les patients ont des difficultés de déglutition. Chez l'enfant, il est déconseillé d'utiliser cette voie, car la lumière des sondes gastriques de faible diamètre peut être obstruée par un amas de microgranules.

#### Voie spinale

Elle peut être utilisée en postopératoire pour bloquer le message nociceptif au niveau des récepteurs médullaires. L'antalgie est régionale, sélective, de durée prolongée (plus de 12 heures). Par voie péridurale, la dose est 10 fois plus faible qu'en IV pour les morphiniques, en intrathécal, elle est 100 fois plus faible. Par ces voies, les effets systémiques sont généralement plus faibles (moins de sédation et de somnolence) mais il existe un risque de dépression respiratoire biphasique : dépression respiratoire précoce en rapport avec la diffusion veineuse du morphinique, puis dépression respiratoire tardive en rapport avec la redistribution du produit au niveau du LCR.

L'administration par voie péridurale est faite dans l'espace péridural situé entre le canal rachidien ostéoligamentaire et la dure-mère. Un cathéter peut être laissé en place pour des administrations de morphiniques réitérées ou continues éventuellement associées à des anesthésiques locaux. Par voie intrathécale, le produit est injecté dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire. Ces voies péridurales

ou intrathécales, bien qu'entraînant une analgésie de longue durée, sont peu utilisées dans le traitement des douleurs chroniques, car les risques infectieux sont élevés.

### Voie transdermique

Elle est utilisée pour le fentanyl (Durogesic®) dans le traitement des douleurs chroniques. Cependant, des variations importantes inter et intra-individuelles existent au niveau de la résorption du produit. Ces variations sont dues à l'épaisseur de la peau, aux conditions de pose (peau sèche obligatoirement nettoyée à l'eau sans savon, élimination correcte des poils, application soignée du dispositif pendant au moins trente secondes) et à l'état du patient (hyperthermie).

### Voie sublinguale

Elle concerne la buprénorphine et le fentanyl (Actiq® oral transmuqueux). Elle présente deux avantages : résorption rapide et absence de premier passage hépatique. Malheureusement, les patients avalent ou croquent très souvent le comprimé, ce qui nuit à l'efficacité des produits. Les nausées et vomissements sont donc assez fréquents. La buprénorphine peut constituer une alternative entre les paliers 2 et 3 dans les douleurs chroniques chez le cancéreux.

### Anesthésiques locaux

Dans le traitement de la douleur aiguë, les anesthésiques locaux peuvent être administrés localement par infiltration au niveau de la voie d'abord chirurgicale. Cette méthode permet une bonne analgésie postopératoire ; elle diminue les demandes ultérieures d'antalgiques. Les anesthésiques locaux sont également administrés en continu au voisinage des racines de troncs nerveux (blocs nerveux périphériques). Par exemple, dans la chirurgie de la main et de l'épaule, l'injection est faite à proximité du plexus brachial. Dans l'antalgie postopératoire après intervention chirurgicale thoracique, l'injection est faite à proximité de nerfs intercostaux.

Les anesthésiques sont administrés régionalement par voie intrapleurale pour l'antalgie postopératoire dans la chirurgie des reins, des seins ou de la vésicule biliaire. Par voie péridurale, les anesthésiques locaux permettent une antalgie de bonne qualité après chirurgie du petit bassin ou des membres inférieurs.

Les anesthésiques locaux, lidocaïne et prilocaïne (Emla® crème 5 %), sont utilisés en application cutanée en couche épaisse et recouverts d'un pansement adhésif hermétique une heure avant un soin douloureux (ponction veineuse, lombaire, chirurgie cutanée superficielle), en particulier chez l'enfant.

## Prévention de l'iatropathologie

### Prévention des risques majeurs

#### Contre-indications absolues

##### Antalgiques non opioïdes

##### Hypersensibilité

Le paracétamol et les AINS peuvent entraîner des réactions allergiques. En cas d'allergie connue à l'un de ces antalgiques non opioïdes, il faut éviter de réadministrer le principe actif

en cause. Pour l'aspirine, les réactions allergiques sont très fréquentes, il faut donc contre-indiquer son utilisation chez le sujet asthmatique.

#### Ulcère digestif

L'aspirine et les AINS sont contre-indiqués chez le patient souffrant de pathologie gastro-intestinale évolutive. Des hémorragies peuvent survenir. Toute douleur épigastrique ou anémie découverte au cours du traitement par l'aspirine doit faire suspendre le traitement. Le paracétamol sera utilisé en remplacement de l'aspirine. Le nimésulide (inhibiteur préférentiel de COX 2), le célécoxib et le parécocixib (inhibiteurs sélectifs de COX 2), bien qu'ils possèdent une tolérance digestive meilleure, restent contre-indiqués en cas d'ulcère gastro-duodéal en évolution ou de saignement gastro-intestinal.

#### Affections cardiaques et vasculaires

Les coxibs n'ont pas d'effets antiagrégants à dose usuelle. Une augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde (IDM) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) a conduit au retrait du rofécoxib (Vioxx®). Les coxibs sont donc contre-indiqués en cas d'antécédents d'IDM ou d'AVC.

#### Insuffisance hépatocellulaire

En cas d'atteinte hépatique préexistante, la toxicité hépatique du paracétamol est observée pour des doses supérieures à 4 g/j.

#### Glaucome, obstacle urétrorprostatique

Les propriétés anticholinergiques du néfopam contre-indiquent son utilisation dans ces deux cas.

#### Maladies hémorragiques ou risque hémorragique

Les propriétés antiagrégantes de l'aspirine contre-indiquent son utilisation dans ces situations.

#### Grossesse

Les AINS sont déconseillés au cours des 5 premiers mois de grossesse, sauf s'il existe une surveillance spécialisée. En effet, des risques malformatifs ont été démontrés chez l'animal. À partir du 6<sup>e</sup> mois, le risque de toxicité cardio-pulmonaire et rénal pour le fœtus, ainsi que l'allongement du temps de saignement chez la mère et l'enfant contre-indiquent l'emploi des salicylés et des AINS dans le traitement de la douleur. Le paracétamol peut être utilisé.

#### Allaitement

L'aspirine et les AINS passent dans le lait maternel et sont interdits en cas d'allaitement. Le paracétamol n'est pas contre-indiqué en cas d'allaitement.

#### Antalgiques opioïdes

##### Hypersensibilité

En cas d'allergie connue à un composé antalgique opioïde, il est contre-indiqué de réadministrer le même produit.

##### Insuffisance respiratoire

Les opioïdes sont en principe contre-indiqués en cas d'insuffisance respiratoire, mais c'est le clinicien qui jugera de

l'opportunité d'administrer un traitement opioïde fort pour traiter une douleur intense en évaluant le rapport bénéfice/risque. La codéine doit être évitée chez l'asthmatique en particulier; elle ne doit pas être utilisée pour traiter la toux de l'asthmatique. La buprénorphine et le fentanyl sont les opioïdes les plus dépresseurs respiratoires. Le Durogesic® est contre-indiqué en postopératoire.

##### Insuffisance rénale sévère

La dihydrocodéine est contre-indiquée en raison d'un retard d'élimination.

##### Insuffisance hépatocellulaire grave

La buprénorphine, la morphine et le tramadol sont contre-indiqués en raison de l'élimination très faible dans ce cas.

##### Syndrome abdominal aigu d'étiologie non déterminée

La morphine ne doit pas être utilisée dans ce cas afin de ne pas masquer la symptomatologie et d'aggraver le syndrome.

##### Grossesse

Les opioïdes doivent être évités surtout en fin de grossesse en raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né. Un syndrome de sevrage en cas de traitement chronique va apparaître chez l'enfant avec convulsions, irritabilité et vomissements. Seules des administrations ponctuelles sont possibles en cas d'absolue nécessité.

##### Allaitement

Les opioïdes passent dans le lait maternel et sont contre-indiqués.

##### Enfant

La majorité des opioïdes est contre-indiquée chez l'enfant. La morphine est le produit utilisé.

##### Autres cas

Il est interdit d'utiliser les antalgiques opioïdes dans les situations suivantes :

- traumatisme crânien et hypertension intracrânienne;
- convulsions;
- douleurs abdominales de cause inconnue;
- intoxication éthylique aiguë et delirium tremens.

#### Associations médicamenteuses à proscrire

Les interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » sont présentées dans le tableau 31.7.

#### Antalgiques non opioïdes

La floctafénine peut, au même titre que la glafénine (retirée du marché), entraîner un choc allergique avec hypotension aggravée par la prise concomitante de  $\beta$ -bloquants.

Les salicylés, par leurs propriétés antiagrégantes plaquet-taires et leurs effets ulcérogènes digestifs, peuvent provoquer des hémorragies lorsqu'ils sont associés aux anticoagulants oraux, à l'héparine ou aux AINS. Le risque hémorragique est d'autant plus important que la dose de salicylés est forte (> 3 g/j) en raison de l'augmentation concomitante de la forme libre des antivitamines K par compétition au niveau des sites

Tableau 31.7 Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » (CI) et « association déconseillée » (AD) des médicaments utilisés dans le traitement de la douleur.

Antalgique	Médicaments interagissant	Niveau	Mécanismes	Remarques et conseils
Salicylés par voie générale	AINS	AD	↑ du risque ulcérogène et hémorragique digestif	AD pour les fortes doses de salicylés (> 3 g/j)
	Anticoagulants oraux	AD	Inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale : risque hémorragique	AD si la dose de salicylés < 500 mg/j, contrôle du temps de saignement
		CI	Effet antiagrégant plaquettaire + ↑ de la forme libre des anticoagulants oraux : risque hémorragique	Salicylés à fortes doses : association à proscrire !
	Héparine voie parentérale	AD	Risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale par les salicylés)	Remplacer les salicylés par un autre antalgique (paracétamol)
	Ticlopidine	AD	Addition des effets antiagrégants plaquettaires	Contrôle du temps de saignement régulièrement
	Méthotrexate	CI	Toxicité hématologique du méthotrexate, ↓ de la clairance rénale et ↑ de la forme libre	CI si le méthotrexate est utilisé à plus de 15 mg/semaine
	Uricosuriques (probénécide)	AD	↓ de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux	Utiliser un autre antalgique
AINS par voie générale	AINS	AD	↑ du risque ulcérogène et hémorragique digestif	N'utiliser qu'un seul AINS à la fois
	Anticoagulants oraux	CI	Risque hémorragique (effet antiagrégant plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale par les AINS)	CI pour les pyrazolés car en plus ↑ de la forme libre de l'anticoagulant oral
		AD		Pour les autres AINS, si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite
	Héparines (voie parentérale)	AD	Risque hémorragique par ↓ de l'agrégation plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS	Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite
	Lithium	AD	↑ de la lithémie par ↓ de l'excrétion rénale	Surveiller la lithémie et adapter la posologie de lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS
	Méthotrexate	AD	↓ de la clairance rénale du méthotrexate et ↑ de la toxicité hématologique du méthotrexate	AD si le méthotrexate est utilisé à plus de 15 mg/semaine (CI pour les pyrazolés) Pour le kétoprofène, respecter un délai de 12 h entre l'arrêt du kétoprofène et le méthotrexate
Opiïdes	Alcool	AD	↑ de l'effet sédatif des morphiniques	Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool
Opiïdes agonistes purs	Agonistes antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine)	CI	↓ de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs	Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
Dihydrocodéine	IMAO	CI	Risque d'accident sévère voire mortel	Ménager un espace libre de 15 jours après l'arrêt des IMAO et la dihydrocodéine

(Suite)

Tableau 31.7 Suite.

Antalgique	Médicaments interagissant	Niveau	Mécanismes	Remarques et conseils
Péthidine et tramadol	IMAO non sélectifs	CI	Apparition d'un syndrome sérotoninergique (diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma)	À proscrire
	IMAO sélectif A (moclobémide)			
	IMAO sélectif B (sélégiline)			
Tramadol	Carbamazépine	AD	↓ des concentrations plasmatiques de tramadol	Choisir un autre opioïde
	Médicaments abaissant le seuil épileptogène (antidépresseurs, neuroleptiques, anesthésiques généraux, autres analgésiques centraux)	AD	Risque de convulsions	Choisir un autre antalgique
	Antidépresseur sérotoninergique	AD	Risque de syndrome sérotoninergique	L'arrêt des médicaments sérotoninergiques permet une amélioration rapide de l'état du sujet
Floctafénine	β-bloquants	CI	↓ des réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc ou d'hypotension à la floctafénine	Choisir un autre antalgique si β-bloquants

de liaison protéique. Les salicylés, en acidifiant les urines, peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate et augmenter sa forme libre plasmatique, augmentant ainsi la toxicité hématologique de ce médicament. De la même façon, l'élimination rénale de l'acide urique est diminuée par les salicylés, on observe donc une diminution de l'efficacité des uricosuriques. Pour toutes ces raisons, on préfère utiliser le paracétamol comme antalgique de 1<sup>re</sup> intention.

Avec les antalgiques AINS, on retrouve les mêmes risques hémorragiques qu'avec l'aspirine en cas d'associations d'AINS entre eux ou en cas d'associations d'AINS avec les anticoagulants oraux et/ou avec l'héparine. Les effets anti-agrégants et les effets agressifs sur la muqueuse digestive expliquent ces risques hémorragiques digestifs. Les AINS pyrazolés augmentent la forme plasmatique libre active des antivitamines K et majorent le risque d'hémorragie.

Comme pour les salicylés, l'acidification des urines par les AINS diminue la clairance rénale du méthotrexate et majore la toxicité hématologique de ce produit. Le kétoprofène, en augmentant la forme plasmatique libre de méthotrexate par compétition au niveau des sites de liaison protéique, renforce l'interaction médicamenteuse. Il est donc nécessaire de respecter un délai de 12 heures entre l'arrêt du kétoprofène et l'installation du traitement par le méthotrexate. Les AINS peuvent augmenter la lithémie par diminution de l'excrétion rénale.

### Antalgiques opioïdes

Les effets sédatifs des opioïdes sont majorés par l'alcool. Classiquement, l'association d'agonistes antagonistes (nalbuphine) ou d'agonistes partiels (buprénorphine) aux opioïdes agonistes purs est contre-indiquée sous peine de voir apparaître un syndrome de sevrage dû à une compé-

tion au niveau des sites récepteurs. Toutefois, un article récemment publié constate la possibilité d'utiliser des opioïdes (agonistes purs) à libération immédiate comme antalgique supplémentaire lors de la prise en charge d'une douleur chronique modérée à sévère avec un système transdermique de buprénorphine. L'explication pourrait venir de la libération très progressive de la buprénorphine à partir du patch, à l'origine d'absence de phénomène de compétition conduisant à des déplacements à partir des récepteurs opioïdes.

La carbamazépine induit le métabolisme hépatique du tramadol. La péthidine et le tramadol risquent d'induire un syndrome sérotoninergique lorsqu'ils sont associés aux IMAO, sélectifs ou non. Ces deux principes actifs augmentent la libération neuronale de sérotonine.

### Prévention des effets indésirables

#### Antalgiques non opioïdes

**Allergie** Des manifestations de type allergique peuvent être observées avec tous les antalgiques non opioïdes. L'administration d'un antalgique non opioïde ayant déjà provoqué ce type d'accident chez un patient est contre-indiquée.

L'aspirine, même à faible dose, entraîne fréquemment des manifestations de type rhinite, urticaire, œdème, bronchospasme, voire état de choc avec hypertension. Son administration doit être évitée chez le sujet allergique, asthmatique en particulier. Les antalgiques AINS peuvent également entraîner le même genre de manifestations, leur utilisation devra donc être surveillée étroitement chez le sujet atopique afin de prévenir les chocs anaphylactiques.

**Que faire ?**

En cas de terrain allergique, préférer le paracétamol comme antalgique non opioïde.

**Ulcération digestive** Les AINS entraînent fréquemment des lésions gastro-intestinales chez les sujets âgés de plus de 65 ans, ou en cas d'antécédent d'ulcère gastro-intestinal. Des hémorragies digestives peuvent survenir à n'importe quel moment, sans signe d'alerte, notamment lors des traitements prolongés à forte dose.

Les antalgiques AINS seront donc évités chez les sujets à risque (aspirine en particulier).

**Que faire ?**

Si l'utilisation d'antalgiques AINS s'avère indispensable, surveille l'apparition d'une symptomatologie digestive, et ajouter un inhibiteur de la pompe à protons ou un cytoprotecteur (misoprostol, *Cytotec*®) pour prévenir les lésions gastriques et duodénales. Préférer les AINS dérivés de l'acide propionique à l'aspirine : ils ont une toxicité gastro-intestinale moindre à dose équianalgésique. La tolérance digestive du célécoxib semble légèrement meilleure que celle des AINS non sélectifs.

**Risque hémorragique** L'effet antiagrégant plaquettaire des AINS et de l'aspirine allonge le temps de saignement (pendant 4 à 8 jours après l'arrêt du traitement, pour les salicylés).

Le risque hémorragique contre-indique donc l'utilisation des salicylés pendant la période périopératoire. La thrombocytopénie (moins de 100 000 plaquettes par mm<sup>3</sup>) notamment en oncologie pédiatrique, où le risque hémorragique est très grand, est également une contre-indication à l'emploi des salicylés. L'emploi des AINS doit être évité en cas de troubles de la coagulation et pendant la période des règles. Chez le prématuré, l'agrégabilité plaquettaire étant très réduite, l'utilisation des AINS est très dangereuse.

**Hépatite cytolytique** Le risque d'hépatite cytolytique provoquée par le paracétamol existe, même à dose thérapeutique, en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

**Que faire ?**

Limiter les posologies chez l'insuffisant hépatique, l'alcoolique chronique, les sujets âgés et dénutris. Chez l'enfant, respecter les doses limites maximales de paracétamol (le risque de toxicité hépatique n'apparaît pas à des posologies > 125 mg/kg/j). Chez le prématuré, respecter parfaitement les posologies du fait de l'immaturation enzymatique.

Chez l'adulte, l'intoxication est souvent mortelle pour des doses supérieures à 10 g de paracétamol.

**Que faire ?**

Préférer les formes effervescentes car elles nécessitent des grands volumes de liquide pour dissoudre le principe actif, elles sont donc dissuasives en cas de tentative d'autolyse. Débuter très précocement (6 à 8 heures après l'intoxication aiguë) un traitement par N-acétylcystéine pour résoudre cette hépatite grave.

**Syndrome de Reye** L'aspirine peut au décours d'une infection virale (varicelle, *influenza*, etc.) provoquer un syndrome de Reye, en particulier chez l'enfant. On observe un tableau

d'insuffisance hépatocellulaire grave avec signes digestifs (nausées, vomissements) et neuropsychiques (encéphalopathie aiguë souvent mortelle).

**Que faire ?**

Utiliser préférentiellement le paracétamol pour le traitement des douleurs et des états fébriles chez l'enfant et l'adolescent.

**Audition** Les salicylés peuvent, à forte dose (> 3 g/j), entraîner une baisse de l'acuité auditive et des vertiges.

**Que faire ?**

En cas de bourdonnements d'oreilles, réduire les posologies d'aspirine.

**Insuffisance rénale aiguë** L'hypovolémie favorise l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours du traitement par les AINS et/ou l'aspirine.

**Que faire ?**

Surveille attentivement la diurèse et la fonction rénale chez les insuffisants cardiaques, les cirrhotiques, les insuffisants rénaux chroniques en cas de prescription d'antalgiques AINS. Préférer le paracétamol car il entraîne exceptionnellement ces problèmes de néphropathie. Cependant, en cas d'utilisation prolongée, ou s'il existe une insuffisance rénale grave préexistante, surveille quand même la fonction rénale.

**Réaction parasympholytique** Le néfopam administré en IV directe peut entraîner une réaction parasympholytique importante (vertiges, nausées, sécheresse buccale, tachycardie).

**Que faire ?**

Préférer la voie IM.

**Antalgiques opioïdes**

Les effets indésirables sont très variables d'un sujet à l'autre pour un même produit administré à la même posologie.

**Nausées, vomissements** Les opioïdes entraînent fréquemment, à faible posologie et surtout en début de traitement, une stimulation de la *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ). Les nausées et vomissements disparaissent en général en 5 à 10 jours après le début du traitement et avec l'augmentation des posologies.

**Que faire ?**

Envisager la possibilité d'administrer des antiémétiques, tels que métoclopramide, la dompéridone, ou même des faibles doses d'halopéridol en début de traitement. Si les nausées et vomissements persistent malgré les antiémétiques, remettre en cause l'origine morphinique de ces problèmes. Les agonistes antagonistes opioïdes sont le plus souvent à l'origine de ces effets indésirables, de même que la codéine. Un changement d'opioïde peut être envisagé et faire disparaître nausées et vomissements.

**Constipation** C'est l'effet indésirable le plus fréquent avec les opioïdes par voie orale (morphine, codéine). Le risque de fécalome existe.

**Que faire ?**

Effectuer régulièrement un toucher rectal lors des traitements à long terme avec les morphiniques.

Prévenir la constipation par les règles hygiénodietétiques, notamment par l'absorption d'un volume liquidien suffisant (> 1,5 L /j) et par l'exercice physique. Toutefois, une morphinothérapie efficace étant généralement constipante, prévoir une prévention par utilisation systématique de laxatif, plus particulièrement de laxatifs osmotiques (lactulose, mannitol, macrogol).

**Rétention urinaire** Les morphiniques augmentent le tonus du détroiteur, du trigone et du sphincter vésical et sont à l'origine de dysurie et de rétention urinaire surtout chez le sujet âgé en cas de sténose urétrale ou d'adénome prostatique.

**Que faire ?**

Réduire les doses et surveiller la diurèse. La péthidine entraînerait moins de rétention urinaire.

**Hypotension** Les opioïdes (surtout la péthidine) peuvent entraîner une libération d'histamine à l'origine d'une vasodilatation avec chute des résistances vasculaires systémiques, collapsus cardio-vasculaire et choc anaphylactique.

**Que faire ?**

Dans ce cas, envisager un traitement associant corticoïdes injectables, β2-stimulants et solutions de remplissage.

**Dépression respiratoire** Chez le patient qui souffre, la douleur agit comme stimulant respiratoire. Aux posologies nécessaires pour lutter contre la douleur, les risques de dépression respiratoire avec la morphine sont très faibles. Si les posologies d'opioïdes sont trop élevées par rapport à la douleur du patient, on peut voir apparaître cette dépression respiratoire (tableau 31.8). Il faut donc trouver la dose minimale efficace. Les risques sont plus élevés chez le nouveau-né, chez les sujets obèses, et en cas de dépression respiratoire décompensée. La coadministration de dépresseurs respiratoires comme les benzodiazépines ou les neuroleptiques favorise cet effet indésirable. Certains principes actifs semblent plus fréquemment impliqués comme la buprénorphine.

Le fentanyl (Durogesic®, Actiq®) peut être également responsable de cet effet. Il ne doit pas être utilisé en postopératoire. Le risque d'intoxication mortelle avec Durogesic®

ou Actiq® en cas d'utilisation accidentelle est très élevé, en particulier chez l'enfant.

**Que faire ?**

Renvoyer à la pharmacie les médicaments usagés afin qu'ils soient détruits. En effet, la quantité résiduelle de fentanyl dans ces spécialités peut être très élevée et entraîner une dépression respiratoire mortelle. Dans ce cas, utiliser la naloxone comme antidote.

**Sédation** Les opioïdes entraînent fréquemment une somnolence légère au début du traitement. La sédation peut être évaluée grâce à une échelle (tableau 31.9).

**Que faire ?**

Diminuer les doses pour tenter de limiter cet effet indésirable.

**Convulsion** Les fortes doses de péthidine en administrations répétées peuvent conduire à la formation de métabolites toxiques (norpéthidine) qui vont s'accumuler surtout chez l'insuffisant rénal.

**Que faire ?**

Éviter ces deux produits en cas d'insuffisance rénale.

**Confusion, hallucinations, cauchemars** Ils sont rares et liés à un surdosage en opioïdes, en particulier chez l'insuffisant rénal ou chez l'insuffisant hépatique.

**Que faire ?**

Réduire les posologies pour faire disparaître ces problèmes.

**Tolérance** La tolérance ou accoutumance se traduit par la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir la même activité pharmacologique. Elle est très rare avec les opioïdes si le sujet souffre. Il ne faut donc pas craindre d'instaurer un traitement opioïde. L'augmentation des doses n'est pas inexorable. Elle traduit simplement une évolution de la pathologie et de l'intensité douloureuse. De nombreux patients sont stabilisés avec la même dose de morphine pendant de très longues durées.

Pour les opioïdes agonistes-antagonistes, il existe cependant un effet plafond. L'augmentation des doses entraîne un effet dose-dépendant jusqu'à une posologie plafond au-dessus de laquelle l'effet antalgique n'est pas majoré mais peut même diminuer.

**Que faire ?**

Dans ce cas, changer d'opioïde.

**Tableau 31.8 Échelle de qualité de la respiration (EQR).**

<b>R0</b>	Respiration normale, régulière et FR ≥ 10/min
<b>R1</b>	Ronflements et FR > 10/min
<b>R2</b>	Respiration irrégulière et/ou FR < 10/min
<b>R3</b>	Pauses ou apnée

**Tableau 31.9 Échelle de sédation (EDS).**

<b>EDS = 0</b>	Patient éveillé
<b>EDS = 1</b>	Patient somnolent, facilement éveillable
<b>EDS = 2</b>	Patient très somnolent, éveillable par stimulation verbale
<b>EDS = 3</b>	Patient très somnolent, éveillable par stimulation tactile

**Dépendance** La dépendance psychique est le besoin impérieux de reprendre une substance afin de retrouver un effet psychique et éviter l'inconfort que procure le sevrage. Cette dépendance psychique n'existe pas chez le patient qui souffre dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des antalgiques opioïdes.

La dépendance physique peut exister si l'arrêt de l'antalgique est trop rapide, ou si un antagoniste opioïde est administré. Elle se manifeste alors en quelques heures, par exemple en cas d'arrêt brutal d'un traitement opioïde prolongé. Elle atteint son maximum en général entre la 36<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure. On observe : mydriase, larmolement, rhinorrhée, sudation, anxiété, irritabilité, nausées, vomissement, diarrhée, crampes abdominales, frissons, bouffées de chaleur, arthralgies.

Le traitement du syndrome de sevrage comporte la clonidine associée aux neuroleptiques.

Les phénomènes de dépendance existent peu ou pas dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des antalgiques opioïdes. Il ne faut donc pas sous-utiliser les morphiniques si la douleur le justifie.

### Coantalgiques ou coanalgsésiques

#### Antidépresseurs tricycliques

La fonction cardiaque doit être surveillée chez les patients souffrant de troubles de la conduction cardiaque et chez les sujets âgés. Aux posologies nécessaires à l'antalgie, l'amitriptyline peut entraîner des effets anticholinergiques avec rétention urinaire.

#### Carbamazépine

Chez 50 % des patients traités pour des douleurs paroxystiques de type névralgie du trijumeau, on observe somnolence, étourdissement, vertiges, nausées, anorexie.

#### Que faire ?

Ces effets étant dose-dépendants, ajuster la posologie au meilleur rapport bénéfice/risque pour les limiter.

Plus rarement, apparaissent des réactions cutanées (rash, réactions de type Stevens-Johnson) ou sanguines (anémie, leucopénie, thrombocytopenie).

#### Que faire ?

Renforcer la surveillance clinique. En particulier, réaliser une numération formule sanguine avant le début du traitement, puis 15 jours, 1 mois et 3 mois après le début du traitement afin de pouvoir arrêter la carbamazépine le plus rapidement possible en cas de problème. La toxicité hépatique de ce médicament nécessite également la surveillance régulière des transaminases.

## Conseils au patient et éducation thérapeutique

Dans le traitement de fond de la douleur, les prises d'antalgique doivent être régulières et non à la demande. Leur espacement tient compte de la durée d'action du composé (ex. morphine orale buvable ou forme sèche à LI ou injectable, 1 prise toutes les 4 heures) et de la forme galénique (ex. morphine orale LP, 1 prise toutes les 12 ou 24 heures, patch LP de fentanyl toutes les 72 heures).

L'administration des antalgiques de type AINS doit être préférée au cours du repas pour limiter les risques de toxicité digestive. Les formes orales solides (comprimés, gélules) sont avalées avec un grand verre d'eau pour éviter les risques de lésions œsophagiennes (aspirine, AINS, paracétamol).

Les préparations magistrales de morphine sous forme de solution aqueuse destinées à être administrées par voie orale doivent être conservées à 4 °C dans un flacon brun. La plupart des antalgiques sont conservés à l'abri de la lumière. L'administration est réalisée à l'aide d'une seringue graduée en mL (et non pas à la cuillère) pour mieux ajuster la posologie.

En règle générale, les solutions injectables ne sont pas mélangées à d'autres spécialités dans la même seringue ou flacon. La dilution extemporanée est préférée (ex. pour l'acétylsalicylate de lysine). Il faut donc insister auprès du patient afin qu'il respecte les posologies (doses, intervalles entre les prises). La prise régulière du médicament antalgique est la base du traitement. Si la douleur réapparaît, il faut avertir le médecin afin qu'il réadapte la posologie ou qu'il modifie le traitement. En cas de traitement par antalgiques, l'automédication doit être évitée. La multiplicité des spécialités commercialisées sous des noms de marques différents peut conduire à des accidents de surdosage avec des produits comme l'aspirine, le paracétamol, la codéine. Chez l'enfant, il faut absolument éviter de diviser les formes adultes de paracétamol ou d'aspirine. En cas de grossesse ou d'allaitement, le paracétamol est utilisé à la place de l'aspirine.

Le médecin est prévenu en cas de gastralgie, d'hémorragies digestives (selles noires) si le patient est traité par antalgiques de type AINS. Des réactions allergiques cutanées, respiratoires seront également immédiatement signalées.

En règle générale, il faut éviter d'écraser, broyer les comprimés ainsi que d'ouvrir les gélules si le pharmacien n'a pas donné son aval à ce type de pratique.

La prescription des opiacés doit être expliquée au patient et à la famille. En particulier, l'utilisation des opioïdes majeurs (ex. en postopératoire), souvent ressentie comme le « témoin » d'une pathologie grave et incurable, doit être justifiée. Le risque de toxicomanie, souvent craint par le patient, doit être écarté par le médecin.

## Cas clinique Douleur cancéreuse

M. P., âgé de 78 ans, souffre d'une lombosciatique droite L5 hyperalgique depuis 3 semaines, suite à un effort de soulèvement. Il arrive aux urgences pour un état hyperalgique avec une évaluation de la douleur à l'EN de 90/100. Les douleurs, qui étaient initialement d'horaire mécanique,

sont devenues presque permanentes. Le patient a des antécédents d'embolie pulmonaire (il y a 6 mois), traitée par anticoagulant, une HTA, une hypercholestérolémie et une hypertrophie bénigne de prostate. Son traitement est le suivant :

- fluindione (¾ cp, 1 fois/j);
- amlodipine (5 mg/j);
- atorvastatine (10 mg/j).

À l'examen clinique, on relève : raideur lombaire (Schöber : 10 + 3 cm), pas de signe de Lasègue, examen des hanches normal. Pas de déficit sensitivomoteur des membres inférieurs, réflexes ostéotendineux présents et symétriques; réflexes cutanéoplantaires en flexion et pas d'anesthésie en selle.

Son poids est de 68 kg; sa pression artérielle, de 170/90 mmHg, sa fréquence cardiaque à 72/min et sa température à 37 °C.

### Questions

1. Quel traitement médicamenteux pourrait soulager ce patient ?  
Le médecin opte pour un traitement par tramadol.
2. Quels sont les effets indésirables attendus ?
3. Comment gérer les accès douloureux ?

Malgré le traitement, M. P. semble être toujours douloureux.

4. Comment évaluer au mieux sa douleur ?
5. Quel traitement entreprendre pour être plus efficace ?
6. Quelles sont les contre-indications des opioïdes forts ?
7. Quels sont les principes d'une titration par voie orale ?

Pour M. P., le médecin a prescrit des opioïdes forts par voie transdermique : Fentanyl® transdermique 50 µg/h. Le patient devient somnolent. La pression artérielle est à 120/80 mmHg.

8. Que suspectez-vous ?
9. Quelle est la conduite à tenir ?
10. En dehors de cette complication, comment aurait-on envisagé la poursuite du traitement opioïde après la période de titration, une fois M. P. soulagé ?

72 heures après, M. P. va nettement mieux, il évalue sa douleur sur une EN à 20 mm. Il signale qu'il n'a pas eu de selles depuis 4 jours et qu'il vomit. L'abdomen est distendu, non douloureux, avec quelques bruits hydroaériques à l'auscultation. Après bilan, il s'agit d'une constipation probablement induite par les opioïdes forts et l'alitement.

11. Comment gérer cet évènement indésirable ?
  12. Quelle conduite à tenir face à ses vomissements ?
- Alors que M. P. a repris un transit correct et n'a plus de nausées, il a du mal à se situer dans le temps. Il se plaint de ses collègues de travail et voit ses enfants alors qu'il n'a pas de visite. Il n'a pas uriné depuis 24 heures.

13. Qu'en pensez-vous ?
- Au bout de quelques jours, M. P. se plaint d'un prurit gênant avec des lésions de grattage, sans éruption cutanée. Le diagnostic retenu après bilan étiologique est celui de prurit iatrogène lié aux opioïdes forts. Il est bien équilibré sous sulfate de morphine 30 mg matin et soir, avec 2 à 3 interdoses de 5 mg/24 h de sulfate de morphine à LI. Comme il ne répond pas aux antihistaminiques, le médecin décide de faire une rotation des opioïdes.

14. Comment doit-il procéder ?
- 6 mois plus tard, M. P. souffre toujours d'une lombosciatique sur arthrose évoluée du rachis. Il décrit surtout des brûlures permanentes du membre inférieur droit avec des décharges électriques, des sensations d'étau. Son médecin a dû poursuivre la prescription d'opioïdes forts.

15. Qu'en pensez-vous ?
16. Que peut-on envisager ?

### Réponses

1. Paracétamol ou tramadol, *per os* ou IV (plutôt IV pour une action rapide). Pas d'AINS car patient sous AVK et âgé.

2. Les opioïdes faibles et forts ont des effets indésirables communs liés à leur activité sur les récepteurs opioïdes :

- la sédation, les vertiges;
- la constipation, les nausées, les vomissements;
- le bronchospasme, la dépression respiratoire qui est très rare;
- la rétention d'urine;
- le risque de dépendance aux doses supratherapeutiques et syndrome de sevrage à l'arrêt.

Le tramadol a, par ailleurs, des effets indésirables liés à son activité monoaminergique :

- sécheresse buccale
  - douleurs abdominales
  - troubles visuels
  - convulsions chez les patients ayant des facteurs favorisants
- L'association à des traitements sérotoninergiques est à éviter en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

3. En associant le tramadol LP et une forme à LI en interdose, sans dépasser 400 mg/j.

4. EVA ou EN répétées (en fonction du délai d'action des médicaments prescrits).

5. Passer au palier supérieur : opioïde fort.

Vérifier l'absence de contre-indication.

En titration.

Par voie orale.

À faible dose car sujet âgé et aucune donnée sur sa fonction rénale.

Justifications :

- douleurs intenses non soulagées par le paracétamol et les antalgiques de palier 2 ;
- AINS déconseillés en association avec la fluindione et sujet âgé.

6. Insuffisance respiratoire décompensée, insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance rénale sévère (Clcr < 15 mL/min), épilepsie non contrôlée, traumatisme crânien et hypertension intracrânienne, intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens, associations aux IMAO et associations des agonistes avec les agonistes-antagonistes ou agoniste partiel.

7. Dose initiale faible car personne âgée : 5 mg de sulfate de morphine immédiatement.

Prévoir un dosage de la créatininémie.

Adaptation :

- évaluation de la douleur toutes les heures;
- si douleur non soulagée : proposer une nouvelle dose en respectant un intervalle d'au moins 1 heure entre 2 prises, ne pas dépasser 4 prises successives en 4 heures;
- si amélioration, poursuivre avec une prise toutes les 4 à 6 heures.

Chez le patient équilibré depuis 48 à 72 heures : possibilité de passer à une forme LP à dose équivalente tout en proposant la possibilité d'interdoses de forme à LI.

8. Hypothèse diagnostique : surdosage en opioïde fort.

9. Conduire à tenir : arrêt des opioïdes forts et hospitalisation. Exploration de la sédation et de la respiration pour optimiser la prise en charge. Si EDS ≥ 2 (cf. tableau 31.9) et R2 ou R3 (cf. tableau 31.8), dépression respiratoire confirmée (secondaire aux opioïdes). Conduite à tenir en urgence :

- arrêter l'opioïde et stimuler le patient;
- antidote Narcan® (naloxone) : 0,4 mg;

- titration par administration IV : 1 mL (0,04 mg)/2 minutes, jusqu'à R1 ou R0;
- perfusion sur 4 heures de la dose titrée (en mg) diluée dans 250 mL de sérum physiologique;
- surveillance toutes les heures.

**10.** Diminution progressive des doses d'opioïde fort, passage à un antalgique de palier 2.

**11.** Traitement préventif de la constipation : un traitement laxatif par voie orale (osmotique ou stimulant) doit être systématiquement associé à toute prescription d'opioïde fort quelles que soient la dose et la durée. Mesures hygiéno-diététiques : activité physique, limitation de l'alitement, apports liquidiens suffisants, augmentation des fibres alimentaires (recommandations de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs, 2008). Traitement curatif de la constipation : augmenter la posologie des laxatifs, vérifier l'absence de fécalome, traitement rectal, en cas d'absence de selles : bithérapie laxative = lavement rectal et antagoniste morphinique périphérique (méthyl-naltrexone SC ayant une AMM chez les patients relevant de soins palliatifs en cas d'inefficacité des laxatifs) (recommandations de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs, 2008).

Nouvelle option thérapeutique : naloxegol (Moventig®, laboratoire Kyowa Kirin) : naloxone associée à une chaîne pégylée, réduisant le passage de la barrière hémato-méningée, antagoniste des récepteurs  $\mu$  - opioïdes périphériques (tractus gastro-intestinal). Indication : traitement de 1<sup>re</sup> intention chez les patients atteints de constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement laxatif optimisé. Non évalué chez les patients ayant un cancer. Posologie : 1 cp à 12,5 mg le matin à jeun (au moins 30 minutes avant le repas ou 2 heures après le 1<sup>er</sup> repas). Peut être augmenté à 25 mg. Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

**12.** Nausées, vomissements surviennent chez 1/3 à 2/3 des patients. Atténuation (phénomène de tolérance) en 2 à 3 semaines. Traitement préventif en 1<sup>re</sup> intention : antiémétique dès le début du traitement, pendant 8 à 15 jours. Traitement curatif antiémétique si traitement préventif inefficace : neuroleptiques à faible dose (prudence chez les sujets âgés), corticoïdes, antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (hors AMM) ou dropéridol par voie IV si morphine IV. Rotation des opioïdes. Attention en cas de persistance : rechercher une autre cause (troubles métaboliques, occlusion intestinale, etc.).

**13.** Troubles confusionnels, troubles cognitifs sous opioïdes : surtout chez les personnes âgées. Chez les sujets fragiles : débuter à faible dose et augmenter très progressivement les doses. Rechercher d'autres causes : métaboliques, endocriniennes, potentialisation par d'autres médicaments. Conduite à tenir : diminution des doses, rotation des opioïdes. Concernant la dysurie, la rétention d'urine : les opioïdes augmentent le tonus du sphincter vésical et diminuent l'activité

des fibres longitudinales (détrusor). Elles sont favorisées par l'hypertrophie de la prostate. Penser à cette complication en cas de douleurs abdominales, agitation inhabituelle, poussée d'HTA.

**14.** Principes de rotation des opioïdes forts : choisir un autre opioïde sous forme LP et LI ayant une AMM dans les douleurs non cancéreuses, calculer la dose équianalgésique (données indicatives), compte tenu de son âge, diminuer cette dose d'environ 25 %, surveiller les effets indésirables et effectuer une évaluation rapprochée de la douleur pour adapter les doses.

Équivalence de doses entre antalgiques oraux (et transdermiques, TD) :

- morphine = 1 morphine
- oxycodone = 1/2 morphine orale
- hydromorphone = 1/7,5 morphine orale
- fentanyl TD = 2,4 morphine orale
- fentanyl transmuqueux buccal = 1/20 morphine orale
- fentanyl transmuqueux nasal = 1/10 morphine orale
- tramadol = 1/5 morphine orale
- codéine = 1/6 morphine orale

Équivalences entre opioïdes forts *per os* et IV :

- morphine SC = 1/2 morphine orale
- morphine IV = 1/3 morphine orale
- oxycodone IV = 0,5 oxycodone orale
- oxycodone IV = 0,75 morphine IV
- morphine IV = 1,5 oxycodone IV

**15.** La prescription d'opioïde fort dans ce cadre est bien dans l'AMM mais il y a plusieurs inconvénients : effets indésirables notamment troubles cognitifs et risque de chute, risque addictif (faible), efficacité non assurée.

**16.** On doit envisager d'autres solutions pour l'antalgie. Douleurs avec des caractéristiques neuropathiques : antidépresseur, antiépileptique. Certaines thérapies non médicamenteuses sont également utilisables : TENS, kinésithérapie. Les opioïdes forts ayant l'AMM dans les douleurs non cancéreuses sont les suivants :

- sulfate de morphine (durée maximum de prescription de 28 jours) : Skenan LP®/Actiskenan®, Moscontin LP®/Sevredol®, Oramorph solution®;
- oxycodone (durée 28 jours) : Oxycontin LP®, Oxynorm®, Oxynormo®;
- buprénorphine (durée 30 jours) : Temgésic®;
- fentanyl patch : Durogesic®, Matrifen®.

Les opioïdes forts sans AMM en France dans la douleur non cancéreuse sont les suivants :

- hydromorphone (durée maximum de prescription de 28 jours);
- fentanyl libération immédiate (durées maximums de prescription de 28 jours, de délivrance de 14 jours avec retour des patchs usagés), comprimé avec applicateur buccal : Actiq®, comprimé sublingual : Abstral®, comprimé gingival : Effentora®, pulvérisateur nasal : Instanyl®, Pecfent® (contient de la pectine qui permet une plus grande adhérence de la dose pulvérisée sur la muqueuse par rapport à une solution);
- méthadone.

### Pour en savoir plus

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : <http://www.em-consulte/e-complement/475077>.

