

Chapitre 11 Item 132 – UE 5 – Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses

- I. Antalgiques antinociceptifs
 - II. Antalgiques mixtes
 - III. Antalgiques antidépresseurs
 - IV. Antalgiques antihyperalgésiques
 - V. Antalgiques modulateurs de la transmission
-
-

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- Argumenter la stratégie de prise en charge globale d'une douleur aiguë ou chronique chez l'adulte.
- Connaître et prescrire les thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses (voir item 326).
- S'assurer de l'efficacité d'un traitement antalgique et l'adapter en fonction de l'évaluation.

COFER

- Argumenter la stratégie de prise en charge globale d'une douleur aiguë ou chronique chez l'adulte (connaître les critères de choix d'un traitement antalgique en particulier le schéma des indications croissantes d'antalgiques).
 - Savoir prescrire et surveiller les principaux antalgiques et connaître les effets secondaires, les contre-indications et les précautions d'emploi des différents médicaments antalgiques.
 - Connaître les différentes classes pharmacologiques et leurs modes d'action.
 - Connaître le principe de la co-analgésie (antidépresseurs, psychotropes, agents physiques, différentes classes) et connaître les possibilités et les contre-indications de ces associations.
 - Connaître les indications des principales thérapeutiques antalgiques non médicamenteuses validées.
-

La douleur est le motif principal de consultation en rhumatologie, que ce soit dans les atteintes aiguës ou chroniques. Tout rhumatologue ou le médecin qui prend en charge des pathologies ostéoarticulaires doit donc savoir évaluer, comprendre et traiter la douleur.

L'évaluation, c'est-à-dire l'analyse qualitative et quantitative, de la douleur est une démarche indispensable et préalable à toute prescription d'antalgique ■. L'évaluation est faite par le médecin et le patient, qui est considéré comme l'« expert de sa douleur ». Le médecin n'interprète pas l'évaluation faite par le patient mais l'utilise, de concert avec d'autres arguments cliniques ou paracliniques, pour la prise de décision et le suivi thérapeutiques.

Très schématiquement :

- face à une douleur aiguë, l'outil d'auto-évaluation est une échelle unidimensionnelle (échelle visuelle analogique (EVA) ■, échelle numérique ou échelle verbale simple) ; on se limitera essentiellement à l'évaluation de l'intensité, et à la recherche d'un caractère neuropathique dans le cas d'une douleur localisée ;
- face à une douleur chronique, le recours aux échelles multidimensionnelles est de règle. On évaluera l'intensité, mais aussi le retentissement fonctionnel, psychologique, et les aspects cognitivocomportementaux.

L'évaluation de la douleur chronique permet une approche globale dans ses composantes sensorielle, émotionnelle, cognitive et comportementale. Elle débouche ainsi sur une prise en charge globale dans laquelle la prescription d'antalgiques est une étape indispensable mais non exclusive ■.

Il était habituel de mettre en parallèle l'intensité de la douleur – faible (EVA inférieure à 40 mm), modérée (EVA \approx 40 à 70 mm) ou très intense (EVA supérieure à 70 mm) – et le niveau de l'antalgique requis selon l'ancienne classification de l'OMS. Cette classification n'est pas exacte et ne prend pas en compte le traitement en fonction du type de douleurs (notamment neuropathiques). Elle garde un intérêt pharmacologique. Elle était surtout intéressante dans les douleurs cancéreuses.

Une nouvelle classification (cf. tableau 10.3) a été proposée en 2010, encore préliminaire mais très intéressante car fondée sur le mécanisme d'action de ces molécules.

I Antalgiques antinociceptifs (tableau 11.1)

A Paracétamol

Le paracétamol est commercialisé sous de nombreuses spécialités et différentes formes galéniques (comprimées, comprimées effervescent, sachet, gélule, lyophilisat oral, suppositoire, forme injectable IM ou IV). La majorité des dosages, chez l'adulte, sont à 500 mg ou 1 g. Le paracétamol est un analgésique antipyrétique dont l'excellent rapport efficacité/tolérance en fait un antalgique de première intention dans la grande majorité des douleurs ne requérant pas un antalgique opioïde (faible ou fort ; par exemple, il est recommandé dans le traitement des douleurs arthrosiques en première intention). On ne connaît pas exactement son mode d'action antalgique, mais il s'agit probablement d'une action centrale non morphinique.

Tableau 11.1 Antalgiques antinociceptifs non opioïdes.

Substance active	Posologie habituelle	Principaux EI Précautions d'emploi	Principales contre- indications
Paracétamol	500 à 1 000 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, max. 3 ou 4 g par jour		
— Hépatotoxicité en cas de surdosage			
Attention au risque de surdosage en cas d'association de plusieurs médicaments			

contenant du paracétamol (automédication)			
– Insuffisance hépatocellulaire			
AINS	Il existe des AINS à durée d'action courte (2 à 6 heures) qui nécessitent quatre prises par jour et d'autres à durée d'action prolongée (12 à 24 heures) qui nécessitent deux ou une prises par jour		
– Hémorragie			
– Ulcération ou perforation gastro-intestinale			
– Insuffisance rénale fonctionnelle			
– Réactions toxi-allergiques : toxidermie bulleuse,			

syndrome d'hypersensibilité...			
– Les AINS ne doivent être utilisés qu'en cure courte			
– À partir de 5 mois de grossesse révolus			
– Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS			
– Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés avec un AINS			
– Ulcère gastroduodéal en évolution			
– Insuffisance hépatocellulaire sévère			

– Insuffisance rénale sévère			
– Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée			
– Acide acétylsalicylique : risque hémorragique			
– Association aux anticoagulants oraux			

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 3 à 4 grammes par vingt-quatre heures en respectant un intervalle minimum de quatre heures entre chaque prise. La prise habituelle est de un gramme par prise.

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

Le paracétamol est potentiellement toxique pour le foie : un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise, provoque une cytolyse hépatique pouvant conduire au coma et à la mort (l'antidote étant la N-acétylcystéine). En dehors des cas de surdosage, même aux doses thérapeutiques le paracétamol peut être hépatotoxique, essentiellement en cas de dénutrition, d'hépatopathie préexistante ou d'insuffisance rénale. Chez les personnes âgées, éthyliques ou dénutries, la posologie est réduite à 3 g/j.

Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance inférieure à 15 mL/min) la posologie est de moitié et l'intervalle entre deux prises est de huit heures.

Le pic plasmatique étant obtenu entre trente et soixante minutes après l'absorption *per os*, le délai d'action est le plus souvent d'une heure.

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

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

B Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹

Les AINS ont une action antalgique à une posologie inférieure à celle préconisée pour une action anti-inflammatoire. Ils possèdent une action antalgique centrale et périphérique.

Les AINS agissent surtout au niveau périphérique, principalement par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Des mécanismes centraux seraient également impliqués : par inhibition de la synthèse des prostaglandines centrales, activation du système monoaminergique.

L'action périphérique des AINS consiste en l'inhibition de deux enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique, la cyclo-oxygénase I (Cox I) et la cyclo-oxygénase II (Cox II).

La cyclo-oxygénase I est « constitutive ». Elle est ubiquitaire et a une fonction surtout homéostasique (régulation de la mucosécrétion gastrique, du flux rénal, de la fonction plaquettaire) ; la cyclo-oxygénase II est inductible dans des circonstances pathologiques (lésions tissulaires) ; elle contribuerait au phénomène inflammatoire. Certains AINS inhibiteurs préférentiels de la Cox II (Coxib) ont été développés afin d'améliorer leur tolérance digestive, mais leur risque cardiovasculaire est à prendre en considération chez les sujets à risque (exemple : HTA connue, sujet âgé).

Il existe des AINS à durée d'action courte (2 à 6 heures) qui nécessitent quatre prises par jour et d'autres à durée d'action prolongée (12 à 24 heures) qui nécessitent deux ou une prises par jour.

Les effets indésirables et complications des AINS sont :

- toxicité digestive gastroduodénale (gastrite, ulcère, hémorragies digestives) ;
- insuffisance rénale (par inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales) ;
- réactions cutanées et toxi-allergiques (toxidermie bulleuse, syndrome d'hypersensibilité...) ;
- action antiagrégante exposant au risque hémorragique (hémorragie digestive en particulier chez la personne âgée) et faisant déconseiller leur association avec d'autres molécules modifiant l'hémostase ;

¹ ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2013.

- hépatotoxicité (cytolyse) ;
- rétention hydrosodée ;
- risque thrombotique artériel. Les coxibs et le diclofénac sont ceux ayant le risque thrombotique artériel le plus élevé, tandis que le naproxène est celui ayant le risque le plus faible.

Les principales interactions médicamenteuses sont :

- anticoagulants (héparine, antivitamine K) : diminution de l'efficacité des AVK, majoration du risque hémorragique ;
- diurétiques et IEC : risque d'insuffisance rénale fonctionnelle ;
- lithium : majoration de la lithiémie ;
- AINS entre eux, aspirine, corticoïdes : majoration du risque d'hémorragie digestive ;
- méthotrexate à dose oncologique : toxicité hématologique.

Ses principales contre-indications sont :

- les antécédents de gastrite et d'ulcère ;
- les anomalies préexistantes de la coagulation ou patients sous anticoagulants à visée curative ou sous antiagrégants plaquettaires ;
- les antécédents d'anomalie de la fonction rénale : insuffisance rénale, sujet âgé, insuffisant cardiaque ; patients sous diurétiques, patients hypovolémiques ;
- les antécédents d'allergie aux AINS. Les patients âgés sont les plus exposés au risque d'effets indésirables.

Les AINS ont une efficacité prouvée dans les douleurs aiguës, à la fois par leur mécanisme antalgique et par leur mécanisme anti-inflammatoire. Leurs indications dans la douleur chronique sont limitées (à l'exception de la spondylarthrite ankylosante). En cas de poussée douloureuse aiguë lombaire et/ou arthrosique, on les utilise préférentiellement en cure courte.

C Associations paracétamol-opioïdes faibles

De nombreuses associations contenant du paracétamol et de la codéine, ou du paracétamol et de la poudre d'opium sont commercialisées.

Quelle que soit l'association, la dose de 4 g par jour de paracétamol ne doit pas être dépassée.

1 Paracétamol-codéine (tableau 11.2)

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

Tableau 11.2 Antalgiques antinociceptifs opioïdes faibles.

Opioïdes faibles	Posologie habituelle	Principaux EI Précautions d'emploi	Principales contre- indications
Codéine + paracétamol (Efferalgan- Codéiné®, Co-Doliprane®, Klipal®...)	20 à 30 mg de codéine et 300 à 500 mg de paracétamol par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures En cas de réponse insuffisante, la dose peut être doublée et l'intervalle entre les prises peut être diminué jusqu'à 4 heures Il est recommandé de diviser les doses par 2 chez le sujet âgé		

<p>– Troubles digestifs :</p> <p>constipation (nécessite le plus souvent une prévention), nausées, vomissements</p>			
<p>– Troubles neurosensoriels :</p> <p>somnolence, vertige, céphalées (cf. paracétamol)</p>			
<p>– Allergie à la codéine</p>			
<p>– Insuffisance respiratoire</p>			
<p>– Asthme</p>			
<p>– Insuffisance hépatocellulaire</p>			
<p>– Grossesse et allaitement</p>			
<p>Dihydrocodéine (Dicodin LP®)</p>	<p>1 comprimé à libération prolongé de</p>		

	60 mg toutes les 12 heures max. 120 mg par jour		
– Constipation (nécessite le plus souvent une prévention)			
– Nausées			
– Vomissements			
– Somnolence			
– Vertiges			
– Insuffisance respiratoire			
– Asthme			
– Insuffisance hépatocellulaire			
– Insuffisance rénale grave			
– Grossesse : 1 ^{er} trimestre			
– Allaitement			
– Association à un IMAO dans les			

15 jours			

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

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

La codéine est également commercialisée non associée, sous forme de dihydrocodéine à libération prolongée (Dicodin® LP 60). La dihydrocodéine est métabolisée par le foie comme la codéine. La posologie de dihydrocodéine est de 60 mg deux fois par vingt-quatre heures. Un comprimé à 60 mg serait équivalent à 120 mg de codéine.

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

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

En théorie, on évite d'associer la codéine à un opioïde fort (ce n'est pas logique puisque la codéine est transformée en morphine), cela majore aussi les effets indésirables cumulés des deux molécules. Ses principales contre-indications sont l'allergie à la codéine, l'asthme, l'insuffisance respiratoire ou hépatique, la grossesse et allaitement.

2 Paracétamol et poudre d'opium

Ce médicament (Lamaline®) est indiqué dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier I utilisés seuls.

La posologie usuelle est de 1 gélule (de l'association : paracétamol 300 mg, poudre d'opium 10 mg, caféine 30 mg) à renouveler si besoin au bout de quatre à six heures. La forme suppositoire contient : paracétamol 500 mg, opium 15 mg, caféine 50 mg. La poudre d'opium est titrée à 10 % de morphine ce qui correspond à 2,5 mg de

morphine par gélule. Les prises doivent toujours être espacées d'au moins quatre heures. Les doses doivent être réduites chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

Les principaux effets indésirables rapportés avec la poudre d'opium sont la constipation et la somnolence.

L'utilisation prolongée à des doses élevées peut conduire à un état de dépendance.

La poudre d'opium est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de grossesse et d'allaitement, et en association aux agonistes partiels ou aux agonistes-antagonistes morphiniques en raison d'un risque de diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs et de survenue d'un syndrome de sevrage.

3 Chlorhydrate de néfopam

Le chlorhydrate de néfopam (Acupan®) un antalgique de palier I : antalgique non opioïde mais il sera employé pour des douleurs d'intensité moyenne, donc comme un antalgique de palier II en pratique.

Il est utilisable par voie sous-cutanée ou en perfusion IV lente sur plus de quinze minutes le patient étant en décubitus, une perfusion plus longue sur une heure est préférable (moins d'effets indésirables en perfusion lente).

Posologie : une ampoule de 2 mL = 20 mg et 20 mg de néfopam correspond 6–12 mg de morphine (en puissance équivalent), la posologie maximale de néfopam : 6 ampoules soit 120 mg/24 h.

Les ampoules injectables sont parfois administrées *per os* (mais attention cette utilisation est hors AMM). La biodisponibilité est faible, et l'usage très répandu de l'utilisation orale ne repose sur aucune étude validée.

Ce médicament est indiqué dans les douleurs postopératoires, les douleurs aiguës, et sera souvent utilisé en association avec les opioïdes forts (épargne morphinique).

Les effets indésirables sont des vertiges, malaise, hypotension (surtout si l'injection est trop rapide). Les contre-indications sont : épilepsie, convulsions ou antécédents de troubles convulsifs, glaucome à angle fermé, troubles urétrorostatiques.

D Opiïdes forts²

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

² FSSAPS. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. 2012.

indésirables des opioïdes forts. Classiquement les opioïdes forts sont classés en agonistes purs (morphine, hydromorphone, fentanyl et dérivés), agonistes partiels (buprénorphine), et agonistes-antagonistes (nalbuphine). Les différents médicaments et leurs présentations sont résumés dans le [tableau 11.1](#) volontairement non exhaustif.

Il faut distinguer les formes injectables, transdermiques, transmuqueuses et orales, et parmi ces dernières, les formes à libération prolongée et à libération immédiate. Très schématiquement, les opioïdes forts ont tous un potentiel d'efficacité comparable, si l'on tient compte de la table de conversion équi-analgésique des opiacés (cf. [tableau 11.3](#)). Pour simplifier, ils ont tous le même potentiel d'effets indésirables, les mêmes précautions d'emploi et nécessitent la même surveillance. Il existe néanmoins des spécificités pour chacune des spécialités.

Tableau 11.3 Opioïdes forts.

Opioïdes forts	Équivalence moyenne (<i>versus</i> morphine)	Forme galénique	Règles et durées de prescription
Morphine orale	60 mg/24 h	Comprimés LP : Moscontin® Gélules LP : Skenan LP®, Kapanol LP® (dosages de 10 à 200 mg) Comprimés LI : Actiskenan®, Sevredol® (dosages de 5 à 30 mg, durée d'action de 4 h)	Ordonnance sécurisée : 28 jours
Morphine injectable	30 mg/24 h	Différentes concentrations sont disponibles allant de 1	Ordonnance sécurisée : 7 jours (ou 28 jours dans

		mg/mL à 400 mg/10 mL	systèmes actifs pour perfusions)
Oxycodone orale	30 mg/24 h	Comprimé LP : Oxycontin LP® (dosages de 5 à 120 mg) Comprimés LI : Oxynorm®, OxynormOro® (pour orodispersible pour prise sans eau possible) (dosages de 5 à 20 mg, durée d'action de 4 h)	Ordonnance sécurisée : 28 jours
Oxycodone injectable	20 mg/24 h	Solution injectable	Ordonnance sécurisée : 7 jours (ou 28 jours dans les systèmes actifs pour perfusions)
Fentanyl	25 µg/h	Dispositif transdermique LP : Durogesic®/Matrifen® 12, 25, 50, 75 ou 100	Ordonnance sécurisée : 28 jours

		$\mu\text{g/h}$ Dispositifs transmuqueux LI : Actiq®, Abstral®, Effentora®, Pecfent®, Recivit®, Breakyl®...	
Hydromorphone	8 mg	Gélules LP : Sophidone LP® gélules à 4, 8, 16 ou 24 mg	Ordonnance sécurisée : 28 jours

Les règles actuelles de prescription sont simples : sept jours pour les formes injectables immédiates et vingt-huit jours pour toutes les autres formes, sur ordonnance sécurisée. Leur utilisation a fait l'objet de recommandations nationales (cf. annexe 11.1).

1 Principaux antalgiques opioïdes forts (tableau 11.3)

a

Morphine

Seuls les morphiniques tels que le chlorhydrate ou le sulfate de morphine ont l'autorisation de mise sur le marché pour les douleurs non cancéreuses.

Chlorhydrate de morphine

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

Sulfate de morphine

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

L'Actiskénan® (5, 10, 20 ou 30 mg) ou le Sevredol® (10 ou 20 mg) sont des formes à libération immédiate très utiles pour réaliser une titration *per os* de morphine ou pour permettre des interdoses lors des traitements stables avec une forme LP.

b

Hydromorphone

Commercialisée sous le nom de Sophidone® (gélules à 4, 8, 16 ou 24 mg), l'hydromorphone est une alternative à la morphine orale pouvant s'inscrire dans le concept de la rotation des opioïdes (*cf.* § **I.D.3. Quelques conseils pratiques**) : 4 mg matin et soir sont équivalents à 30 mg matin et soir de sulfate de morphine LP (rapport de 7/5).

c

Fentanyl

Il existe du fentanyl par voie transdermique (patchs de Durogesic® et Matrifen®). Ils sont indiqués dans les douleurs chroniques stables d'origine cancéreuse et non cancéreuse (remboursement uniquement pour les douleurs cancéreuses actuellement). Le patch doit être posé selon des recommandations rigoureuses : sur une peau saine et sèche, sans poils ni plis ; il doit être changé toutes les soixante-douze heures (noter sur la boîte et sur le patch la date et heure de pose) ; se méfier de la fièvre qui augmente le passage du fentanyl.

Il faut savoir qu'en moyenne douze à dix-huit heures sont nécessaires pour que l'efficacité commence à apparaître. De ce fait, ce médicament est utilisé en relais d'un traitement *per os*. Il faut utiliser la table spécifique d'équivalence de dose et savoir recourir à une forme immédiate de morphine en complément antalgique si nécessaire.

Il existe également plusieurs formes transmuqueuses rapidement actives (comprimées sublingual, applicateur buccal, comprimé gingival, pulvérisateur nasal) : Actiq®, Abstral®, Effentora®, Pecfent®, Recivit®,

Breakyl®, Instanyl®... Ces présentations ne sont pas équivalentes, et en cas de substitution entre elles une nouvelle titration doit être réalisée. Ces formes sont indiquées pour des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

2 Principaux effets indésirables et contre-indications des opioïdes forts

a

Troubles digestifs

Il s'agit des nausées, vomissements, et constipation. Il faut systématiquement, et dès le début du traitement, prévenir la constipation ■ grâce aux conseils hygiénodiététiques (fibres alimentaires, hydratation) et à la co-prescription de un, et mieux deux, accélérateurs du transit (macrogol : Forlax®).

La prévention des nausées et vomissements (moins fréquents que la constipation et transitoires) fait appel à la dompéridone (Motilium® ou Périidys®) en limitant la prescription à la durée de traitement la plus courte (usuellement sept jours maximum) et à la dose la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/j chez l'adulte, au métoclopramide (Primperan®), au métopimazine (Vogalène®).

Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine ne sont que très rarement utilisés, les troubles opioïdo-induits n'étant pas liés à la voie de la sérotonine.

b

Dépression respiratoire

Théoriquement, elle ne survient pas si les opioïdes sont prescrits correctement sans dose de charge, en augmentant progressivement les doses et s'il n'y a pas de surdosage (toujours être très prudent chez des sujets âgés), ni de contre-indication. La dépression respiratoire est antagonisée par la douleur (donc tant qu'il y a douleur, il n'y a pas de dépression respiratoire).

Il faut systématiquement surveiller la fréquence respiratoire (au moins 3 fois par jour et même toutes les heures lors d'une titration) chez les patients recevant un opioïde fort. Si la fréquence respiratoire est inférieure à 6

cycles/minute il faut immédiatement injecter 1/4 d'ampoule de naloxone (Narcan®) à répéter jusqu'à une fréquence respiratoire de 10 cycles/min. Un médecin doit systématiquement être appelé.

c

Autres effets indésirables

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

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

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

d

Contre-indications

- Insuffisance respiratoire ou hépatique.
- État dépressif.
- Traumatisme et hypertension crâniens.
- Syndrome abdominal aigu d'étiologie inconnue.
- Enfant de moins de trente mois en théorie.
- Allaitement.

3 Quelques conseils pratiques

a

Posologie

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

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

Pour les douleurs chroniques, se référer aux recommandations de Limoges (cf. [annexe 11.1](#)).

b

Accoutumance et dépendance

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

La dépendance psychique (conduite toxicomaniaque) est exceptionnelle lorsque la prescription médicale concerne une bonne indication et est bien évaluée – surveillée régulièrement, au cours des douleurs cancéreuses ou des douleurs aiguës. Pour les douleurs chroniques non cancéreuses, le risque est certainement plus élevé, d'où la nécessité de suivre des règles rigoureuses de prescription (recommandations de Limoges).

La dépendance physique existe et nécessite la diminution progressive systématique des doses pour éviter un syndrome de sevrage.

c

Titration

En cas de titration par voie orale, on débute habituellement par une dose initiale de 10 mg de morphine, évaluation de l'efficacité et de la tolérance toutes les heures : en cas de douleur non soulagée, administration de 10 mg en respectant un intervalle d'une heure entre les prises. Au bout de vingt-quatre heures, la dose totale consommée permet de calculer la dose à libération prolongée nécessaire.

En cas de titration IV : 2 à 3 mg de morphine sont administrés toutes les 5 à 10 minutes, jusqu'à l'amélioration de la douleur avec surveillance des effets secondaires (fréquence respiratoire, somnolence). Le relais peut être réalisé avec une forme orale ou à la seringue électrique (IVSE).

II Antalgiques mixtes

A Tramadol (tableau 11.4)

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

Tableau 11.4 Antalgiques mixtes antinociceptifs et modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs – Opioides faibles.

Substance active	Posologie habituelle	Principaux EI Précautions d'emploi	Principales contre- indications

<p>Tramadol (Topalgic®, Contramal®, Zamudol®, oroZamudol®, Zumalgic®, Takadol®...)</p>	<p>Formes à libération immédiate :</p>		
<p>– dose d’attaque : 100 mg en cas de douleur aiguë et 50 ou 100 mg en cas de douleurs chroniques</p>			
<p>– dose d’entretien : 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures</p>			
<p>Au-delà de 75 ans : augmenter à 9 heures l’intervalle entre 2 prises</p> <p>Formes à libération prolongée :</p>			

<p>– Dose initiale : 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol 2 fois par jour, matin et soir</p>			
<p>Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être augmentée à 150 mg ou 200 mg, 2 fois par jour</p>			
<p>– dose maximale : 400 mg par jour</p>			
<p>– Abaissement du seuil épiléptogène</p>			
<p>– Confusion</p>			
<p>– Nausées</p>			
<p>– Vomissements</p>			
<p>– Somnolence</p>			
<p>– Vertiges</p>			
<p>– Constipation</p>			

en cas de prise prolongée			
– Insuffisance respiratoire sévère			
– Intoxications aiguës ou surdosage avec des produits dépresseurs du SNC (alcool, hypnotiques, autres analgésiques...)			
– Association à un IMAO dans les 15 jours			
– Épilepsie non contrôlée par un traitement			
– Allaitement si un traitement au long cours est nécessaire			
Tramadol + paracétamol	Dose d'attaque : 2 cp de l'association	<i>Cf.</i> paracétamol	

(Zaldiar®, Ixprim®)	tramadol/paracétamol 37,5 mg/325 mg (soit 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 650 mg de paracétamol) Max. 8 comprimés par jour (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2 600 mg de paracétamol) Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures		
---------------------	---	--	--

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

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

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

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

B Tapentadol

Le tapentadol (Palexia®) est un antalgique de niveau III ayant un effet opioïde mu faible et un effet monoaminergique (inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine).

Le tapentadol est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte qui ne peuvent être correctement traitées que par les antalgiques opioïdes. Il est remboursé dans les douleurs chroniques sévères chroniques de l'adulte d'origine cancéreuse.

III Antalgiques antidépresseurs

A Antidépresseurs tricycliques

L'amitriptyline (Laroxyl®) est l'antidépresseur de référence dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales, comme traitement de prévention dans les céphalées de tension ou les migraines, ainsi que comme co-analgésique dans la douleur lombaire ou dans la fibromyalgie. L'effet antalgique se manifeste avec un certain délai comme l'effet sur la thymie.

L'action anticholinergique est responsable de la majorité de ses effets secondaires (sommolence, bouche sèche, constipation, hypotension orthostatique, tachycardie, prise de poids). Il est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de prostate et d'infarctus du myocarde récent. Il est introduit initialement à une posologie faible (10 à 25 mg) avec augmentation progressive jusqu'à sa dose thérapeutique (50 à 150 mg).

B Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

Leur action antalgique est liée essentiellement à l'action de la noradrénaline plus qu'à l'action de la sérotonine.

Elle est globalement indépendante de l'action antidépressive.

Ce groupe comprend la venlafaxine (Effexor®), la duloxétine (Cymbalta®) et le milnacipran (Ixel®). Ces molécules inhibent la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine avec une affinité variable pour l'un ou l'autre des transporteurs. Elles sont utilisées dans différents types de douleurs chroniques (polyneuropathie

diabétique, fibromyalgie) mais seuls la duloxétine et le milnacipran ont une AMM dans cette indication (douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte).

IV Antalgiques antihyperalgésiques

A Antagonistes NMDA

La kétamine est un anesthésique général qui possède des propriétés antihyperalgésiantes (en prévenant la sensibilisation des voies nociceptives) et antidépressives. Son utilisation en péri-opératoire permet une épargne opioïde, atténue l'hyperalgésie péricatricielle et diminuerait l'incidence des douleurs postopératoires secondaires. Son utilisation dans les douleurs chroniques n'est pas validée et comporte un risque d'utilisation abusive.

B Antiépileptiques

La gabapentine (Neurontin®) est un antiépileptique indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques, utilisable à des posologies entre 900 et 3 600 mg/j en trois prises. Les effets secondaires fréquents (sédation, sensation vertigineuse, ataxie locomotrice) nécessitent une introduction avec une posologie progressivement croissante. L'utilisation chez le patient âgé, diabétique ou ayant une insuffisance rénale nécessite d'adapter la posologie.

La prégabaline (Lyrica®) est également un antiépileptique indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales. Les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence, l'ataxie locomotrice et la prise de poids, ils nécessitent une introduction avec une posologie progressivement croissante. La prégabaline a également une AMM dans le trouble anxieux généralisé compte tenu de ses propriétés anxiolytiques.

La carbamazépine (Tégrétol®) est un antiépileptique utilisé dans le cadre des névralgies du trijumeau. Son utilisation en rhumatologie est limitée du fait d'une moindre efficacité dans les douleurs neuropathiques.

C Chlorhydrate de néfopam

Cf. § **I.C.3. Chlorhydrate de néfopam.**

V Antalgiques modulateurs de la transmission

A Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux sont indiqués dans le traitement et la prévention des douleurs aiguës (application cutanée d'EMLA®), *via* une anesthésie cutanée superficielle qui dure une à deux heures. Dans les douleurs neuropathiques de topographie limitée (douleur post-zostérienne, douleur sur lésion nerveuse périphérique), l'emplâtre adhésif imprégné d'anesthésique local (Versatis®) est indiqué. Son AMM est limitée à la douleur post-zostérienne. Il contient de la lidocaïne et doit être appliqué au plus douze heures par jour.

B Antiépileptiques

La lamotrigine (Lamiostart®, Lamictal®), l'oxycarbazépine (Trileptal®) et le topiramate (Epilemax®) sont des antiépileptiques sans efficacité prouvée sur les douleurs neuropathiques.

C Capsaïcine

La capsaïcine est la substance responsable des effets du piment. Après un effet excitateur initial, l'application répétée entraîne une désensibilisation des nocicepteurs portés par les fibres fines. Son utilisation en patches (Qutenza®) est indiquée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de topographie limitée chez les adultes non diabétiques. Une application d'une heure de capsaïcine à concentration élevée est efficace pour plusieurs semaines *via* une action « toxique » sur les fibres C dysfonctionnelles.

Points clés

- L'évaluation globale de la douleur est le prérequis indispensable à la prise en charge de la douleur.
- En rhumatologie, la prise en charge de la douleur est souvent indissociable d'une prise en charge fonctionnelle : on traite la douleur pour permettre une reprise le plus rapide de l'autonomie. L'objectif thérapeutique est d'adapter le niveau et la dose de l'antalgique à la douleur pour offrir une antalgie rapidement optimale, avec un minimum d'effets secondaires.
- Dans la douleur aiguë : le traitement doit être si possible rapide, en général médicamenteux et souvent unique.

- Les morphiniques de palier 3 peuvent être donnés dans les atteintes douloureuses chroniques, avec une évaluation bien précise au départ et pendant le traitement. La dépendance et l'accoutumance sont exceptionnelles dans des conditions correctes d'utilisation.
- Dans la douleur chronique, les approches non médicamenteuses sont fondamentales, et renforcent l'action des médicaments.
- Il faut réévaluer régulièrement la douleur pour adapter l'antalgique ou arrêter le traitement lorsque la symptomatologie le permet.
- L'échec thérapeutique est fréquent dans la douleur chronique, et doit justifier une évaluation complète des objectifs du patient, pour mettre à jour une intrication socioprofessionnelle notamment. L'éducation thérapeutique aux antalgiques est un élément très utile dans les pathologies douloureuses chroniques.

Annexe 11.1 – Recommandations de Limoges 2010³

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

Recommandations préliminaires

1. Il existe plusieurs études randomisées comparatives concernant les opioïdes forts dans les douleurs ostéoarticulaires chroniques. Dans ce contexte, de nouvelles recommandations basées sur les preuves scientifiques et l'avis d'experts ont été développées pour aider les cliniciens à utiliser les opioïdes forts dans les douleurs ostéoarticulaires chroniques. (Grade A).
2. Les objectifs d'un traitement par opioïdes forts pour les douleurs rhumatologiques sont de diminuer la douleur et de réactiver la fonction de patients non améliorés par les autres traitements médicamenteux et non médicamenteux bien menés. (Accord professionnel).
3. L'introduction d'un opioïde fort nécessite une démarche diagnostique complète. En cas de doute, il sera légitime de solliciter un avis spécialisé de prise en charge de la douleur. (Accord professionnel).

³ Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier RM, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéoarticulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010 ». Douleurs 2012 ; 13(6) : 259–75.

4. Il n'y a pas de donnée clinique suffisante pour recommander d'utiliser un opioïde fort plutôt qu'un autre. Néanmoins, la forme *per os* est privilégiée en première intention, ainsi que les formes à libération prolongée. (Grade C).

Recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans différentes pathologies douloureuses rhumatologiques

5. *Dans l'arthrose de hanche et de genou*, les opioïdes forts peuvent être proposés après échec ou insuffisance d'action des traitements habituellement recommandés, ou lors d'une contre-indication à la chirurgie ou en attente de celle-ci. (Grade A).
6. *Dans l'arthrose de hanche et de genou*, il est préférable d'utiliser des opioïdes forts à libération prolongée permettant d'agir sur la douleur et à un moindre degré sur la fonction. Pour les modalités précises de prescription, on se référera à la recommandation numéro 16. (Accord professionnel).
7. *Dans la lombalgie chronique*, la prescription d'opioïdes forts ne peut être envisagée que chez des patients sélectionnés :
- après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux ;
 - dans les cas où les composantes psychologique et/ou socioprofessionnelle ne sont pas prépondérantes ;
 - avec un objectif fonctionnel, pour aider à la mise en place d'un programme réadaptatif, chez des patients réévalués très régulièrement. (Accord professionnel).
8. *Dans la lombosciatique chronique*, lorsqu'il existe une composante neuropathique, les opioïdes forts ne peuvent être envisagés qu'après échec ou intolérance aux antidépresseurs tricycliques ou mixtes, aux antiépileptiques et aux techniques non médicamenteuses recommandées dans le traitement des douleurs neuropathiques. (Grade C).
9. *Dans la cervicalgie chronique*, la prescription d'opioïdes forts ne peut être envisagée que chez des patients sélectionnés :
- après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux ;
 - dans les cas où les composantes psychologique et/ou socioprofessionnelle ne sont pas prépondérantes. (Grade C).

10. Dans la polyarthrite rhumatoïde, les opioïdes forts peuvent être utilisés de façon prolongée ou en cures courtes en cas de douleurs résistantes aux autres traitements antalgiques, aux anti-inflammatoires, aux traitements de fond dont les biothérapies. (Grade C).
11. Les opioïdes forts n'ont pas montré leur efficacité dans le traitement de la fibromyalgie et ne sont donc pas recommandés. (Grade C).
12. Dans les douleurs chroniques des fractures vertébrales ostéoporotiques, les opioïdes forts peuvent être proposés après l'échec ou l'insuffisance d'action des traitements habituellement recommandés dans cette pathologie, pour soulager les patients et restaurer une autonomie.

Recommandations concernant l'initiation d'un traitement par opioïdes forts dans les douleurs ostéoarticulaires chroniques

Préalable à la mise en route du traitement

13. La prescription d'un opioïde fort s'intègre dans un contrat de soins entre le médecin responsable de la prescription et le patient, délimitant les objectifs, les limites, les modalités et les critères d'arrêt du traitement. Une information claire doit être fournie au patient.
14. Un avis psychiatrique est conseillé chez les patients jeunes et est indispensable chez les patients atteints de troubles psychiatriques et/ou suspects d'abus.

Initiation et adaptation des opioïdes forts dans les pathologies ostéoarticulaires chroniques

15. En initiation, il est recommandé d'utiliser des formes *per os* à libération prolongée à une posologie de 20 à 60 mg/j (en équivalent morphine). (Accord professionnel).
16. Les modalités de prescription peuvent être adaptées en fonction de l'horaire des douleurs (forme LP une seule fois par jour, le matin pour les douleurs mécaniques, le soir pour les douleurs nocturnes), de l'activité des patients ou de la survenue d'accès douloureux paroxystiques (formes à libération immédiate 30 à 60 minutes avant une activité ou au moment d'un accès douloureux). (Accord professionnel).
17. Il est conseillé d'évaluer l'efficacité (sur la douleur et la fonction) et les éventuels effets indésirables de façon rapprochée pendant la titration. Après l'obtention de la dose efficace, les consultations seront

adaptées au patient. Ce suivi doit être réalisé de préférence par le même médecin. (Accord professionnel).

18. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant chaque augmentation de posologie. (Accord professionnel).

19. La dose efficace d'entretien n'est pas une dose définitive et doit être adaptée régulièrement. En cas d'augmentation rapide des besoins en opioïde fort, une réévaluation complète doit être effectuée. (Grade B).

Recommandations sur l'arrêt du traitement par opioïde fort dans les douleurs ostéoarticulaires chroniques

20. Le traitement par opioïdes forts doit être arrêté en cas :

- d'inefficacité sur la douleur, la fonction ou la qualité de vie en fonction des objectifs initiaux établis avec le patient, après une période test ;
- de mésusage, abus ou signes d'addiction ;
- d'amélioration nette de la symptomatologie douloureuse ou de la fonction permettant d'espérer un sevrage. (Accord professionnel).

21. L'arrêt d'un traitement de longue durée doit être progressif pour éviter un syndrome de sevrage. (Grade B).

22. En cas de difficulté de sevrage, le patient peut être adressé dans un centre de la douleur ou d'addictologie. (Accord professionnel).

Recommandation concernant l'adaptation des opioïdes forts selon le terrain

23. Chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux et respiratoires, il est recommandé de diminuer les doses et/ou d'espacer les prises. Il peut être proposé une seule prise adaptée à l'activité et à la recrudescence des douleurs. La titration peut se faire par des formes à libération immédiate. (Grade C).

Recommandation concernant les associations médicamenteuses avec les opioïdes forts

24. L'association des opioïdes forts à du paracétamol ou aux AINS pourrait permettre une diminution de la consommation d'opioïdes forts et/ou les effets indésirables. (Accord professionnel).

Recommandations concernant la gestion des effets indésirables des opioïdes forts

25. La constipation étant quasi constante, une prévention systématique doit être réalisée dès l'instauration du traitement associant mesures hygiénodietétiques et laxatifs. Un antagoniste opioïde peut être proposé. (Accord professionnel).
26. En cas de constipation induite par les opioïdes, le renforcement des mesures hygiénodietétiques, l'augmentation du traitement laxatif, la recherche d'un fécalome et un traitement rectal sont préconisés. Un antagoniste opioïde peut être proposé. (Accord professionnel).
27. La rotation pour un autre opioïde peut permettre de diminuer les nausées et les vomissements, la constipation, la sédation et les hallucinations. (Grade C).
28. Le patient conduisant un véhicule doit être informé des risques de somnolence, les doses doivent être stables avec une évaluation régulière. (Grade C).

Recommandations concernant la tolérance, la dépendance et le mésusage

29. À chaque visite, une évaluation clinique doit être réalisée avec recherche de signes de mésusage ou de dépendance psychique qui feront reconsidérer le traitement. (Accord professionnel).
30. S'il existe des antécédents d'addiction ou des facteurs de risque de dépendance, le patient doit être suivi conjointement par un psychiatre. (Accord professionnel).